

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr} **ARNUITY ELLIPTA**

furoate de fluticasone en poudre sèche pour inhalation par voie orale

Poudre, 100 mcg ou 200 mcg, pour inhalation par voie orale

Corticostéroïde en inhalation

GlaxoSmithKline Inc
100, Milverton Drive
Bureau 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1
Canada

Date de l'autorisation initiale :
2015-09-21

Date de révision :
2023-09-15

Numéro de contrôle de la présentation : 274458

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	14
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	16
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1 Mode d'action	16
10.2 Pharmacodynamie	16
10.3 Pharmacocinétique	18

11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ÉTUDES CLINIQUES	22
	14.1 Essais cliniques par indication.....	22
	Traitement d’entretien unique quotidien de l’asthme bronchique sensible aux stéroïdes	22
15	MICROBIOLOGIE	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	29
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ARNUIITY ELLIPTA (furoate de fluticasone) est indiqué pour le traitement d'entretien univoquotidien de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans et plus.

ARNUIITY ELLIPTA **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Épisodes d'asthme aigus](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ARNUIITY ELLIPTA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ARNUITY ELLIPTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au furoate de fluticasone, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant (voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).
- ARNUITY ELLIPTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité sévère aux protéines du lait (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité immédiate](#)).
- ARNUITY ELLIPTA est contre-indiqué dans le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres épisodes d'asthme aigus.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- On doit aviser les patients que, pour tirer pleinement parti du traitement, ils doivent prendre ARNUITY ELLIPTA régulièrement, même s'ils ne présentent aucun symptôme.
- Un professionnel de la santé doit réévaluer régulièrement l'état des patients afin de s'assurer que la dose d'ARNUIITY ELLIPTA prescrite est toujours optimale; celle-ci ne doit d'ailleurs être modifiée qu'après consultation médicale.
- Une fois l'asthme devenu stable, il est souhaitable d'avoir recours à la dose efficace la plus faible, afin d'aider à réduire le risque d'effets indésirables.
- Il peut s'écouler jusqu'à 2 semaines ou plus entre le début du traitement et l'obtention d'un bienfait maximal. Le délai d'action et l'ampleur du soulagement des symptômes peuvent varier d'un patient à un autre.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'ARNUITY ELLIPTA est de 100 mcg ou 200 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour.

La dose de départ est choisie en fonction de la gravité de l'asthme du patient. La dose de départ habituellement recommandée chez les patients qui n'utilisent pas de corticostéroïde en inhalation est de 100 mcg. Chez les autres patients, la dose de départ doit être établie en fonction du traitement antiasthmatique antérieur et de la gravité de l'asthme. Chez les patients qui ne répondent pas bien à ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour, le passage à ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour pourrait procurer une meilleure maîtrise de l'asthme.

La dose maximale recommandée d'ARNUITY ELLIPTA est de 200 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour. L'innocuité et l'efficacité d'ARNUITY ELLIPTA lorsque celui-ci est administré à une dose supérieure à la dose maximale recommandée n'ont pas été établies.

Lorsque des épisodes symptomatiques surviennent, les patients doivent employer un bêta₂-agoniste à courte durée d'action en inhalation (médicament de secours, p. ex., le salbutamol) tel qu'il a été prescrit par un médecin pour obtenir un soulagement rapide.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ARNUITY ELLIPTA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. L'emploi d'ARNUITY ELLIPTA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Insuffisance hépatique

Une étude de pharmacologie clinique menée chez des sujets présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère a révélé que l'exposition générale (C_{max} et ASC) au furoate de fluticasone était multipliée par un facteur allant jusqu'à 3 chez ces patients (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). L'administration d'ARNUITY ELLIPTA aux patients présentant une atteinte hépatique commande la prudence parce qu'ils risquent davantage d'éprouver des effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes.

Chez les patients accusant une atteinte hépatique modérée ou sévère, la dose maximale recommandée est de 100 mcg 1 fois par jour.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'atteinte rénale (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

ARNUITY ELLIPTA ne doit être administré que par inhalation orale.

ARNUITY ELLIPTA se prend une fois par jour, à la même heure chaque jour. Il ne convient pas de prendre ARNUITY ELLIPTA plus d'une fois par période de 24 heures. Après avoir pris son médicament, le patient doit se rincer la bouche avec de l'eau (sans l'avaler) afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

4.5 Dose omise

On doit dire aux patients que s'ils oublient de prendre une dose, ils doivent simplement prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. On doit aviser les patients de ne pas prendre une dose de plus.

5 SURDOSAGE

Un surdosage d'ARNUITY ELLIPTA pourrait causer des signes et des symptômes cadrant avec les effets indésirables connus des corticostéroïdes en inhalation (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le surdosage chronique (utilisation de doses excessives durant de longues périodes) peut entraîner des signes et des symptômes d'hypercorticisme (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose d'ARNUITY ELLIPTA. Le cas échéant, il convient d'instaurer un traitement de soutien et de surveiller l'état du patient s'il y a lieu. Toute prise en charge supplémentaire doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison de la région, le cas échéant.

Le risque de toxicité aiguë imputable au corticostéroïde contenu dans ARNUITY ELLIPTA consécutivement à une surdose de ce médicament est faible. En raison de la faible biodisponibilité générale du médicament (13,9 %) et de l'absence d'effets généraux aigus reliés au médicament au cours des essais cliniques, il est peu probable que le surdosage nécessite d'autres interventions que l'observation.

Les essais au cours desquels les sujets ont reçu des doses uniques ou multiples de furoate de fluticasone allant de 50 à 4 000 mcg ont montré que cet agent est bien toléré. Une diminution de la cortisolémie moyenne a été observée aux doses de 500 mcg ou plus administrées une fois par jour pendant 14 jours.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation par voie orale	Poudre sèche pour inhalation par voie orale/ furoate de fluticasone à 100 mcg fuorate de fluticasone à 200 mcg	Lactose monohydraté (qui renferme des protéines du lait)

ARNUITY ELLIPTA s'administre au moyen d'un inhalateur composé d'un boîtier en plastique gris pâle, d'un compteur de doses et d'un couvercle d'embout buccal orange. Cet inhalateur dissimule une bande d'aluminium comptant 14 ou 30 coques. Chaque coque contient une poudre blanche de furoate de fluticasone micronisé (100 mcg ou 200 mcg) et de lactose monohydraté pour inhalation. Le lactose monohydraté renferme des protéines du lait.

La quantité réelle de médicament qui parvient aux poumons dépend de facteurs propres au patient, comme le débit d'air inspiré et le temps inspiratoire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- **Épisodes d'asthme aigu**

ARNUITY ELLIPTA n'est pas un bronchodilatateur et n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme. Un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action, et non ARNUITY ELLIPTA, doit être utilisé pour soulager les symptômes aigus tels que l'essoufflement. Le médecin qui prescrit à son patient ARNUITY ELLIPTA doit également lui fournir un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action pour le soulagement des symptômes aigus pouvant survenir malgré la prise unique quotidienne régulière d'ARNUITY ELLIPTA. On doit conseiller aux patients de communiquer sans tarder avec leur médecin si des crises d'asthme surviennent durant le traitement par ARNUITY ELLIPTA sans qu'il ne soit possible de les soulager par le bronchodilatateur pris à la dose habituelle. Durant ces épisodes, l'état des patients peut nécessiter une corticothérapie orale.

Cancérogène et mutagène

Les seules données existantes proviennent d'études chez l'animal (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Oreille/nez/gorge

- **Candidose oropharyngée**

Durant les essais cliniques, les chercheurs ont constaté l'apparition d'infections à *Candida albicans* dans la bouche et le pharynx de sujets ayant pris ARNUITY ELLIPTA, un effet associé à la prise de corticostéroïdes en inhalation. On doit donc recommander aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau (sans l'avaler) après avoir inhalé ARNUITY ELLIPTA afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Lorsqu'elles se produisent, ces infections doivent être traitées au moyen d'un antifongique topique ou à action générale (c.-à-d. administré par voie orale) approprié, tout en poursuivant le traitement par ARNUITY ELLIPTA. Cela dit, le traitement d'infections sévères commande parfois l'interruption du traitement par ARNUITY ELLIPTA (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Endocrinien/métabolisme

- **Effets généraux**

La prise de tout corticostéroïde en inhalation peut entraîner des effets généraux surtout lorsque celui-ci est prescrit à fortes doses et pour longtemps. Cela dit, les corticostéroïdes risquent beaucoup moins de provoquer de tels effets lorsqu'ils sont administrés par inhalation plutôt que par voie orale. Parmi les effets généraux possibles, notons le syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, une inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, la formation de cataracte, le glaucome et la chorioretinopathie séreuse centrale. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

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

Une fois inhalé, le furoate de fluticasone passe dans la circulation et peut exercer des effets généraux (voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#)). L'effet du furoate de fluticasone sur la fonction de l'axe HHS n'a pas été observé lors du traitement par ARNUITY ELLIPTA aux doses thérapeutiques. L'utilisation de doses supérieures à celles qui sont recommandées ou l'administration de ce médicament avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pourrait toutefois se solder par un dysfonctionnement de l'axe HHS (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il est possible que les effets généraux des corticostéroïdes, tels qu'un hypercorticisme et une inhibition de la fonction surrénalienne (y compris une crise d'insuffisance surrénalienne) se manifestent chez un petit nombre de patients qui y sont particulièrement sensibles. Compte tenu du risque d'absorption générale des corticostéroïdes en inhalation, il convient de surveiller étroitement les patients traités à l'aide d'ARNUITY ELLIPTA afin de déceler le moindre signe que le corticostéroïde exerce chez eux un effet général. On doit apporter une attention particulière aux patients qui viennent tout juste de subir une intervention chirurgicale ou vivant une période de stress afin de détecter les signes d'une réponse surrénalienne insuffisante. Le cas échéant, on doit réduire lentement la dose d'ARNUITY ELLIPTA conformément à la méthode généralement acceptée pour tout corticostéroïde à action générale, et envisager d'autres options thérapeutiques pour la prise en charge de l'asthme.

- **Remplacement de la corticothérapie à action générale par une corticothérapie en inhalation**

Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par une corticothérapie en inhalation, moins active sur le plan général, impose la prudence, car des patients asthmatiques sont décédés des suites d'une insuffisance surrénalienne pendant ou après le passage d'un traitement à un autre. Après l'interruption d'une corticothérapie à action générale, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe HHS ne se rétablisse.

Les patients qui ont antérieurement suivi un traitement d'entretien à l'aide de 20 mg de prednisone ou plus (ou l'équivalent) pourraient être les plus vulnérables, surtout s'ils ont pratiquement cessé de prendre leur corticostéroïde à action générale. Durant cette période où la fonction de l'axe HHS est inhibée, il est possible que les patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne s'ils subissent un traumatisme ou une intervention chirurgicale, ou s'ils contractent une infection (notamment une gastro-entérite) ou une autre affection provoquant une perte importante d'électrolytes. Même si ARNUITY ELLIPTA peut maîtriser les symptômes d'asthme durant de telles périodes, il fournit une quantité de corticostéroïdes à action générale inférieure aux valeurs physiologiques normales et n'exerce PAS l'activité minéralocorticoïde nécessaire pour composer avec ces situations d'urgence lorsqu'il est administré aux doses recommandées.

Il convient de dire aux patients qui ont été sevrés de leur corticostéroïde à action générale de recommencer à prendre leurs corticostéroïdes pour administration orale sans attendre durant des périodes de stress ou une crise d'asthme sévère, et de communiquer avec leur médecin pour obtenir d'autres instructions. Il convient également de recommander à ces patients de porter sur eux une carte d'avertissement indiquant qu'ils pourraient avoir besoin d'une corticothérapie générale d'appoint durant des périodes de stress ou lors d'une crise d'asthme sévère.

Les patients qui ont besoin d'une corticothérapie par voie orale doivent être sevrés lentement de leur corticothérapie à action générale après avoir amorcé leur traitement par ARNUITY

ELLIPTA. L'abandon de la prednisone peut se faire en réduisant la dose quotidienne de 2,5 mg toutes les semaines pendant le traitement par ARNUITY ELLIPTA. La fonction respiratoire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] ou débit expiratoire de pointe [DEP] matinal moyens), l'utilisation de bêta-agonistes et les symptômes d'asthme doivent être surveillés de près durant le retrait de la corticothérapie administrée par voie orale. En plus de surveiller les signes et les symptômes d'asthme, il convient d'examiner les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'une insuffisance surrénalienne tels que la fatigue, la lassitude, la faiblesse, les nausées et les vomissements et une hypotension.

Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par ARNUITY ELLIPTA peut mettre au jour une affection d'origine allergique qui avait été masquée par la corticothérapie à action générale (p. ex., rhinite, conjonctivite, eczéma, arthrite ou maladie associée à une éosinophilie).

Pendant le retrait de la corticothérapie administrée par voie orale, certains patients pourraient manifester des symptômes associés au retrait d'une corticothérapie à action générale (p. ex., douleur musculaire et/ou articulaire, lassitude, dépression) malgré la stabilisation, voire l'amélioration de leur fonction respiratoire.

- **Réduction de la densité minérale osseuse**

L'utilisation prolongée de produits renfermant des corticostéroïdes en inhalation a été liée à des réductions de la densité minérale osseuse. Les effets à long terme de légères variations de la densité minérale osseuse, tels que les fractures, sont inconnus. Il convient de surveiller les patients qui présentent des facteurs de risque importants de diminution de la densité minérale osseuse, tels qu'une immobilisation prolongée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, l'usage du tabac, un âge avancé, une mauvaise alimentation et l'emploi prolongé de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (p. ex., des anticonvulsivants et des corticostéroïdes pris par voie orale), et de leur prodiguer les soins conformes aux normes établies.

- **Effets sur la croissance**

Les corticostéroïdes administrés en inhalation orale peuvent réduire la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents (voir la section [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)). Il convient donc de surveiller la croissance des adolescents traités par ARNUITY ELLIPTA (p. ex., à l'aide d'un stadiomètre). Pour réduire au minimum les effets généraux des corticostéroïdes en inhalation orale, y compris ARNUITY ELLIPTA, on doit avoir recours à la plus faible dose permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'exposition générale au furoate de fluticasone peut tripler chez les sujets présentant une forme légère, modérée ou sévère d'atteinte hépatique comparativement aux sujets sains. Par conséquent, on doit utiliser ARNUITY ELLIPTA avec prudence chez les patients accusant une atteinte hépatique. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes chez ces patients. Chez ceux qui présentent une atteinte hépatique modérée ou sévère, la dose maximale recommandée d'ARNUITY ELLIPTA est de 100 mcg 1 fois par jour (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Immunitaire

- **Réactions d'hypersensibilité immédiate**

Comme avec tout médicament, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir suite à l'administration d'ARNUITY ELLIPTA. Si des signes évoquant une réaction allergique se manifestent (en particulier une difficulté à respirer ou à avaler, une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, une urticaire ou une éruption cutanée), on doit cesser immédiatement l'emploi d'ARNUITY ELLIPTA et instaurer un autre traitement. Le patient NE doit PAS être soumis à une nouvelle tentative de traitement par ARNUITY ELLIPTA si ce dernier est à l'origine de la réaction d'hypersensibilité (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas de réaction anaphylactique ont été signalés chez des patients extrêmement allergiques aux protéines du lait après qu'ils ont inhalé d'autres produits en poudre renfermant du lactose. Par conséquent, les patients présentant une allergie sévère à ces protéines ne doivent pas utiliser ARNUITY ELLIPTA (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients qui reçoivent des agents immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves, voire mortelles, chez les patients sensibles qui prennent des corticostéroïdes. Les patients qui n'ont pas déjà eu ces maladies ou qui n'ont pas été convenablement vaccinés 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 d'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 antivaricelle-zona. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire pourrait être indiquée. (Veuillez consulter les notices d'emballage des produits pour obtenir des renseignements complets sur les immunoglobulines antivaricelle-zona et les immunoglobulines.) Si la varicelle se manifeste, on peut envisager un traitement antiviral.

À l'instar de tous les médicaments à base de corticostéroïdes, ARNUITY ELLIPTA doit être administré avec prudence et seulement si nécessaire aux patients atteints d'une tuberculose évolutive ou quiescente des voies respiratoires, d'infections chroniques ou non traitées, telles des infections générales de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore d'herpès oculaire.

Surveillance et tests de laboratoire

On doit surveiller la survenue des effets propres aux corticostéroïdes chez les patients présentant une atteinte hépatique, puisque l'exposition générale au furoate de fluticasone pourrait être plus marquée chez ces patients.

Les médecins doivent surveiller la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration.

Chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par ARNUITY ELLIPTA, on doit aussi envisager de surveiller les effets sur les os et sur les yeux (cataracte, glaucome et chorioretinopathie séreuse centrale).

Ophtalmologique

Des cas de glaucome, de hausse de la pression intraoculaire (PIO) et de cataractes consécutifs à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes en inhalation ont été signalés. L'administration à long terme de corticostéroïdes en inhalation pourrait entraîner la chorioretinopathie séreuse centrale. Il convient donc de surveiller de près les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents de PIO élevée, de glaucome, de cataractes ou de chorioretinopathie séreuse centrale.

Rénal

Chez les patients présentant une atteinte rénale sévère ($Cl_{cr} < 30$ mL/min), l'exposition au furoate de fluticasone n'a pas augmenté de façon significative comparativement aux sujets sains. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients accusant une atteinte rénale (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Respiratoire

- **Bronchospasme paradoxal**

Comme c'est le cas avec toute autre inhalothérapie, il peut se produire, après l'administration du médicament, un bronchospasme paradoxal caractérisé par une aggravation instantanée de la respiration sifflante qui doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action administré par inhalation, tel que le salbutamol. Dans de tels cas, il convient de cesser l'administration d'ARNUITY ELLIPTA sur-le-champ, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement.

- **Pneumonie**

Lors d'études portant sur l'asthme, la fréquence de la pneumonie ne s'est pas avérée différente entre ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg et le placebo. On ne peut cependant pas exclure la possibilité d'une augmentation de cette fréquence chez les patients asthmatiques recevant des doses plus élevées de corticostéroïdes en inhalation.

Une hausse de la fréquence des cas de pneumonie a été observée chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et recevant des corticostéroïdes en inhalation.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi d'ARNUITY ELLIPTA chez la femme enceinte. Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez des animaux de laboratoire après avoir été administrés par voie générale à des doses relativement faibles. Comme les résultats des études réalisées chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir l'effet des médicaments chez les humains, ARNUITY ELLIPTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés du traitement justifient les risques possibles auxquels le fœtus est exposé. On doit recommander aux patientes de communiquer avec leur médecin si elles tombent enceintes durant le traitement par ARNUITY ELLIPTA.

Travail et accouchement : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi d'ARNUITY ELLIPTA chez la femme parturiente.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le furoate de fluticasone est excrété dans le lait maternel humain. On sait cependant que d'autres corticostéroïdes ont été détectés dans le lait de la mère. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons. Comme on ne dispose d'aucune donnée issue d'essais contrôlés sur l'utilisation d'ARNUITY ELLIPTA pendant l'allaitement, l'emploi de ce médicament chez la femme qui allaite doit se faire avec prudence, et ne pourra être envisagé que si les bienfaits escomptés du traitement pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ARNUITY ELLIPTA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : À la lumière des données dont nous disposons, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, mais la possibilité que certaines personnes plus âgées présentent une sensibilité accrue au traitement ne peut être écartée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- Infection à *Candida albicans*
- Immunosuppression
- Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne
- Diminution de la DMO
- Effets sur la croissance chez les enfants
- Glaucome et cataractes

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

Le programme d'essais cliniques sur le furoate de fluticasone administré au moyen de l'inhalateur ELLIPTA comprenait 10 études contrôlées (7 par placebo) menées à double insu avec groupes parallèles auprès de 6 219 patients asthmatiques âgés de 12 à 84 ans. La durée de ces études s'étendait de 8 à 76 semaines. Les doses administrées allaient de 25 à 800 mcg. ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg a été évalué chez 1 663 patients et ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg, chez 608 patients. La majorité des patients qui ont reçu ARNUITY ELLIPTA étaient des femmes (66 % du groupe ayant reçu la dose de 100 mcg et 62 % de celui ayant reçu la dose de 200 mcg).

Dans l'ensemble, le tableau d'innocuité du furoate de fluticasone correspondait aux effets connus de la classe des corticostéroïdes en inhalation.

Études de 12 et de 24 semaines

La fréquence des effets indésirables associés à ARNUITY ELLIPTA présentée dans le Tableau 2 est fondée sur les résultats d'une étude de 12 semaines (HZA106827) et de 3 études de 24 semaines (FFA112059, FFA114496 et HZA106829) ayant porté sur ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg et à 200 mcg et auxquelles ont participé 1 378 adolescents et adultes atteints d'asthme. Deux des études comportaient un groupe placebo (HZA106827 et FFA112059). Les patients ont reçu ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg ou à 200 mcg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour. Les autres traitements administrés comprenaient le propionate de fluticasone à 250 mcg et à 500 mcg 2 fois par jour. Le taux de retraits en raison d'effets indésirables a été faible dans tous les groupes de traitement (de moins de 1 à 2 %). Les effets indésirables notés lors des autres études ont correspondu à ceux décrits ci-dessous.

Les effets indésirables signalés par au moins 1 % des sujets traités par ARNUITY ELLIPTA et à une fréquence dépassant celle enregistrée chez les témoins sous placebo sont énumérés au Tableau 2.

Tableau 2 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets asthmatiques traités par ARNUITY ELLIPTA et dépassant celle enregistrée dans le groupe placebo

Effet indésirable	ARNUIITY ELLIPTA à 200 mcg (n = 313) %	ARNUIITY ELLIPTA à 100 mcg (n = 438) %	Placebo (n = 318) %
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	13	8	7
Bronchite	4	5	3
Infection des voies respiratoires supérieures	3	3	2
Sinusite	4	3	< 1
Pharyngite	2	3	2
Grippe	5	1	0
Infection virale des voies respiratoires	3	< 1	0
Candidose buccale	2	1	0
Rhinite	2	< 1	0
Candidose oropharyngée	< 1	1	0
Gastro-entérite	< 1	1	< 1
Cystite	1	< 1	< 1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleur oropharyngée	4	2	< 1
Toux	3	< 1	1
Dysphonie	2	1	0
Rhinite allergique	< 1	1	< 1
Congestion nasale	< 1	1	< 1
Trouble respiratoire	1	0	0
Trouble du système nerveux			
Céphalée	9	6	4
Troubles gastro-intestinaux			
Odontalgie	1	2	< 1
Douleur abdominale	2	0	< 1
Douleur abdominale haute	< 1	1	< 1
Diarrhée	1	< 1	< 1
Blessures, empoisonnements et complications d'une intervention			
Douleur associée à une intervention	1	< 1	< 1
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	3	3	< 1
Troubles vasculaires			
Hypertension	1	< 1	0

Études FFA112059, FFA114496, HZA106827 et HZA106829

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été observés à une fréquence de moins de 1 %.

Troubles cardiaques : palpitations, angine de poitrine, cardiomyopathie congestive, extrasystoles ventriculaires.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : obstruction des trompes d'Eustache.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

Troubles oculaires : œdème de la paupière, cataracte, conjonctivite, conjonctivite allergique, prurit oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : gastrite, sécheresse de la bouche, chéilite, constipation, maladie de Crohn, diverticule, syndrome du côlon irritable, odynophagie, érosion de la muqueuse buccale, pancréatite.

Affections générales et anomalies au point d'administration : maladie pseudo-grippale, asthénie, frissons, douleur faciale, œdème périphérique.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite aiguë.

Troubles immunitaires : allergie saisonnière, allergie alimentaire, allergie à l'iode.

Infections et infestations : herpès de la bouche, infection des voies respiratoires, infection vaginale, infection virale, abcès, zona, otite externe, abcès dentaire, infection dentaire, pharyngite virale, mycose vulvovaginale, rhinite bactérienne, bactériémie à *Escherichia*, folliculite, infection virale gastro-intestinale, gingivite, infection à *Haemophilus*, infection, laryngite virale, infection locale, infection des voies respiratoires inférieures, infection des ongles, otite moyenne, pharyngoamygdalite, pulpite, infection cutanée, amygdalite bactérienne, rhinite virale, trachéite virale, infection virale des voies respiratoires supérieures.

Blessure, empoisonnement et complication des suites d'une intervention : entorse ligamentaire, fracture de la main, fracture d'une côte, morsure d'animal, fracture de l'avant-bras, dislocation articulaire, lacération, lésion au ménisque, blessure à l'ongle, syndrome cervical post-traumatique.

Analyses : hausse de la température corporelle, hausse de la glycémie, hausse de la tension artérielle, augmentation de la concentration d'enzymes hépatiques.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète sucré, hypercholestérolémie.

Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur à la poitrine, arthrose, chondromalacie, chondropathie, fibromyalgie, dégénérescence des disques intervertébraux, protrusion des disques intervertébraux, ostéite, ostéochondrose, ostéoporose, spondylolisthésis.

Néoplasmes bénins, malins ou de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes) : papillome buccal, cancer de la prostate, thymome.

Troubles du système nerveux : névralgie intercostale, syncope, migraine, tremblements, présyncope, névralgie sciatique, somnolence.

Troubles psychiatriques : insomnie, trouble du sommeil, anxiété, dépression.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : douleurs mammaires, kyste épидидymaire, métrorragie.

Troubles rénaux et urinaires : cystite hémorragique, colique néphrétique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite saisonnière, congestion des voies respiratoires, épistaxis, pneumopathie interstitielle, ronflement, inflammation des cordes vocales, asthme à l'effort.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : acné, ampoule, éruption cutanée généralisée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite.

Circonstances sociales : stress au travail.

Troubles vasculaires : thrombophlébite, crise hypertensive, thrombose veineuse.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles immunitaires : réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie (rare), d'œdème de Quincke (rare), d'éruption cutanée (rare) et d'urticaire (rare).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicaments	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC	Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé de l'organisme lors du métabolisme de premier passage important dans le foie par le biais de l'isoenzyme CYP3A4. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition générale au furoate de fluticasone, ce qui pourrait mener à une probabilité accrue d'effets indésirables.	La prudence est de mise lorsque le recours à ARNUITY ELLIPTA administré en concomitance avec un traitement prolongé par le kétoconazole et par d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est envisagé (p. ex., le ritonavir, la clarithromycine, le conivaptan, l'indinavir, l'itraconazole, le lopinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine et le voriconazole).
Inhibiteurs de la glycoprotéine P	T	Modification peu probable de l'exposition générale au furoate de fluticasone	Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été effectuée pour un inhibiteur de la glycoprotéine P en particulier et le furoate de fluticasone.

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie. Aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été réalisée étant donné qu'aucun effet d'importance clinique de ce genre n'est à prévoir.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une forte activité anti-inflammatoire. L'inflammation est un élément important de la pathogenèse de l'asthme. Le mécanisme exact grâce auquel le furoate de fluticasone atténue les symptômes de l'asthme n'est pas encore connu. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes agissent de nombreuses manières sur une multitude de cellules (p. ex., mastocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) intervenant dans le processus inflammatoire. Des modèles *in vitro* et *in vivo* ont permis de démontrer que le furoate de fluticasone exerce des effets particuliers dont les suivants : activation de l'élément de réponse aux glucocorticoïdes, inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le NFκB qui entraîne l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires, et inhibition de l'éosinophilie pulmonaire induite par des antigènes chez des rats sensibles. Ces effets anti-inflammatoires contribueraient à l'efficacité des corticostéroïdes dans le traitement de l'asthme.

Des études *in vitro* montrent que le furoate de fluticasone a une affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain qui est environ 29,9 fois plus grande que celle de la dexaméthasone et 1,7 fois plus grande que celle du propionate de fluticasone. Des études *in vitro* ont également révélé que la translocation du récepteur des glucocorticoïdes à l'intérieur du noyau cellulaire (condition essentielle à toute activité anti-inflammatoire) est plus rapide et plus durable avec le furoate de fluticasone qu'avec le propionate de fluticasone. La présence du récepteur des glucocorticoïdes à l'intérieur du noyau a en effet pu être observée 30 heures après l'exposition au furoate de fluticasone, ce qui n'a pas été le cas avec le propionate de fluticasone. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Bien qu'ils soient efficaces dans le traitement de l'asthme, les corticostéroïdes ne soulagent pas nécessairement les symptômes de façon immédiate. Le délai d'action et l'ampleur du soulagement des symptômes peuvent varier d'un patient à un autre. Une fois le traitement amorcé, il faut parfois attendre une semaine ou plus avant que le médicament exerce son plein effet. De même, à l'arrêt du traitement par un corticostéroïde, plusieurs jours peuvent s'écouler avant que les symptômes réapparaissent.

10.2 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie du furoate de fluticasone a été déterminée lors d'études ayant porté sur le médicament administré seul et sur son association avec le vilantérol.

Effets sur la fonction de l'axe HHS :

C'est un fait reconnu que les corticostéroïdes administrés par voie générale exercent des effets indésirables sur la fonction de l'axe HHS et que ces derniers ont également été rapportés avec les corticostéroïdes administrés par inhalation ou par voie nasale. Selon les données pharmacologiques cliniques et les données cliniques, l'inhalation répétée de doses de furoate de fluticasone pouvant atteindre 400 mcg par des sujets sains n'a pas systématiquement été reliée à des baisses statistiquement significatives de la cortisolémie et de la cortisolurie. À des doses plus élevées (au-delà de la limite supérieure de la marge thérapeutique), des baisses de ces paramètres typiques de la classe des corticostéroïdes ont été observées. Selon des méta-analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population qui visaient à évaluer les effets de l'ASC du furoate de fluticasone sur la cortisolémie (n = 372) et la cortisolurie (n = 597) chez des sujets adultes en santé et des patients atteints d'asthme, une exposition générale au furoate de fluticasone environ 4 fois plus élevée que celle observée à la dose thérapeutique de 200 mcg serait nécessaire pour réduire la cortisolémie/cortisolurie de 50 %. La cortisolémie des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée a diminué du tiers environ après qu'ils aient pris l'association formée de furoate de fluticasone et de vilantérol à 200 mcg/25 mcg, ce qui cadre avec l'augmentation de l'exposition générale au furoate de fluticasone. Un effet semblable est à prévoir chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère qui recevraient cette dose.

Effets cardiaques :

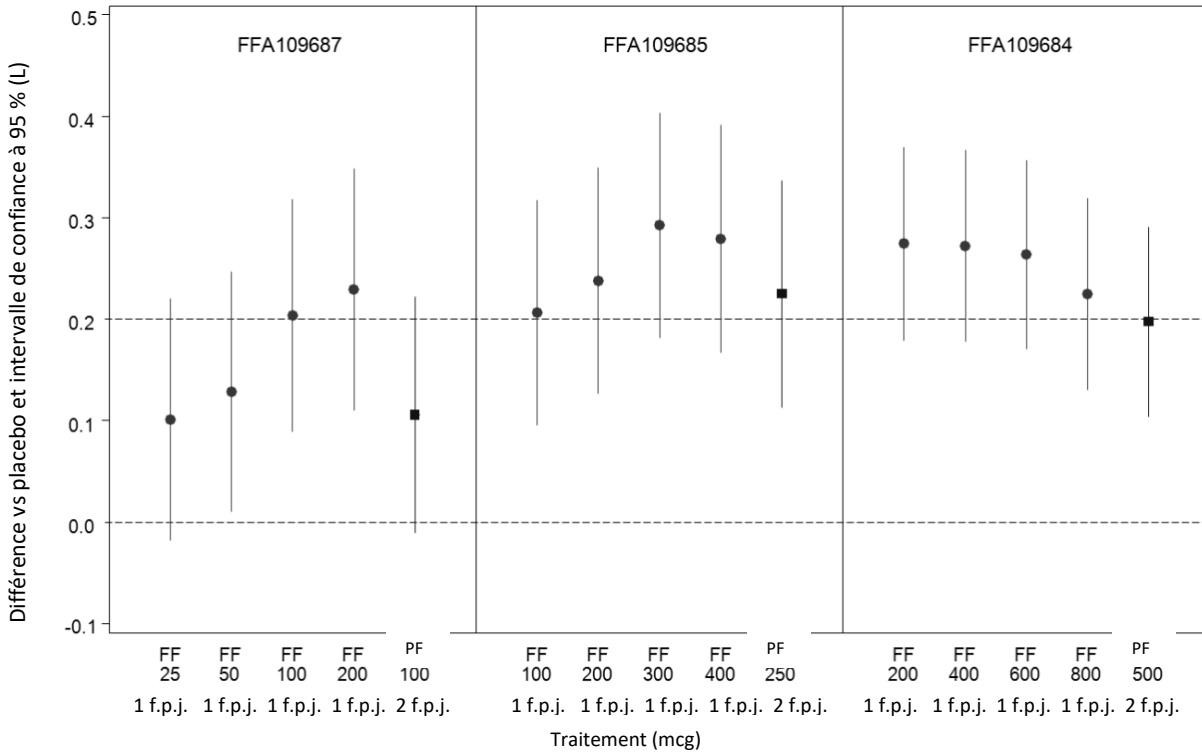
Au cours d'un essai portant sur l'intervalle QT/QTc, l'administration de furoate de fluticasone n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QTc. L'effet d'une dose unique de 4 000 mcg de furoate de fluticasone administré par inhalation orale sur l'intervalle QTc a été évalué durant une période de 24 heures chez 40 sujets en santé des deux sexes au cours d'un essai avec permutation contrôlé par placebo et par témoin positif (dose unique de 400 mg de moxifloxacine administrée par voie orale). La variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF relevée après l'administration de furoate de fluticasone par rapport au début de l'essai était semblable à celle observée avec le placebo, la différence entre les traitements s'établissant à 0,788 msec (IC à 90 % : de -1,802 à 3,378). Par comparaison, la moxifloxacine administrée sous forme de comprimé à 400 mg a entraîné une prolongation de la variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, la différence entre les traitements s'établissant à 9,929 msec (IC à 90 % : de 7,339 à 12,520).

Pharmacologie clinique

Études de détermination de la dose

Huit doses de furoate de fluticasone allant de 25 à 800 mcg 1 fois par jour ont été évaluées dans le cadre de trois études de 8 semaines menées à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par placebo chez des sujets asthmatiques (FFA109687, FFA109685 et FFA109684). Dans les trois études, les sujets présentaient au départ un asthme non maîtrisé par des traitements faisant appel à un bêta₂-agoniste à courte durée d'action et/ou à des médicaments de fond autres qu'un corticostéroïde en inhalation (FFA109687), à un corticostéroïde en inhalation à faible dose (FFA109685) ou à un corticostéroïde en inhalation à dose moyenne (FFA109684). Les études présentées à la Figure 1 avaient pour but de déterminer la dose d'ARNUIITY ELLIPTA et n'étaient pas conçues pour produire des données d'efficacité comparative; elles ne doivent donc pas être interprétées comme étant preuve de supériorité ou d'infériorité par rapport au propionate de fluticasone. Une augmentation liée à la dose du VEMS minimal a été observée à la 8^e semaine aux doses de 25 à 200 mcg, mais aucun bienfait additionnel n'a été démontré avec constance aux doses supérieures à 200 mcg, comme le montre la Figure 1.

Figure 1 Études de détermination de la dose



FF = furoate de fluticasone; PF = propionate de fluticasone; 1 f.p.j. = une fois par jour; 2 f.p.j. = deux fois par jour

Dans le but d'évaluer la fréquence d'administration, on a réalisé une étude distincte (FFA112202) en vue de comparer les traitements suivants : furoate de fluticasone à 200 mcg 1 fois par jour, furoate de fluticasone à 100 mcg 2 fois par jour, propionate de fluticasone à 100 mcg 2 fois par jour et propionate de fluticasone à 200 mcg 1 fois par jour. Les résultats de cette étude ont appuyé la sélection de la fréquence d'administration quotidienne.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 Bilan pharmacocinétique du furoate de fluticasone chez des sujets sains

ARNUIITY ELLIPTA	C_{max} (pg/mL) Moyenne géométrique (% CV)	$ASC_{(0-24)}$ (pg.h/mL) Moyenne géométrique (% CV)	T_{max} (h) Médiane (min., max)
Furoate de fluticasone à 100 mcg	28,8 (42,3)	373 (39,4)	0,50 (0,25, 3,00)
Furoate de fluticasone à 200 mcg	49,0 (37,6)	643 (30,4)	0,75 (0,25, 3,00)

Tableau 5 Bilan pharmacocinétique du furoate de fluticasone (C_{max} et $ASC_{(0-24)}$) chez des sujets atteints d'asthme (moyenne géométrique [IC à 95 %])

ARNUIITY ELLIPTA	C_{max} (pg/mL)	$ASC_{(0-24)}$ (pg.h/mL)
Furoate de fluticasone à 100 mcg	27,0 (15,4, 50,3)	180,7 (117,4, 292,0)
Furoate de fluticasone à 200 mcg	55,1 (32,6, 98,2)	394,5 (194,4, 917,8)

Absorption

Le furoate de fluticasone agit directement dans les poumons. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de ce médicament ne peuvent servir à en prédire l'effet thérapeutique. La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone administré en inhalation s'élève, en moyenne, à 14 %. Puisque la biodisponibilité orale de la fraction avalée n'est que de 1,3 % en moyenne, l'exposition générale au furoate de fluticasone consécutive à son inhalation est surtout imputable à l'absorption de la fraction de la dose de médicament inhalée qui parvient aux poumons.

Distribution

Après son administration par voie intraveineuse à des sujets sains, le furoate de fluticasone a affiché un volume de distribution moyen de 661 L à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le furoate de fluticasone se lie fortement aux protéines plasmatiques (99,6 %).

Métabolisme

Après son administration par voie intraveineuse à des sujets sains, le furoate de fluticasone est principalement éliminé de la grande circulation par le foie au moyen de l'isoenzyme CYP3A4 (clairance plasmatique totale de 65,4 L/h). Le furoate de fluticasone subit rapidement un métabolisme de premier passage, et sa biotransformation se fait essentiellement par hydrolyse du groupement S-fluorométhylcarbothioate, celle-ci aboutissant à la formation de métabolites dotés d'une activité corticostéroïde considérablement affaiblie. Aucun signe de clivage du groupement furoate conduisant à la formation de fluticasone n'est ressorti des études *in vivo*.

Élimination

Le furoate de fluticasone et ses métabolites sont éliminés principalement dans les fèces, ce qui correspond à environ 101 % et 90 % de la dose administrée par voie orale et par voie intraveineuse, respectivement. L'excrétat urinaire contient environ 1 et 2 % de la dose administrée par voie orale et intraveineuse, respectivement. Après inhalations répétées, la demi-vie d'élimination plasmatique s'élève à 24 heures en moyenne.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune modification posologique n'est recommandée chez les adolescents (de 12 à 17 ans). L'innocuité et l'efficacité d'ARNIVITY ELLIPTA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Les corticostéroïdes administrés en inhalation orale peuvent freiner la vitesse de croissance des enfants. Une maîtrise inadéquate de l'asthme ou le recours aux corticostéroïdes à des fins thérapeutiques, y compris des corticostéroïdes en inhalation, peuvent ralentir la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents. Chez ces derniers, l'effet d'un traitement à long terme par un corticostéroïde en inhalation, y compris le furoate de fluticasone, sur la taille finale à l'âge adulte est inconnu.

Des essais cliniques contrôlés ont montré que les corticostéroïdes en inhalation peuvent entraîner un ralentissement de la croissance chez les enfants. Le ralentissement moyen noté a été de l'ordre d'environ 1 cm/année (extrêmes : 0,3 et 1,8 cm/année) et semble être en lien avec la dose et la durée de l'exposition. Cet effet a été observé en l'absence de résultats d'épreuves de laboratoire démontrant une inhibition de la fonction de l'axe HHS, ce qui laisse croire que la vitesse de croissance représente un indicateur plus sensible de l'exposition générale aux corticostéroïdes chez les enfants que certains tests couramment employés pour évaluer cette fonction. Les effets à long terme du ralentissement de la croissance associé à la

prise de corticostéroïdes en inhalation orale, y compris l'incidence sur la taille finale à l'âge adulte, sont inconnus. La possibilité de rattraper le retard après l'arrêt du traitement par un corticostéroïde en inhalation orale n'a pas été étudiée de façon adéquate. Il convient donc de surveiller la croissance (p. ex., à l'aide d'un stadiomètre) des enfants et des adolescents recevant un corticostéroïde en inhalation orale, y compris ARNUITY ELLIPTA. Les effets potentiels sur la croissance d'un traitement prolongé doivent être évalués par rapport aux bienfaits cliniques qu'offre le traitement et aux risques éventuels associés aux autres choix de traitement. Pour réduire au minimum les effets généraux des corticostéroïdes en inhalation orale, y compris ARNUITY ELLIPTA, on doit avoir recours à la plus faible dose permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Dans une étude multicentrique d'un an menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo, on a évalué les effets d'un traitement par le furoate de fluticasone en vaporisateur nasal à 110 mcg 1 fois par jour sur la vitesse de croissance de 474 enfants prépubères (filles âgées de 5 à 7,5 ans et garçons de 5 à 8,5 ans), évaluée au moyen d'un stadiomètre. La vitesse de croissance moyenne pendant la période de traitement de 52 semaines a été plus lente chez les patients du groupe furoate de fluticasone en vaporisateur nasal (5,19 cm/année) que chez ceux du groupe placebo (5,46 cm/année). Le ralentissement moyen de la croissance a été de 0,27 cm/année (IC à 95 % : de 0,06 à 0,48; voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

- **Personnes âgées** : Rien n'indique que l'âge (jusqu'à 84 ans) influe sur la pharmacocinétique d'ARNUITY ELLIPTA chez les sujets asthmatiques.

Les essais cliniques sur le traitement de l'asthme par ARNUITY ELLIPTA ont été menés auprès de 285 sujets âgés de 65 ans et plus (dont 216 ont reçu ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg ou à 200 mcg) et de 32 sujets âgés de 75 ans et plus (dont 22 ont pris ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg ou à 200 mcg). Dans l'ensemble, aucune différence n'est ressortie quant à l'innocuité ou à l'efficacité de ce médicament entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, selon d'autres rapports d'expérience clinique, les sujets âgés et les plus jeunes répondent au traitement de façon similaire.

- **Sexe** : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont révélé qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de furoate de fluticasone en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : Au cours des études portant sur l'asthme, l'exposition générale ($ASC_{[0-24]}$) estimée consécutive à l'administration de furoate de fluticasone était, en moyenne, de 43 % plus élevée chez les sujets originaires du Japon ainsi que de l'est et du sud-est de l'Asie que chez les sujets de race blanche. Rien n'a cependant indiqué que l'exposition générale accrue chez ces populations est associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables, comme l'inhibition de la fonction de l'axe HHS.
- **Insuffisance hépatique** : Des chercheurs ont constaté que, au bout de 7 jours de traitement par l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol à 200 mcg/25 mcg (à 100 mcg/12,5 mcg chez les personnes présentant une atteinte sévère), l'exposition générale au furoate de fluticasone était plus élevée ($ASC_{[0-24]}$ jusqu'à 3 fois plus élevée) chez les sujets présentant une atteinte hépatique que chez les sujets sains (catégories A, B ou C de Child-Pugh). Chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée (association furoate de fluticasone-vilantérol à 200 mcg/25 mcg), l'exposition générale accrue au furoate de fluticasone a été associée à une réduction moyenne de 34 % de la cortisolémie comparativement aux sujets sains (catégorie B

de Child-Pugh). L'exposition générale normalisée en fonction de la dose de furoate de fluticasone s'est révélée similaire chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (catégorie B ou C de Child-Pugh). Chez les patients accusant une atteinte hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 100 mcg.

- **Insuffisance rénale** : Une étude sur la pharmacologie de l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol a indiqué qu'une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) n'a pas entraîné une augmentation significative de l'exposition au furoate de fluticasone ni des effets corticostéroïdes généraux plus marqués que chez les sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'atteinte rénale. Les effets de l'hémodialyse n'ont pas été étudiés.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Ne pas entreposer à une température supérieure à 25 °C. Conserver le produit dans un endroit sec, à l'abri d'une source de chaleur directe et des rayons du soleil. Si l'inhalateur est conservé au réfrigérateur, il doit en être sorti au moins une heure avant l'utilisation pour permettre au produit d'atteindre la température ambiante.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ARNUIITY ELLIPTA se présente dans un plateau doublé d'aluminium contenant un sachet renfermant un agent dessiccateur. Le plateau est scellé au moyen d'un opercule pelable qui, de concert avec l'agent dessiccateur, protège le produit de l'humidité. L'opercule ne doit être enlevé qu'au moment de se servir du médicament pour la première fois. Une fois l'emballage ouvert, on doit jeter le sachet contenant l'agent dessiccateur.

Il convient d'aviser les patients d'inscrire la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette. La date doit être ajoutée dès que l'inhalateur a été retiré du plateau.

ARNUIITY ELLIPTA doit être jeté de manière sécuritaire lorsque le compteur de doses indique « 0 » ou 6 semaines après avoir été retiré du plateau d'aluminium, selon la première éventualité.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

furoate de fluticasone

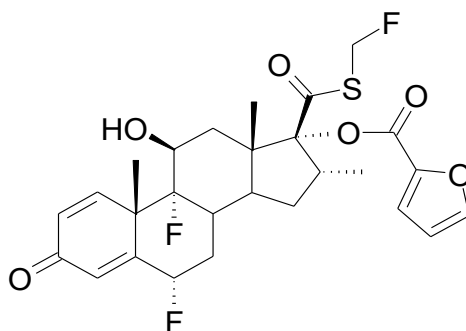
Nom chimique :

(6 α , 11 β , 16 α , 17 α)-6,9-difluoro-17-
{[(fluorométhyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-
méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17-yl 2-
furancarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₂₇H₂₉F₃O₆S 538,6

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le furoate de fluticasone est une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement d'entretien unquotidien de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes

Plan des études et données démographiques

L'efficacité d'ARNIVITY ELLIPTA à 100 mcg et à 200 mcg dans le traitement de l'asthme a été évaluée dans le cadre de quatre essais cliniques (FFA112059, HZA106827, FFA114496 et HZA106829) de 12 à 24 semaines, menés à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles chez des patients âgés de 12 ans ou plus, souffrant d'asthme persistant. Ces essais déterminants visaient à évaluer l'efficacité d'ARNIVITY ELLIPTA à 100 mcg et à 200 mcg, administré une fois par jour en soirée, sur la fonction respiratoire de sujets dont l'asthme n'était pas maîtrisé par leur traitement actuel par un corticostéroïde en inhalation ou par un traitement associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

Dans deux de ces essais (FFA112059 et HZA106829), un groupe de comparaison a été formé pour comparer les bienfaits relatifs d'ARNIVITY ELLIPTA avec ceux du propionate de fluticasone, un corticostéroïde en inhalation, dont les effets sont établis.

Le médicament à l'étude a été administré sous forme de poudre pour inhalation. Le paramètre d'évaluation principal de toutes les études déterminantes était la variation, par rapport à la valeur de départ, du VEMS minimal en soirée mesuré environ 24 heures après la prise de la dernière dose. Le VEMS minimal (évalué approximativement 24 heures après la prise de la dose précédente) a également

été mesuré lors des visites à la clinique tout au long des études. Les études HZA106827 et HZA106829 avaient également comme paramètre principal la variation, par rapport à la valeur de départ, du VEMS moyen pondéré, mesuré en série 5, 15 et 30 minutes ainsi que 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 et 24 heures après la prise de la dernière dose auprès d'un sous-groupe de patients. Le Tableau 6 rend compte en détail du plan des études déterminantes ainsi que des caractéristiques démographiques des patients.

Tableau 6 Résumé des plans d'étude et des données démographiques des participants aux études déterminantes

N° de l'étude	Plan de l'étude, voie d'administration et durée de l'étude	Traitement et posologie	Sujets de l'étude Âge moyen (extrêmes) Sexe (%)	Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité
FFA112059	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo (avec médicament de secours), double placebo et groupes parallèles afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du FF à 100 mcg administré une fois par jour, le soir, à des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme bronchique persistant	FF à 100 mcg 1 f.p.j. PF à 250 mcg 2 f.p.j. Placebo	Total : 343 40,6 ans (12-84) Hommes : 41 % Femmes : 59 %	VEMS minimal à la 24 ^e semaine
HZA106827	Étude multicentrique de 12 semaines, menée à double insu, avec stratification, répartition aléatoire, contrôle par placebo (avec médicament de secours) et groupes parallèles visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 100 mcg/25 mcg avec celles du FF à 100 mcg, tous administrés 1 fois par jour, le soir, chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme bronchique persistant	FF à 100 mcg 1 f.p.j. FF-/VI à 100 mcg/25 mcg 1 f.p.j. Placebo	Total : 609 39,7 ans (12-84) Hommes : 42 % Femmes : 58 %	VEMS minimal à la 12 ^e semaine VEMS moyen pondéré (entre 0 et 24 heures) à la 12 ^e semaine
FFA114496	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du FF à 100 mcg et à 200 mcg administré 1 fois par jour, le soir, chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme persistant	FF à 100 mcg 1 f.p.j. FF à 200 mcg 1 f.p.j.	Total : 238 45,9 ans (12-76) Hommes : 33 % Femmes : 67 %	VEMS minimal à la 24 ^e semaine

N° de l'étude	Plan de l'étude, voie d'administration et durée de l'étude	Traitement et posologie	Sujets de l'étude Âge moyen (extrêmes) Sexe (%)	Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité
HZA106829	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu avec stratification, répartition aléatoire, double placebo, groupes parallèles et agent de comparaison actif visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 200 mcg/25 mcg administrée 1 fois par jour, le soir, avec celles du FF à 200 mcg administré seul 1 fois par jour, le soir, chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme bronchique persistant	FF à 200 mcg 1 f.p.j. FF-VI à 200 mcg/25 mcg 1 f.p.j. PF à 500 mcg 2 f.p.j.	Total : 586 46,2 ans (12-76) Hommes : 41 % Femmes : 59 %	VEMS minimal à la 24 ^e semaine* VEMS moyen pondéré (entre 0 et 24 heures) à la 24 ^e semaine

Remarques :

f.p.j. = fois par jour; FF = furoate de fluticasone; PF = propionate de fluticasone; VI = vilantérol

* Le FF a été comparé au PF uniquement sur le plan du VEMS minimal.

Résultats des études

L'étude FFA112059 visait à évaluer l'efficacité d'ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg, 1 fois par jour, et du propionate de fluticasone à 250 mcg, 2 fois par jour, sur la fonction respiratoire de sujets asthmatiques comparativement au placebo. L'étude a comporté une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle les sujets admis à l'étude ont présenté des symptômes tout en prenant une dose faible ou modérée de leur corticostéroïde en inhalation habituel (c.-à-d. le propionate de fluticasone de 100 à 500 mcg par jour ou l'équivalent). Le VEMS initial moyen correspondait globalement à environ 73 % de la valeur théorique et il était similaire dans les trois groupes de traitement. Trente-cinq pour cent des sujets sous placebo et 19 % des sujets traités par ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg n'ont pas participé jusqu'à la fin à cette étude de 24 semaines.

La variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la 24^e semaine s'est avérée significativement plus importante dans les groupes ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg, 1 fois par jour (146 mL), et propionate de fluticasone à 250 mcg, 2 fois par jour (145 mL), que chez les témoins recevant un placebo (voir le Tableau 7). De plus, l'amélioration du pourcentage de périodes de 24 heures sans utilisation du médicament de secours (bêta₂-agoniste) a été plus importante dans une mesure statistiquement significative chez les sujets recevant ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg, 1 fois par jour que chez ceux sous placebo (différence entre les traitements de 14,8 %, IC à 95 % : de 6,9 à 22,7, $p < 0,001$, ce qui équivaut à 1 jour de plus par semaine sans recours au médicament de secours).

Tableau 7 Analyse statistique de la variation du VEMS minimal (mL) entre le début de l'étude FFA112059 et la 24^e semaine (population en IT)

VEMS minimal (mL) à la 24 ^e semaine	Placebo (n = 113)	ARNUIITY ELLIPTA à 100 mcg, 1 f.p.j. (n = 111)	Propionate de fluticasone à 250 mcg, 2 f.p.j. (n = 107)
Moyenne (MC)	2 372	2 519	2 517
Variation moyenne (MC) depuis le début de l'étude (e.-t.)	15 (39,4)	161 (39,8)	159 (40,6)
Comparaison avec le placebo			
Différence		146	145
IC à 95 %		de 36 à 257	de 33 à 257
Valeur de <i>p</i>		0,009	0,011

Analyse de covariance réalisée pour tenir compte des covariables suivantes : valeurs initiales, région, sexe, âge et traitement

MC = moindres carrés

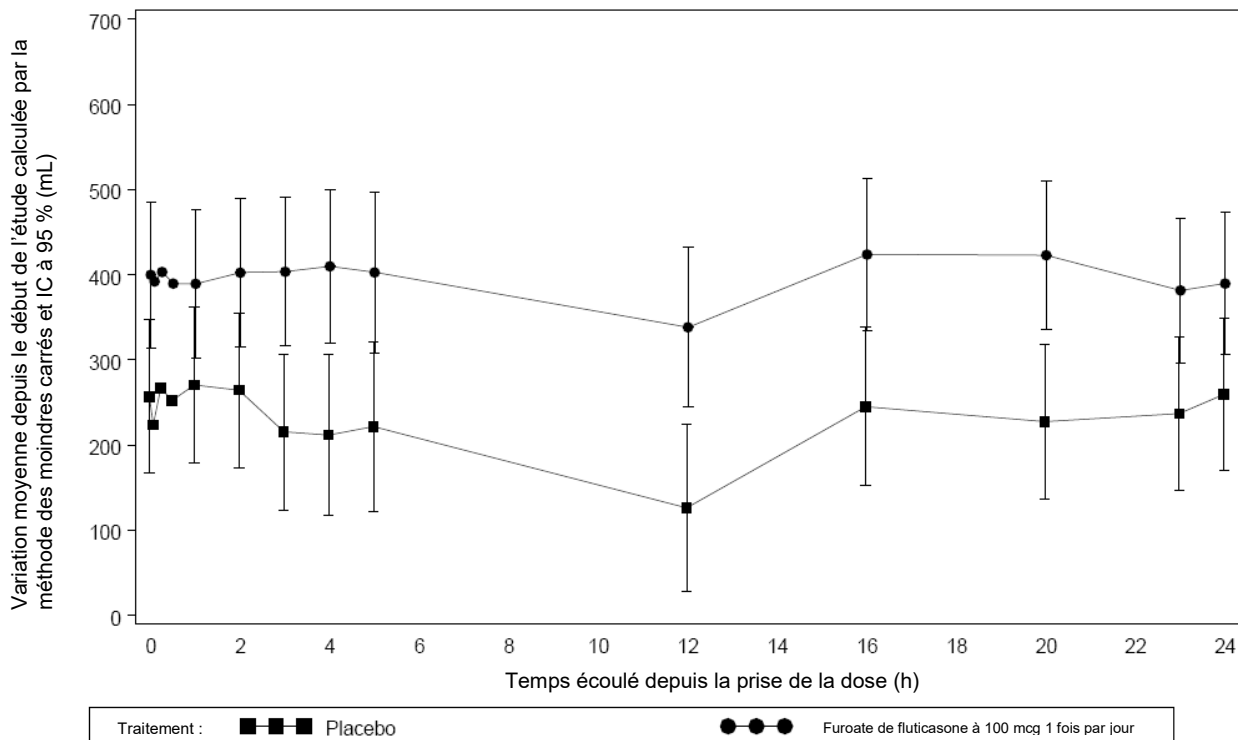
e.-t. = erreur-type

Dans le cadre de l'étude HZA106827, l'efficacité d'ARNUIITY ELLIPTA à 100 mcg administré une fois par jour, le soir, sur la fonction respiratoire a été comparée avec celle d'un placebo chez des sujets atteints d'asthme. L'association de furoate de fluticasone à 100 mcg et de vilantérol à 25 mcg a également été employée à titre d'agent de comparaison. L'étude a comporté une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle les sujets admis à l'étude ont présenté des symptômes tout en prenant une dose faible ou modérée de leur corticostéroïde en inhalation habituel (c.-à-d. le propionate de fluticasone à 200 à 500 mcg par jour ou l'équivalent). Durant cette période, les sujets ont abandonné l'emploi du BALA. Le VEMS initial moyen correspondait à environ 70 % de la valeur théorique dans les deux groupes de traitement. Vingt-six pour cent des sujets sous placebo et 10 % des sujets traités par ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg n'ont pas participé jusqu'à la fin à cette étude de 12 semaines.

Tout au long de l'étude, ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg 1 fois par jour a été associé à une variation des valeurs initiales plus marquée que le placebo. À la 12^e semaine, la variation du VEMS minimal dans le groupe ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg 1 fois par jour a été significativement plus importante que dans le groupe placebo (136 mL, IC à 95 % : de 51 à 222, *p* = 0,002). La variation du VEMS moyen pondéré (mesurée auprès d'un sous-groupe de patients [*n* = 201]) a également été significativement plus appréciable lors du traitement par ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg que de celui par le placebo (186 mL; IC à 95 % : de 62 à 310, *p* = 0,003).

Les améliorations de la fonction respiratoire ont été maintenues durant 24 heures (Figure 2).

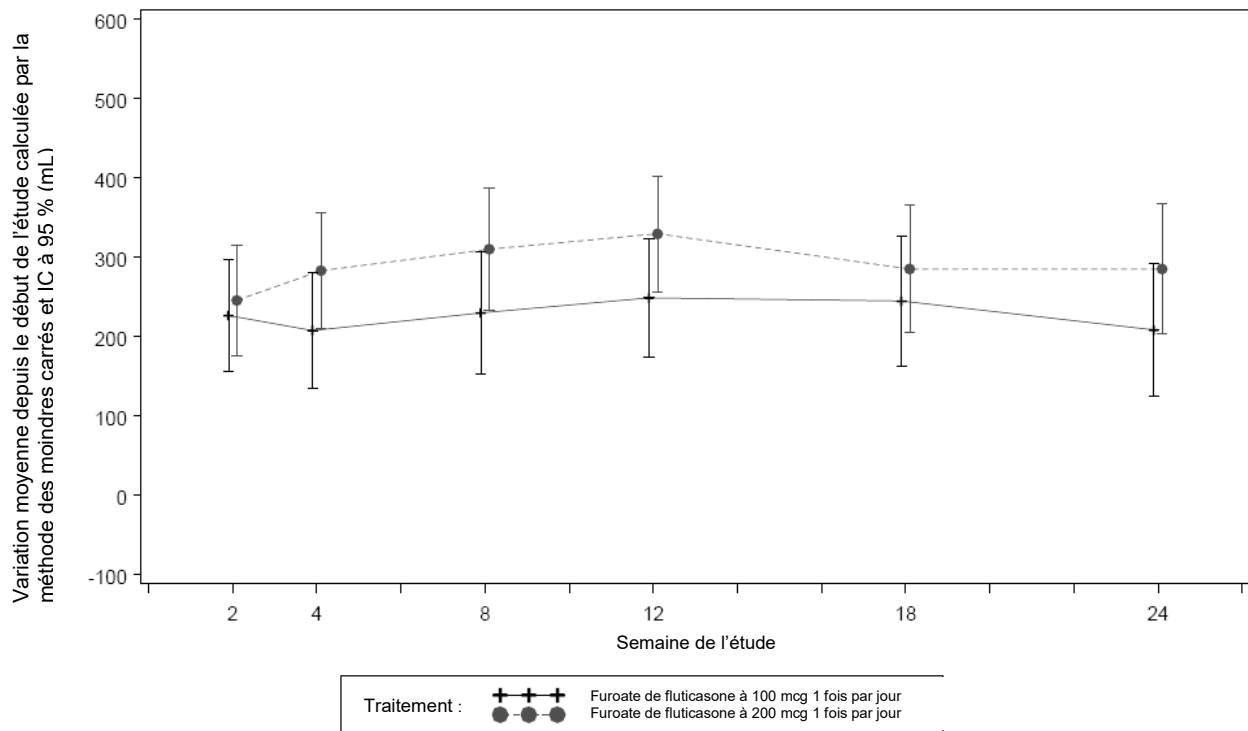
Figure 2 Variation des diverses mesures en série du VEMS (mL) entre le début de l'étude et la 12^e semaine de traitement (étude HZA106827)



L'étude FFA114496 visait à évaluer l'efficacité relative d'ARNUIITY ELLIPTA à 100 mcg et à 200 mcg sur la fonction respiratoire de patients asthmatiques. L'étude a comporté une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle les sujets admis à l'étude ont présenté des symptômes pendant qu'ils prenaient une dose modérée ou élevée de leur corticostéroïde en inhalation habituel (c.-à-d. propionate de fluticasone de 250 à 1 000 mcg par jour ou l'équivalent). Durant cette période, les sujets ont abandonné l'emploi du BALA. Le VEMS initial moyen correspondait globalement à environ 68 % de la valeur théorique et il était similaire dans les deux groupes de traitement. Environ 16 % des sujets traités par ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg et 13 % des sujets traités par ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg n'ont pas participé jusqu'à la fin à cette étude de 24 semaines.

Tout au long de l'étude, les variations tendaient à être numériquement plus grandes dans le groupe recevant ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg que dans celui prenant la dose de 100 mcg (voir la Figure 3). À la 24^e semaine, un écart de 77 mL (IC à 95 % : de -39 à 192) séparait le groupe ayant reçu ARNUITY ELLIPTA à 100 mcg (208 mL) de celui traité par ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg (284 mL) pour ce qui est de la variation du VEMS minimal depuis le début de l'étude.

Figure 3 Variation du VEMS minimal (mL) au fil de l'étude FFA114496

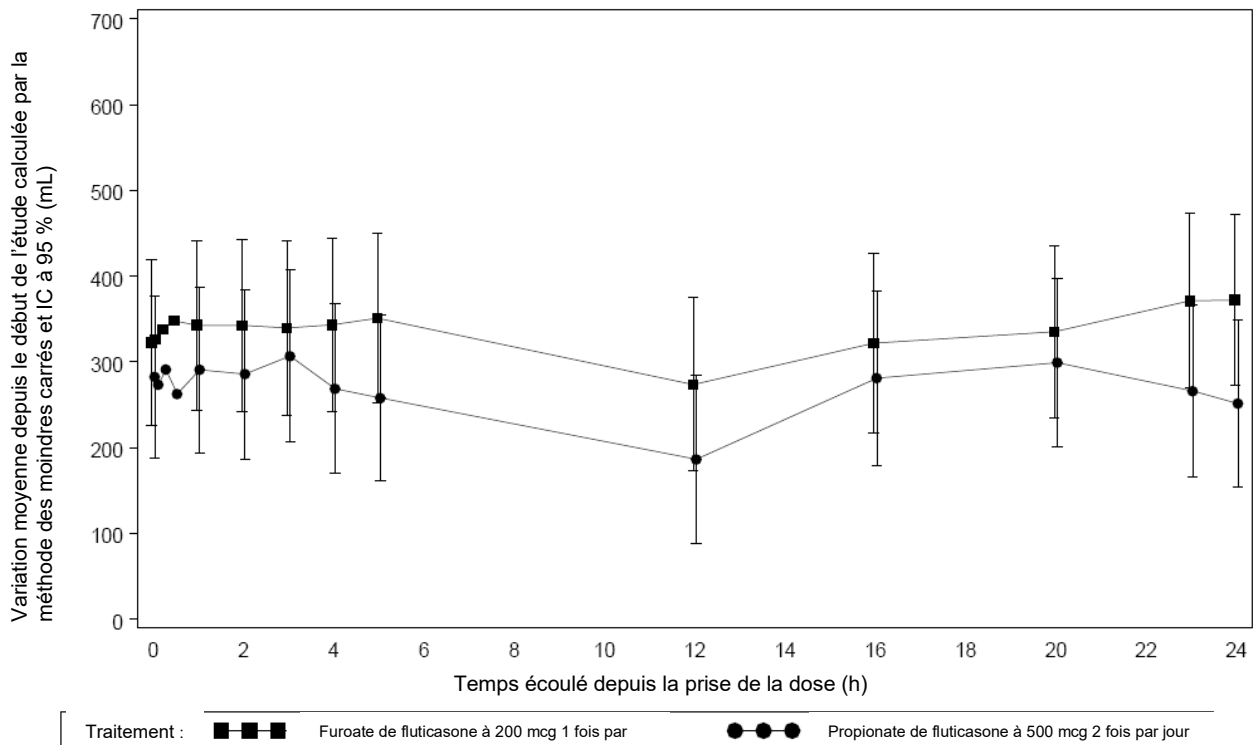


L'étude HZA106829 visait à évaluer l'efficacité d'ARNUIITY ELLIPTA à 200 mcg, 1 fois par jour, le soir, et du propionate de fluticasone à 500 mcg, 2 fois par jour, sur la fonction respiratoire de sujets asthmatiques. L'association de furoate de fluticasone à 200 mcg et de vilantérol à 25 mcg a été employée à titre d'agent de comparaison. L'étude a comporté une période préliminaire de 4 semaines au cours de laquelle les sujets admis à l'étude ont présenté des symptômes pendant la prise d'une dose modérée ou élevée de leur corticostéroïde en inhalation habituel (c.-à-d. propionate de fluticasone de 500 à 1 000 mcg par jour ou l'équivalent). Durant cette période, les sujets ont abandonné l'emploi du BALA. Le VEMS initial moyen correspondait à environ 67 % de la valeur théorique dans les deux groupes de traitement.

Des améliorations similaires de la fonction respiratoire ont été constatées tant dans le groupe ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg 1 fois par jour que dans le groupe propionate de fluticasone à 500 mcg 2 fois par jour. La variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la 24^e semaine a été de 201 mL chez les patients ayant reçu ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg, 1 fois par jour, et de 183 mL dans celui traité par le propionate de fluticasone à 500 mcg, 2 fois par jour (différence entre les traitements de 18 mL; IC à 95 % : de -66 à 102).

Les améliorations de la fonction respiratoire ont été maintenues durant 24 heures comme l'indique la variation du VEMS moyen pondéré (voir la Figure 4). La variation du VEMS moyen pondéré entre le début de l'étude et la 24^e semaine (mesurée auprès d'un sous-groupe de patients [$n = 169$]) a été de 328 mL chez les patients ayant reçu ARNUITY ELLIPTA à 200 mcg, 1 fois par jour, et de 258 mL chez ceux traités par le propionate de fluticasone à 500 mcg, 2 fois par jour (différence entre les traitements de 70 mL, IC à 95 %, de -67 à 208).

Figure 4 Variation des diverses mesures en série du VEMS (mL) entre le début de l'étude et la 24^e semaine de traitement (étude HZA106829)



15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les effets pharmacologiques et toxicologiques observés avec le furoate de fluticasone durant les autres études hormis les études cliniques étaient ceux qui sont typiquement associés aux glucocorticoïdes.

Le furoate de fluticasone a été soumis à une évaluation toxicologique approfondie. Dans la plupart des études, le furoate de fluticasone a été administré par inhalation de façon à obtenir une exposition générale au médicament. Les principaux résultats concordent avec les observations faites au sujet de l'exposition générale aux glucocorticoïdes et couramment décrites dans le cas d'autres corticostéroïdes en inhalation vendus sur le marché. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques de furoate de fluticasone mesurées chez des patients ayant pris quotidiennement et de façon répétée des doses de 100 ou de 200 mcg de ce médicament en inhalation se sont révélées inférieures à celles rapportées lors des études de toxicologie effectuées chez les animaux (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Cancérogénicité : Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liée au traitement n'est ressortie des études d'inhalation de 2 ans menées chez le rat et la souris.

Génotoxicité : Au cours d'études *in vitro*, le furoate de fluticasone n'a pas causé de mutation génétique chez les bactéries ni d'anomalies chromosomiques dans des cellules de mammifères. Les tests du

micronoyau réalisés *in vivo* chez le rat n'ont fait ressortir aucun signe de génotoxicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le fuorate de fluticasone n'a pas eu d'effets sur la performance durant l'accouplement ni sur la fertilité chez le rat ou la rate. Chez le rat, le seul signe de toxicité sur le développement a été une augmentation de la fréquence des cas d'ossification incomplète des sternèbres et un poids fœtal plus faible. Chez la lapine, des doses fortes (46,6 mcg/kg/jour) ont provoqué l'avortement. On n'a pas observé d'anomalies squelettiques ou viscérales importantes chez le rat ni chez le lapin; chez des rates traitées par le fuorate de fluticasone durant la gestation et la lactation, on n'a pas observé d'effets sur le développement prénatal ou postnatal des ratons.

Chez la rate, la DSENO sur le développement correspondait à environ 4 fois l'exposition générale observée chez les patients atteints d'asthme recevant du fuorate de fluticasone à 200 mcg/jour (basée sur une ASC = 0,395 ng.h/mL); cette dose s'approche de la DSENO obtenue durant les études de fertilité menées chez le mâle et sur le DPP au cours desquelles les données toxicocinétiques n'ont pas été recueillies; les données relatives à l'ASC pour la DSENO n'ont pu être calculées pour l'étude ayant porté sur le DEF chez le lapin, mais, à la DSENO, la C_{max} était environ 2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'asthme recevant du fuorate de fluticasone à 200 mcg/jour (C_{max} = 0,0551 ng/mL).

Toxicité juvénile : Les résultats obtenus chez les ratons et les chiots correspondaient aux effets corticostéroïdes du fuorate de fluticasone rapportés chez les animaux adultes. Bien que la majorité des changements aient aussi été notés lors d'études sur la toxicité du traitement par inhalation chez les animaux adultes, certains résultats d'analyse des reins, des yeux, des os, des poumons et des dents associés au traitement par le fuorate de fluticasone n'ont été notés que chez les chiots traités pendant 13 semaines.

Tolérance locale : Le fuorate de fluticasone n'a pas causé d'irritation après l'application d'une dose unique sur la peau, et presque pas d'irritation après l'application de la préparation clinique pour la voie intranasale sur l'œil.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

ANORO ELLIPTA (poudre sèche pour inhalation par voie orale, 62,5 mcg/25 mcg d'uméclicidium [sous forme de bromure]/vilantérol [sous forme de trifénatate]), numéro de contrôle 268656, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (8 mars 2023)

BREO ELLIPTA (fuorate de fluticasone et vilantérol [sous forme de trifénatate] en poudre sèche pour inhalation par voie orale à 100 mcg/25 mcg et à 200 mcg/25 mcg), numéro de contrôle 213290, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (7 janvier 2019)

TRELEGY ELLIPTA (fuorate de fluticasone, uméclicidium [sous forme de bromure] et vilantérol [sous forme de trifénatate] en poudre sèche pour inhalation par voie orale à 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg et à 200 mcg/62,5 mcg/25 mcg), numéro de contrôle 274281, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (18 juillet 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr ARNUITY ELLIPTA

furoate de fluticasone en poudre sèche pour inhalation orale

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

Pour quoi utilise-t-on ARNUITY ELLIPTA?

ARNUITY ELLIPTA est utilisé chez les adultes et chez les enfants (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement d'entretien prolongé de l'asthme.

Comment ARNUITY ELLIPTA agit-il?

ARNUITY ELLIPTA contient du furoate de fluticasone et appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de « corticostéroïdes en inhalation ». Il réduit l'inflammation des voies respiratoires situées à l'intérieur des poumons, ce qui peut atténuer les problèmes respiratoires.

ARNUITY ELLIPTA ne permet pas de guérir l'asthme; il aide cependant à en prévenir et à en maîtriser les symptômes.

Quels sont les ingrédients d'ARNUITY ELLIPTA?

Ingrédient médicinal : furoate de fluticasone.

Ingrédient non médicinal : lactose monohydraté (qui renferme des protéines du lait).

ARNUITY ELLIPTA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre sèche pour inhalation orale (administrée au moyen de l'inhalateur ELLIPTA) : 100 ou 200 microgrammes (mcg) de furoate de fluticasone dans chaque dose.

Ne pas utiliser ARNUITY ELLIPTA si :

- vous êtes allergique au furoate de fluticasone ou à l'un des autres ingrédients d'ARNUITY ELLIPTA;
 - vous avez une allergie sévère aux protéines du lait. ARNUITY ELLIPTA contient du lactose (protéines du lait);
 - vous avez une crise d'asthme soudaine. **ARNUITY ELLIPTA N'est PAS un médicament de secours en inhalation et il NE doit PAS être employé pour obtenir un soulagement rapide des symptômes pendant une crise d'asthme.** En cas de crise d'asthme soudaine, utilisez toujours un médicament de secours en inhalation, tel que le salbutamol.
-

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ARNUITY ELLIPTA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez ou présentez un plus grand risque d'avoir des os fragiles ou un faible contenu minéral osseux (ostéoporose), ce qui peut être le cas si :
 - vous êtes immobilisé pendant des périodes prolongées;
 - vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose;
 - vous êtes ménopausée;
 - vous faites usage du tabac;
 - vous avez une mauvaise alimentation;
 - vous êtes âgé;
 - vous prenez des médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (par exemple, des anticonvulsivants et des corticostéroïdes pris par voie orale) depuis longtemps;
- vous présentez des problèmes aux yeux (par exemple, glaucome, cataractes, vision trouble ou autres changements de la vision);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'emploi d'ARNUITY ELLIPTA n'est habituellement pas recommandé durant la grossesse. Votre professionnel de la santé soupèsera les bienfaits escomptés du traitement pour vous et les risques qu'il pourrait comporter pour le fœtus;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si ARNUITY ELLIPTA passe dans le lait maternel;
- vous avez dû cesser de prendre un autre médicament pour soulager vos difficultés respiratoires parce que vous y étiez allergique ou parce qu'il vous causait des problèmes;
- vous prenez d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- vous n'avez jamais eu la varicelle ou la rougeole, ou n'avez jamais été vacciné contre ces maladies;
- vous avez ou avez déjà eu tout autre type d'infection virale, bactérienne, fongique ou parasitaire (par exemple, herpès oculaire, infections tuberculeuses, et muguet ou infection fongique [à levures] dans la bouche).

Autres mises en garde :

ARNUITY ELLIPTA ne soulage pas les symptômes soudains. Ayez toujours sous la main un inhalateur de secours pour traiter les symptômes qui apparaissent soudainement. Si vous n'avez pas de médicament de secours en inhalation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour qu'il vous en prescrive un.

En cas d'apparition soudaine d'un essoufflement, d'une respiration sifflante ou de tout autre symptôme de crise d'asthme, vous devez utiliser un bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action qui s'administre par inhalation (comme le salbutamol), et consulter un médecin.

Rougeole et varicelle : Pendant le traitement par ARNUITY ELLIPTA, vous devez éviter d'entrer en contact avec des personnes atteintes de la rougeole ou de la varicelle. Le cas échéant, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.

Problèmes aux yeux : Les médicaments comme ARNUITY ELLIPTA peuvent provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

- des cataractes : opacité du cristallin, vision trouble et douleur aux yeux;
 - le glaucome : hausse de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte permanente de la vue;
 - la chorioretinopathie séreuse centrale : vision trouble ou autres changements de la vision.
-

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez une vision trouble ou d'autres problèmes de la vision. Vous devriez subir un examen de la vue périodiquement.

Aggravation de l'asthme : Si vous présentez l'un des symptômes suivants, dites-le à votre professionnel de la santé immédiatement. Il peut s'agir de signes indiquant que votre asthme est peut-être en train de s'aggraver.

- 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 l'essoufflement.
- 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 croissante de votre médicament de secours administré par inhalation.

Surveillance et examens : Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant votre traitement par ARNUITY ELLIPTA. Il pourrait vous faire passer des examens particuliers pour évaluer votre croissance (si vous êtes un enfant ou un adolescent), le fonctionnement de votre foie et l'état de vos os, de vos yeux et de votre vision.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec ARNUITY ELLIPTA :

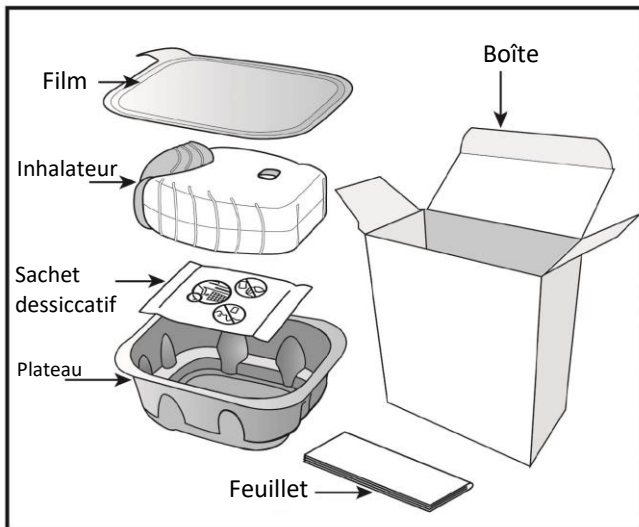
- les antifongiques, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole);
- les antirétroviraux, des médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA (par exemple, le ritonavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir et le saquinavir);
- les antibiotiques, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple, la clarithromycine, la télithromycine et la troléandomycine);
- le conivaptan, un médicament utilisé pour traiter les faibles taux de sodium;
- la néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression;
- tout autre corticostéroïde.

Comment prendre ARNUITY ELLIPTA :

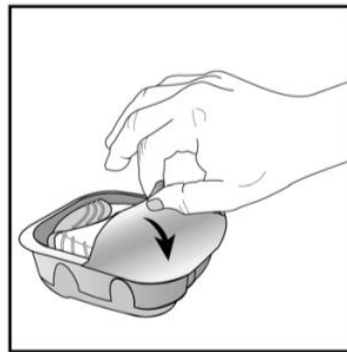
- Vous devez prendre ARNUITY ELLIPTA uniquement par inhalation orale.
- Prenez ARNUITY ELLIPTA en respectant à la lettre les recommandations de votre professionnel de la santé.
- Rincez-vous la bouche avec de l'eau après chaque inhalation pour réduire le risque d'infection. N'avalez PAS l'eau.
- Il est important que vous continuiez à prendre ARNUITY ELLIPTA régulièrement, même si vous ne présentez pas de symptômes.
- NE cessez PAS de prendre ARNUITY ELLIPTA sans consulter votre professionnel de la santé.

À propos de l'inhalateur d'ARNUIITY ELLIPTA :

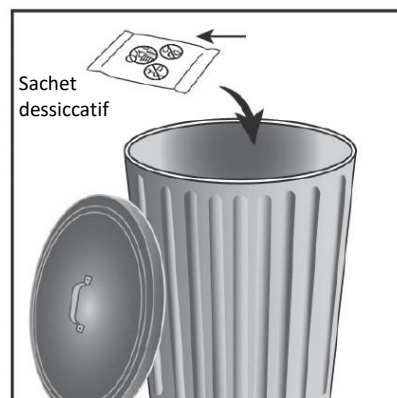
L'inhalateur ELLIPTA est le dispositif avec lequel votre médicament est administré. La boîte de l'inhalateur ELLIPTA contient :



L'inhalateur ELLIPTA en plastique est emballé dans un plateau recouvert d'un film d'aluminium pelable. **Ne retirez pas le film d'aluminium avant d'être prêt à utiliser l'inhalateur.** Retirez le film pour accéder au plateau.

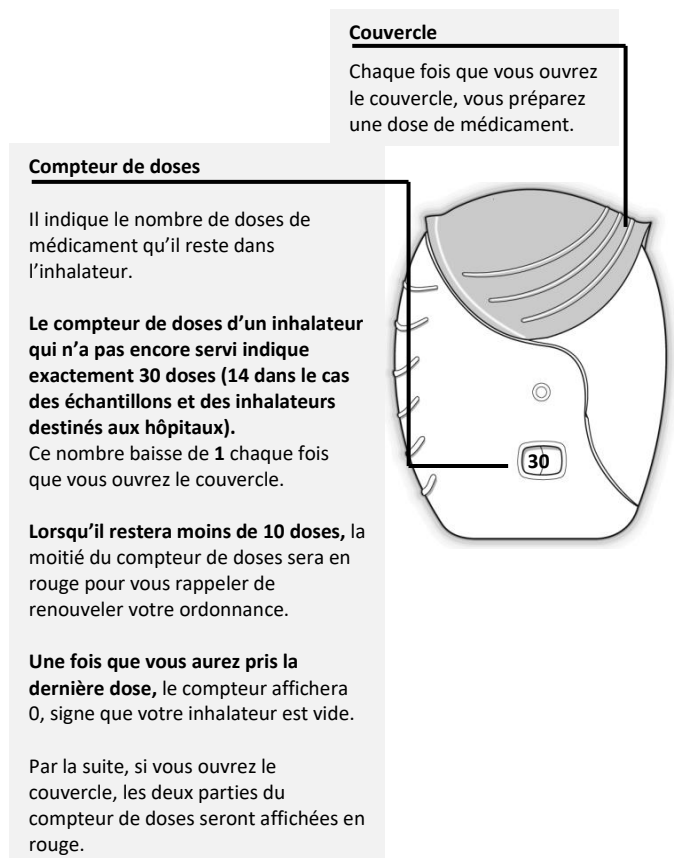


Vous trouverez dans le plateau un petit sachet contenant un agent dessiccateur (desséchant) qui aide à empêcher l'humidité de s'y accumuler. **Gardez ce sachet hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.** N'ouvrez PAS le sachet dessiccatif, ne le mangez pas ou n'inhalez pas son contenu. **Jetez-le dans les ordures ménagères** après avoir enlevé le film qui recouvre le plateau. L'ingestion ou l'inhalation du contenu du sachet dessiccatif est nocive.



L'inhalateur ELLIPTA est en position fermée lorsque vous le sortez du plateau. Inscrivez la date à laquelle il faut jeter l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette de l'inhalateur (« Jeter le »), soit 6 semaines après la date d'ouverture du plateau.

L'inhalateur en plastique ELLIPTA est composé d'un boîtier gris pâle, d'un couvercle d'embout buccal orange et d'un compteur de doses. Le couvercle dissimule l'embout buccal et l'évent qui ne se voient que lorsque le couvercle est ouvert. L'inhalateur ELLIPTA est prêt à l'emploi. Vous n'avez pas besoin de l'amorcer avant de l'utiliser pour la première fois.



IMPORTANT :

Si vous ouvrez et fermez le couvercle de l'inhalateur ELLIPTA sans inhaler le médicament, vous gaspillerez une dose. La dose en question restera à l'abri dans l'inhalateur, mais il sera impossible de l'inhaler. Il est impossible qu'avec une seule inhalation vous preniez trop de médicament ou une double dose de médicament par accident.

Ne tentez jamais de changer les chiffres du compteur de doses ni d'enlever ce dernier de l'inhalateur. Le compteur de doses ne peut être remis au chiffre de départ, et il est fixé à demeure sur l'inhalateur.

Mode d'emploi d'ARNUITY ELLIPTA :

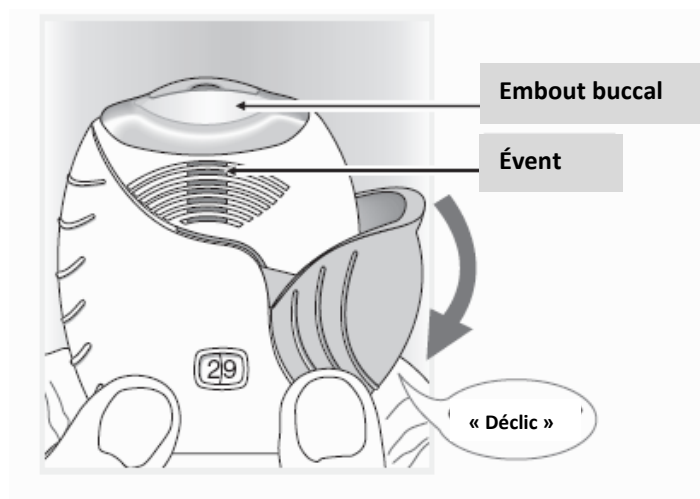
Veillez suivre les étapes suivantes pour utiliser votre inhalateur ELLIPTA : **OUVRIR, INHALER et FERMER**. Le mode d'emploi fourni ci-après convient aussi bien aux inhalateurs ELLIPTA de 30 que de 14 doses.

Laissez le couvercle fermé tant que vous n'êtes pas prêt à prendre une dose. N'agitez l'inhalateur ELLIPTA à AUCUN moment durant ce processus; c'est inutile.

Installez-vous confortablement en position assise ou debout.

OUVRIR

1. Lorsque vous serez prêt, activez l'inhalateur en faisant glisser le couvercle orange sur le côté jusqu'à ce que vous entendiez un déclic afin de préparer une dose.
2. Le nombre affiché à la fenêtre du compteur de doses diminuera alors de 1. *Il est peu probable que le nombre indiqué par le compteur ne diminue pas si vous avez bien entendu le déclic, mais si cela se produit, c'est peut-être que l'inhalateur n'a pas chargé le médicament. Vous devez alors rapporter l'inhalateur à votre pharmacien qui vous conseillera.*
3. Tenez l'inhalateur ELLIPTA loin de votre bouche et expirez profondément, mais pas au point où cela vous incommode. *N'expirez pas dans l'inhalateur.*



Vous êtes maintenant prêt à prendre une dose.

INHALER

1. Placez l'embout buccal entre vos lèvres et refermez-les fermement autour de celui-ci. *Ne bloquez pas l'évent avec vos doigts.*



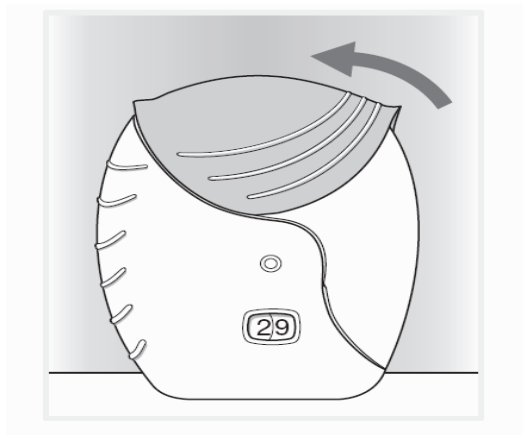
2. Prenez une longue inspiration bien profonde et régulière. Retenez votre respiration le plus longtemps possible (durant 3 ou 4 secondes au moins).

FERMER

1. Retirez l'inhalateur de votre bouche. Expirez lentement et doucement. Respirez normalement.
2. Après avoir inhalé le médicament, vous pouvez nettoyer l'embout buccal de l'inhalateur avec un papier-

mouchoir propre et sec.

3. Fermez l'inhalateur en faisant glisser le couvercle complètement vers le haut pour qu'il couvre bien l'embout buccal.



Il est possible que vous ne goûtiez pas le médicament ou que vous ne le sentiez pas passer (c'est normal), même quand vous utilisez l'inhalateur correctement.

4. Rincez votre bouche avec de l'eau. **N'avalez pas** l'eau.



Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose d'ARNUIITY ELLIPTA qui vous convient. Pour ce faire, il pourrait tenir compte de la gravité de votre asthme, de la présence de problèmes de foie, des autres médicaments que vous prenez ou traitements que vous suivez et de la façon dont vous répondez à ARNUITY ELLIPTA.

La dose habituelle d'ARNUIITY ELLIPTA (100 ou 200 mcg) est d'une inhalation par la bouche une fois par jour, environ à la même heure chaque jour.

Si vous êtes atteint d'asthme sévère, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire la dose plus élevée d'ARNUIITY ELLIPTA (200 mcg).

Si vous avez des problèmes de foie, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire la dose plus faible d'ARNUIITY ELLIPTA (100 mcg).

NE dépassez **PAS** la dose recommandée et **NE** prenez **PAS** plus d'une dose par période de 24 heures.

Surdosage :

Si vous avez pris pendant une longue période une dose d'ARNUIITY ELLIPTA plus élevée que celle qui vous a

été prescrite, demandez conseil immédiatement à votre professionnel de la santé.

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. **NE** prenez **PAS** une dose de médicament de plus pour compenser celle que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ARNIVITY ELLIPTA?

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

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- infection ou inflammation du nez ou de la gorge;
- sensation de pression ou douleur au niveau des joues et du front (pouvant être des signes d'une inflammation des sinus appelée sinusite);
- douleur et irritation dans l'arrière-bouche et la gorge;
- maux de tête;
- maux de dos;
- toux;
- enrouement et altération de la voix;
- infection des voies respiratoires;
- douleur à l'estomac;
- diarrhée.

Si vous êtes fortement incommodé par l'un de ces effets secondaires, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Bronchite (inflammation des poumons).		✓	
Grippe : mal de gorge, fièvre, mal de tête, douleurs musculaires ou toux.		✓	
Muguet (infection à levures) : plaques blanches dans la bouche et sur la langue, mal de gorge.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, rougeur, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), respiration sifflante, toux, difficulté à avaler, difficulté à respirer ou sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (pouvant mener à un collapsus ou à un évanouissement).			✓
Exacerbations de l'asthme		✓	
Fractures osseuses ou ostéoporose (os amincis ou fragiles) : os fracturés, douleur soudaine à un endroit ou l'autre du corps (notamment au poignet, dans la colonne vertébrale ou à la hanche) ou maux de dos qui s'aggravent en position debout ou en marchant.		✓	
Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, vision obscurcie ou douleur aux yeux.		✓	
Altération du fonctionnement des glandes surrénales : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, hypotension artérielle.		✓	
Glaucome : élévation ou aggravation de la pression dans les yeux, douleur oculaire, gêne oculaire, vision trouble, présence de halos ou d'arcs-en-ciel autour des objets, ou rougeur des yeux ou autour des yeux.		✓	

Pneumonie (infection des poumons) : fièvre, frissons, augmentation de la production de mucus, changement de couleur du mucus, intensification de la toux, aggravation des difficultés respiratoires, essoufflement ou douleur à la poitrine.		✓	
---	--	---	--

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

Entreposage :

- Conservez ARNUITY ELLIPTA à une température égale ou inférieure à 25 °C. **Conservez votre inhalateur dans un endroit frais et sec, à l'abri d'une source de chaleur directe ou des rayons du soleil.** Laissez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas.
- Si vous conservez ARNUITY ELLIPTA au réfrigérateur, **laissez l'inhalateur à la température ambiante pendant au moins 1 heure** avant de l'utiliser.
- Laissez-le dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité et ne retirez le film d'aluminium que lorsque vous êtes prêt à utiliser le médicament pour la première fois.
- ARNUITY ELLIPTA **est périmé 6 semaines après que le film recouvrant le plateau a été retiré.** Après 6 semaines ou quand le compteur de doses affiche « 0 », selon la première éventualité, jetez ARNUITY ELLIPTA de manière sécuritaire. Après avoir ouvert le plateau, pour vous aider à vous rappeler quand jeter ARNUITY ELLIPTA, inscrivez la date à laquelle l'inhalateur doit être jeté dans l'espace prévu à cet effet sur l'inhalateur.

Gardez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants, car il peut être nocif pour eux.

Pour en savoir plus sur ARNUITY ELLIPTA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant

(www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 15 septembre 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.
