

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrFLOVENT HFA

propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation
50, 125 et 250 µg/vaporisation dosée

PrFLOVENT DISKUS

propionate de fluticasone en poudre pour inhalation
100, 250 et 500 µg/coque

Corticostéroïde pour inhalation

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de l'approbation initiale :
31 juillet 1995

Date de révision :
1^{er} mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243742

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
AEROCHAMBER PLUS est une marque de commerce de Trudell Medical International. Toutes les autres marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

TABLE DES MATIÈRES

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

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.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament	20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1 Mode d'action	20
10.2 Pharmacodynamie	20
10.3 Pharmacocinétique	21
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	24
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	26
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	26
14 ESSAIS CLINIQUES.....	26

14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	26
14.2	Résultats des études.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	35
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	41
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	52

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLOVENT (propionate de fluticasone) est indiqué pour :

- le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes chez les adultes et les enfants (12 mois ou plus). Chez les enfants, cela comprend les patients chez qui les médicaments prophylactiques courants ont échoué.

FLOVENT n'est **pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

1.1 Enfants

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

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

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament (voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE) et les patients qui souffrent d'une infection des voies respiratoires non traitée de nature fongique, bactérienne ou tuberculeuse.
- Les patients aux prises avec des réactions allergiques au lactose ou au lait à médiation par les IgE (voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- Le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres crises d'asthme aiguës.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

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

Le traitement par FLOVENT ne doit pas être interrompu soudainement, mais bien graduellement.

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

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et adolescents de 16 ans ou plus

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

Les patients doivent recevoir une dose d'attaque de FLOVENT adaptée à la gravité de l'asthme (consulter la section INDICATIONS) comme suit :

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

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

La dose d'attaque de FLOVENT peut aussi être établie selon la moitié de la dose quotidienne totale de dipropionate de bécloéthasone ou son équivalent administré par aérosol-doseur (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).

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

Enfants

Enfants de 4 à 16 ans

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

Dose de FLOVENT	Administration recommandée
100 µg 2 fois par jour	2 inhalations de FLOVENT HFA à 50 µg 2 fois par jour ou 1 inhalation de FLOVENT DISKUS à 100 µg 2 fois par jour
200 µg 2 fois par jour	2 inhalations de FLOVENT DISKUS à 100 µg 2 fois par jour

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

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

Enfants de 12 mois à 4 ans

FLOVENT DISKUS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 4 ans. On doit administrer aux enfants plus jeunes 100 µg de FLOVENT HFA deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique muni d'un masque, tel que le dispositif BABYHALER.

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

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

Ajustement posologique

La posologie de FLOVENT doit être ajustée selon la réponse individuelle. Il peut également s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un dispositif d'espacement si l'on souhaite poursuivre le traitement en utilisant un tel dispositif. Le recours à des dispositifs d'espacement différents peut donner lieu à des variations dans l'apport du médicament (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Emploi avec des dispositifs d'espacement).

Groupes spéciaux de patients

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

Patients recevant des corticostéroïdes à action systémique

Chez les patients corticodépendants, le passage à FLOVENT ainsi que le traitement subséquent nécessitent des soins spéciaux, surtout parce que le rétablissement de la fonction corticosurrénalienne, lésée par un traitement prolongé par voie systémique, est lent. Avant d'ajouter FLOVENT à la dose d'entretien habituelle du corticostéroïde à action systémique, on doit s'assurer que l'asthme bronchique du patient est stable. Après environ une semaine, on commence à réduire la dose quotidienne du corticostéroïde à action systémique, par paliers correspondant à 1,0 mg de prednisone, ou à la dose équivalente d'un autre corticostéroïde, à intervalles d'au moins une semaine, pourvu que l'on surveille étroitement le patient. Chez l'enfant, la réduction habituelle de la posologie correspond à 1,0 mg de la dose quotidienne de prednisone tous les huit jours, sous réserve d'une surveillance étroite. Si une surveillance continue n'est pas possible, le retrait du corticostéroïde à action systémique doit se faire plus lentement, soit à raison d'environ 1,0 mg de la dose quotidienne de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours chez l'adulte et tous les 20 jours chez l'enfant. On ne saurait trop insister sur l'importance d'un retrait progressif du médicament.

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

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

Les patients qui sont passés d'une corticothérapie à action systémique à une corticothérapie en inhalation et qui présentent une insuffisance corticosurrénalienne doivent avoir sur eux une carte indiquant qu'un traitement supplémentaire par des corticostéroïdes à action systémique est nécessaire s'ils subissent un stress (intervention chirurgicale, infection pulmonaire ou crise d'asthme grave, p. ex.). On doit penser à fournir à ces patients des corticostéroïdes oraux pour

les cas d'urgence. La dose de propionate de fluticasone en inhalation doit être augmentée à ce moment-là, puis réduite à une dose d'entretien après le retrait du corticostéroïde à action systémique.

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

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

4.4 Administration

FLOVENT HFA en aérosol pour inhalation et FLOVENT DISKUS doivent être administrés en inhalation seulement.

Il faut enseigner aux patients, comme il est mentionné dans la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, la façon correcte d'utiliser FLOVENT HFA en aérosol pour inhalation et FLOVENT DISKUS afin de s'assurer que le médicament atteint les zones cibles dans les poumons.

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

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

Aérosol pour inhalation

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

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

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

DISKUS

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

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Voie d'administration, formes posologiques/teneurs, ingrédients non médicinaux

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

Aérosol pour inhalation

FLOVENT HFA (propionate de fluticasone) en aérosol pour inhalation est offert en aérosol-doseur sous pression, constitué d'une cartouche en aluminium munie d'une valve doseuse. La cartouche de 50 µg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur pêche.

La cartouche de 125 µg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur orange.

La cartouche de 250 µg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur rouge-brun.

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

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

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

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

DISKUS

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Interruption du traitement

Le traitement par FLOVENT ne doit pas être interrompu soudainement, mais bien graduellement.

Fonction otorhinolaryngologique

Voir la section Système immunitaire, Candidose.

Système endocrinien et métabolisme

Remplacement des corticostéroïdes à action systémique par des corticostéroïdes en inhalation

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

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

Après l'interruption d'une corticothérapie à action systémique, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se rétablisse. Au cours de cette période d'inhibition de la fonction HHS, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale ou d'infections, en particulier de gastro-entérite. Bien que, dans ce cas, FLOVENT puisse maîtriser les symptômes de l'asthme, il ne produit pas l'action corticostéroïde systémique permettant de faire face à ces urgences. Le médecin pourra envisager de prescrire des corticostéroïdes oraux pour les périodes de stress (aggravation des crises d'asthme, infections pulmonaires, interventions chirurgicales, p. ex.) (voir la section 5 SURDOSAGE).

En cas de stress ou de crise d'asthme sévère, on doit recommander au patient qui a cessé de prendre des corticostéroïdes à action systémique de reprendre aussitôt ce traitement et de consulter son médecin pour de plus amples instructions. On doit aussi lui recommander de porter sur lui une carte indiquant qu'il pourrait avoir besoin d'un supplément de corticostéroïdes à action systémique dans ces cas. Pour évaluer le risque d'insuffisance surrénalienne dans les situations d'urgence, on doit effectuer périodiquement, chez tous les patients, les épreuves courantes d'évaluation de la fonction corticosurrénalienne, y compris la mesure de la cortisolémie tôt le matin et le soir. Le taux de cortisol au repos, obtenu tôt le matin, ne sera considéré normal que s'il se situe dans les valeurs moyennes normales ou près de celles-ci.

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

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

Effets systémiques

La prise de tout corticostéroïde en inhalation peut entraîner des effets systémiques, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à fortes doses pendant de longues périodes; ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux (voir la section 5 SURDOSAGE). Parmi les effets systémiques possibles, notons le syndrome de Cushing, un

aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, la formation de cataracte, 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 Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

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

La prise à long terme de corticostéroïdes en inhalation peut influencer sur le métabolisme osseux et entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. La prise de FLOVENT peut comporter un risque additionnel chez les patients qui présentent d'importants facteurs de risque de diminution du contenu minéral osseux, comme l'alcoolisme, le tabagisme, l'âge, un mode de vie sédentaire et de lourds antécédents familiaux d'ostéoporose, ou chez ceux qui suivent un traitement prolongé par des médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (p. ex., anticonvulsivants et corticostéroïdes).

Depuis que le produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes (voir la section 9 INTERACTIONSS).

Effets sur le métabolisme

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

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

De très rares cas d'élévation des taux de glycémie (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES) ayant été signalés, cette donnée devrait être prise en compte par le médecin qui prescrit FLOVENT aux patients ayant des antécédents de diabète sucré.

Systeme hématopoïétique

Troubles éosinophiliques

Il est arrivé, quoique rarement, que des patients recevant du propionate de fluticasone en inhalation souffrent de troubles éosinophiliques systémiques, dont certains présentant les

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Systeme immunitaire

Candidose

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

Infection

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

FLOVENT n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme, mais bien pour le traitement régulier et quotidien de l'inflammation sous-jacente. Pour le soulagement des symptômes d'asthme aigu, les patients devront avoir recours à un bronchodilatateur en

inhalation à action rapide et à courte durée d'action (le salbutamol, p. ex.). Aucune donnée n'indique que la maîtrise de l'asthme bronchique puisse être obtenue par l'administration de FLOVENT en quantités supérieures aux doses recommandées.

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

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

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

Fonction visuelle

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

Appareil respiratoire

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

Santé sexuelle

Fertilité

On ne dispose pas de données sur les effets du médicament sur la fertilité chez l'humain (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et tératologie).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur l'emploi du propionate de fluticasone chez la femme enceinte, et l'innocuité de cet agent durant la grossesse n'a pas été bien établie. FLOVENT ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

On dispose de données limitées issues d'une étude épidémiologique d'observation portant sur l'emploi du propionate de fluticasone chez les femmes enceintes.

Les résultats d'une étude épidémiologique rétrospective fondée sur la base de données de recherche sur la pratique générale du Royaume-Uni (GPRD) n'ont pas révélé un risque accru de malformations congénitales importantes après l'exposition au propionate de fluticasone

pendant le premier trimestre de grossesse comparativement à d'autres corticostéroïdes en inhalation.

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

FLOVENT DISKUS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 4 ans. FLOVENT HFA en aérosol pour inhalation n'est pas recommandé actuellement chez les enfants de moins de 12 mois en raison des données cliniques limitées chez ce groupe d'âge. Voir la section 4

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Dispositifs d'espacement

Les dispositifs d'espacement peuvent être employés chez les patients, comme les jeunes enfants, qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. La posologie de FLOVENT HFA doit être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient. Dans le cas des patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un dispositif d'espacement, la poursuite du traitement avec un tel dispositif pourrait nécessiter un ajustement de la posologie. L'utilisation de dispositifs d'espacement différents peut donner lieu à des variations dans l'apport du médicament (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Emploi avec des dispositifs d'espacement).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les corticostéroïdes en inhalation administrés pour le traitement de l'asthme ou de la rhinite peuvent exacerber le glaucome. Aussi est-il prudent de mesurer la pression intraoculaire avant l'instauration du traitement et de la surveiller tout au long de celui-ci chez les patients qui souffrent de glaucome établi et qui doivent recevoir un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation. Chez les patients qui ne souffrent pas de glaucome, mais qui présentent un risque d'hypertension intraoculaire (les personnes âgées, p. ex.), on doit surveiller la pression intraoculaire à intervalles appropriés.

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

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

L'ostéoporose et les fractures constituent les complications les plus importantes du traitement prolongé de l'asthme à l'aide de corticostéroïdes administrés par voie orale ou parentérale. La corticothérapie en inhalation peut également produire une perte de la masse osseuse liée à la dose, mais le risque à cet égard est beaucoup moindre qu'avec les corticostéroïdes oraux. Il

peut en outre être réduit par une œstrogénothérapie substitutive chez les femmes ménopausées et par un ajustement de la dose quotidienne du corticostéroïde en inhalation à la dose minimale requise pour conserver une maîtrise optimale des symptômes de l'asthme. On ne sait pas encore si la prise de doses importantes de corticostéroïdes en inhalation avant l'âge de 30 ans peut affecter la densité osseuse maximale atteinte pendant la jeunesse. On sait cependant que la non-obtention de la densité osseuse maximale chez les jeunes peut accroître le risque de fracture ostéoporotique lorsque ceux-ci atteindront 60 ans et plus.

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Emploi chez des adolescents et des adultes (16 ans et plus)

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

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables (% de patients) survenus à une fréquence d'au moins 3 % au cours des essais cliniques menés chez des patients adolescents et adultes

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

¹ FLOVENT (propionate de fluticasone) en aérosol pour inhalation contenant du CFC comme gaz propulseur.

² Les patients peuvent trouver utile de se rincer la bouche et de se gargariser avec de l'eau après la prise du propionate de fluticasone.

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

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

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés à l'échelle mondiale lors de l'utilisation de FLOVENT ou d'ADVAIR (propionate de fluticasone et salmétérol), indépendamment de l'indication. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité avec FLOVENT ou ADVAIR ou d'une combinaison de ces facteurs.

Troubles endocriniens

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

Infections et infestations

Rares : candidose œsophagienne

Troubles immunitaires

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanée

Très rares : réactions d'hypersensibilité se manifestant par un œdème de Quincke (principalement un œdème du visage et de l'oropharynx), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme) et réactions anaphylactiques

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

Très rares : hyperglycémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très rares : ostéonécrose (particulièrement lors de l'emploi antérieur ou concomitant de corticostéroïdes administrés par voie générale [p. ex., par voie intraveineuse ou orale])

Troubles psychiatriques

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rares : bronchospasme paradoxal (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Normalement, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone sont faibles après l'administration par inhalation, en raison d'un important métabolisme de premier passage et de la forte clairance systémique régie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ dans l'intestin et le foie. Par conséquent, il est peu probable que des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique se produisent avec le propionate de fluticasone.

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Type de médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	EC et PV	Effets systémiques, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne	L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée (voir la section 9 « INTERACTIONSS, Aperçu des interactions médicamenteuses »).
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P ₄₅₀	EC	Augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone	On conseille la prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P ₄₅₀ (voir la section 9 « INTERACTIONSS, Aperçu des interactions médicamenteuses »).
Acide acétylsalicylique	T		En présence d'hypoprothrombinémie, l'administration concomitante de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique impose la prudence.

Légende : EC = essai clinique; PV = pharmacovigilance; T = théorique

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Le propionate de fluticasone a de nombreuses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semblables à celles des autres glucocorticostéroïdes en inhalation utilisés pour le traitement de l'asthme. Cependant, contrairement à ces autres corticostéroïdes, le propionate de fluticasone avalé après inhalation ne passe pratiquement pas dans la

circulation générale en raison d'une absorption gastro-intestinale incomplète combinée avec une élimination métabolique de premier passage importante.

Le propionate de fluticasone a fait l'objet de tests visant un large éventail d'activités corticostéroïdes hormonales ou antihormonales. Pour assurer une exposition systémique significative au propionate de fluticasone, on l'a administré par voie sous-cutanée à des rats et à des souris; on a alors observé qu'il n'exerçait aucune action androgène, anabolique, œstrogène et antigonadotrophique. Le propionate de fluticasone a fait preuve d'une certaine action progestative chez le lapin à peine sevré, sensibilisé par les œstrogènes. Il a également montré une certaine action antiandrogène et antiœstrogène. Une faible action antianabolique, autre caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de fluticasone n'a pas eu d'action minéralocorticostéroïde, mais a provoqué une diurèse et une élimination urinaire de sodium et de potassium significatives.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse varient proportionnellement à la dose.

Absorption : On a estimé la biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone en comparant les données pharmacocinétiques de cet agent administré par inhalation et par voie intraveineuse obtenues dans une même étude et dans plusieurs études. Chez des sujets adultes en santé, la biodisponibilité systémique absolue du propionate de fluticasone contenu dans une préparation de poudre sèche pour inhalation et une préparation en aérosol pour inhalation était de 7,8 % et de 10,9 %, respectivement. L'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait en grande partie par les poumons. Elle est rapide au début, puis ralentit. Comme la biodisponibilité de la portion avalée d'une dose inhalée qui atteint le tractus gastro-intestinal est pratiquement nulle en raison d'une absorption incomplète et de son métabolisme de premier passage important, l'absorption systémique refléterait la quantité de médicament qui atteint les poumons.

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

Métabolisme : Il est en majeure partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4 sous forme de dérivé inactif de l'acide carboxylique.

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

Chez l'animal et l'humain, le gaz propulseur HFA-134a a été rapidement éliminé dans l'air expiré, sans aucun signe de métabolisme ni d'accumulation dans l'organisme. Le temps

nécessaire à l'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) et le temps de séjour moyen sont tous les deux extrêmement brefs, d'où l'apparition passagère du HFA-134a dans le sang sans aucun signe d'accumulation.

Emploi avec des dispositifs d'espacement

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

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

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

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

Comme l'illustre le

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

Tableau 4 Exposition générale au propionate de fluticasone après l'administration de FLOVENT HFA à raison de 100 µg 2 f.p.j.

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

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

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

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

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

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

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

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

indiquer que, même à de faibles débits et avec des temps de rétention du souffle prolongés, comme ceux qui prévalent habituellement dans des situations réelles avec de jeunes enfants, une quantité adéquate de propionate de fluticasone peut être administrée aux enfants à l'aide d'une CRV et d'un masque facial aux doses recommandées.

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

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

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Aérosol pour inhalation

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

DISKUS

Conserver entre 2 et 30 °C dans un endroit sec. Il craint le gel et la lumière directe du soleil. FLOVENT DISKUS est scellé dans un suremballage en aluminium qu'il convient d'ouvrir seulement lorsqu'on s'apprête à utiliser le médicament pour la première fois. Une fois ouvert, le suremballage doit être jeté.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aérosol pour inhalation

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

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

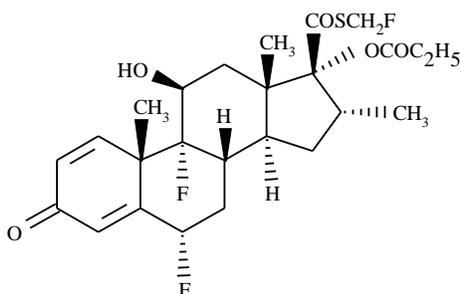
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : propionate de fluticasone

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

Formule et masse moléculaires : C₂₅H₃₁F₃O₅S 500,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Adultes et adolescents (15 ans et plus)

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

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

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

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

Principaux critères d'inclusion/exclusion :

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

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

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

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

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

Enfants (12 mois à 19 ans)

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

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe M/F
FLIT40	Multicentrique, multinationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale			
		PF (aérosol-doseur) 100 µg, 2 f.p.j.	197	10,4 (4-19 ans)	111/86
		DPB (aérosol-doseur) 200 µg, 2 f.p.j. 6 semaines	201	10,6 (4-18 ans)	114/87
FLTB3047	Multicentrique, multinationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale			
		PF (aérosol-doseur HFA) 100 µg, 2 f.p.j.	158	9,3 (4-16 ans)	103/55
		PF (aérosol-doseur CFC) 100 µg, 2 f.p.j. 4 semaines	157	9,3 (4-15 ans)	93/64
FAS30007	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale avec dispositif d'espacement pédiatrique			
		PF (aérosol-doseur HFA) 100 µg, 2 f.p.j.	79	28,0 mois (12-47 mois)	57/22
		Placebo 2 f.p.j. 12 semaines	81	27,6 mois (12-47 mois)	52/29
FAS30009	Multicentrique, en mode ouvert, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale avec dispositif d'espacement pédiatrique			
		PF (aérosol-doseur HFA) 100 µg, 2 f.p.j.	471	31,1 mois (11-47 mois)	171/300
		CGS 5 mg 4 f.p.j. 52 semaines	154	30,7 mois (11-47 mois)	44/110

FLUPD/AH 90/N081	Multicentrique, en mode ouvert, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale			
		PF (IPS) 50 µg 2 f.p.j.	110	8,5 (4,1-12,7 ans)	64/46
		CGS 20 mg 4 f.p.j.	115	7,9 (4,1-12,9 ans)	66/49
		8 semaines			

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

Principaux critères d'inclusion/exclusion :

Étude FLIT40 : Sujets ayant des antécédents cliniques d'asthme pendant l'enfance, comprenant la bronchoconstriction ou la toux, et n'ayant pas modifié leurs médicaments anti-asthmatiques ni été hospitalisés pour l'asthme au cours des 4 semaines précédentes. Sujets prenant un maximum de 400 µg de corticostéroïde en inhalation (CSI) par jour ou ne prenant aucun CSI, mais dont la maladie était considérée comme étant mal maîtrisée par l'investigateur après un traitement par un bêta₂-agoniste, le cromoglycate de sodium, le kétotifène ou un dérivé de la xanthine. Les sujets qui ne recevaient pas de CSI ou qui recevaient moins de 400 µg de CSI par jour devaient présenter au moins un des critères suivants : réversibilité d'au moins 15 % du VEMS/DEP ou, pendant 7 jours consécutifs de la période de rodage, au moins 1 réveil pendant la nuit/au petit matin, DEP inférieur ou égal à 80 % à au moins 3 occasions ou symptômes d'asthme à au moins 3 occasions. L'asthme devait être stable chez les sujets qui recevaient déjà 400 µg de CSI. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu des corticostéroïdes à action générale au cours des 4 semaines précédant la période de rodage, au cours de la période de rodage ou à plus de 3 reprises au cours des 6 mois précédents.

Étude FLTB3047 : Sujets présentant des antécédents cliniques d'asthme et n'ayant jamais reçu de stéroïdes ou recevant un maximum de 500 µg/jour de DPB/budésonide/flunisolide ou un maximum de 250 µg/jour de PF. Les sujets devaient présenter un VEMS de 70 à 100 % de la valeur normale théorique et un DEP matinal moyen des 7 derniers jours de la période de rodage de 90 % ou moins de la réponse après une inhalation de salbutamol (dose cumulative maximum de 800 µg). Les sujets étaient exclus si, au cours des 4 semaines précédentes, ils avaient changé leur médicament habituel contre l'asthme, avaient eu une infection des voies respiratoires nécessitant la prise d'antibiotiques ou une hospitalisation ou avaient reçu des corticostéroïdes par voie orale/parentérale, ou s'ils avaient reçu des corticostéroïdes par voie orale/parentérale à au moins deux occasions ou des corticostéroïdes à dépôt au cours des 3 mois précédents.

Étude FAS30007 : Sujets ayant des antécédents confirmés de toux, de respiration sifflante ou de symptômes évoquant l'asthme persistants ou récurrents. Les sujets devaient présenter des symptômes au cours d'au moins 21 des 28 jours, des symptômes au cours d'au moins 3 jours de chacune des 4 semaines et un score total d'au moins 2 pour la respiration sifflante au cours des 28 jours. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu des corticostéroïdes au cours des 4 semaines précédentes, si leur asthme menaçait leur vie, s'ils avaient été admis aux soins intensifs pour une exacerbation aiguë de l'asthme au cours de 12 mois précédents ou s'ils étaient incapables de changer leurs bêta₂-agonistes à horaire régulier pour une utilisation au besoin uniquement.

Étude FAS30009 : Sujets ayant des antécédents de toux, de respiration sifflante ou de symptômes évoquant l'asthme persistants ou récurrents. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu un traitement par corticostéroïde à action générale pendant plus de 5 jours au cours des 8 semaines précédentes, par un CSI à raison de 200 µg/jour de DPB ou l'équivalent au cours des 4 semaines précédentes; s'ils avaient été hospitalisés au cours des 4 semaines précédentes; s'ils avaient été hospitalisés plus de 2 fois pour l'asthme au cours des 12 mois précédents; s'ils avaient reçu une antibiothérapie pour une infection pulmonaire; ou s'ils avaient modifié leur médicament contre l'asthme au cours des 4 semaines précédentes.

Étude FLUPD/AH90/N081 : Enfants asthmatiques qui n'avaient reçu auparavant qu'un traitement par bronchodilatateur intermittent et n'avaient jamais reçu de CGS en inhalation ou de corticostéroïde en inhalation. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu des corticostéroïdes oraux au cours de 6 semaines précédentes ou avaient reçu plus de 3 courtes séries de corticothérapies à action générale au cours des 6 mois précédents.

14.2 Résultats des études

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

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

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

	FLIT14		FLIT72			FLIT35		FLIT26		FLIP04	
	Produit à l'étude et posologie										
	PF 100 µg 2 f.p.j.	DPB 200 µg 2 f.p.j.	PF AD 250 µg 2 f.p.j.	PF IPS 250 µg 2 f.p.j.	DPB AD 500 µg 2 f.p.j.	PF 500 µg 2 f.p.j.	DPB 1 000 µg 2 f.p.j.	PF 750 µg 2 f.p.j.	DPB 750 µg 2 f.p.j.	PF 750 – 1 500 µg par jour	DPB 750 – 1 500 µg par jour
DEP matinal (L/min)											
Moyenne au terme de l'étude*	392	388	378	402	390	315	318	363	348	357	341
Variation moyenne ajustée par rapport au départ			15	16	12						
Différence moyenne, PF - DPB (IC à 95 %)	4 (-4, 12)		3 (n.d.§) (PF AD - DPB) 5 (-2, 12) (PF IPS - DPB)			-3 (-16, 9)		15 (6, 25)		-16 (-34, 2)	
Valeur p	0,368		0,339 (PF AD - DPB) 0,193 (PF IPS - DPB)			0,614		0,002		0,086	
DEP en soirée (L/min)											
Moyenne au terme de l'étude*	406	404	395	415	406	333	343	374	365	382	368
Variation moyenne ajustée par rapport au départ			7	10	10						
Différence moyenne, PF - DPB (IC à 95 %)	2 (-6, 10)		-2 (-9, 4) (PF AD - DPB) 0 (-6, 7) (PF IPS - DPB)			-10 (-22, 3)		10 (0, 19)		-14 (-31, 4)	
Valeur p	0,605		0,460 (PF AD - DPB) 0,926 (PF IPS - DPB)			0,128		0,042		0,126	
Efficacité globale	PF = DPB		PF = DPB			PF = DPB		PF > DPB		PF = DPB	
* Moyenne ajustée des jours 1 à 28 utilisée pour l'étude FLIT14; moyenne des semaines 1 à 6 utilisée pour l'étude FLIT72; moyenne ajustée des jours 1 à 42 pour l'étude FLIT35; moyenne ajustée des semaines 1 à 12 pour l'étude FLIT26; et moyenne ajustée des semaines 3 à 4 pour l'étude FLIP04.											
§ n.d. : non disponible											

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

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

Quatre études menées chez des adultes et des enfants souffrant d'asthme léger, modéré ou sévère ont comparé l'effet de FLOVENT (propionate de fluticasone) administré à la moitié de la dose quotidienne de dipropionate de béclo méthasone (voir le tableau 9 et le tableau 10 ci-dessus).

Dans l'intervalle des doses de 200 à 1 000 µg par jour, le propionate de fluticasone administré à la moitié de la dose du dipropionate de béclo méthasone a entraîné une augmentation au moins équivalente ou même supérieure du DEP matinal, le paramètre d'efficacité principal, ainsi qu'une diminution au moins équivalente ou même supérieure des paramètres d'efficacité secondaires, comme les cotes des symptômes et l'utilisation d'un bronchodilatateur de secours. Dans l'étude pédiatrique (FLIT40), l'augmentation du pourcentage moyen du DEP théorique a été significativement plus importante avec le propionate de fluticasone à 200 µg par jour qu'avec le dipropionate de béclo méthasone à 400 µg.

Ces données montrent que le propionate de fluticasone est au moins aussi efficace que le dipropionate de béclo méthasone à une dose deux fois plus élevée, quelle que soit la gravité de l'asthme. De plus, dans ces quatre études qui comparaient le propionate de fluticasone au dipropionate de béclo méthasone, les taux moyens de cortisol plasmatique dans les conditions

basales et après stimulation se sont révélés semblables ou significativement plus élevés après l'administration de propionate de fluticasone, ce qui indique une suppression moins importante de la fonction HHS et évoque un rapport thérapeutique amélioré. Dans toutes les études effectuées chez des patients qui présentaient des symptômes, le propionate de fluticasone a amélioré le DEP comparativement à la valeur initiale ou au placebo.

Dans deux essais cliniques utilisant un rapport de dose 1:1 et réalisés auprès de 373 patients atteints d'asthme sévère, le propionate de fluticasone a été significativement plus efficace que le dipropionate de bécloéthasone à doses égales. En outre, l'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue pendant 12 mois (voir le tableau 9 plus haut).

Des études cliniques menées chez plus de 1 300 enfants asthmatiques ont indiqué que le propionate de fluticasone, administré au moyen du dispositif Rotadisk à raison de 50 µg deux fois par jour (100 µg/jour) et de 100 µg deux fois par jour (200 µg/jour) ou au moyen d'un aérosol-doseur à raison de 100 µg deux fois par jour (200 µg/jour), est efficace dans le traitement de l'asthme de l'enfance. Dans l'une de ces études cliniques (étude FLUPD/AH90/N081) regroupant 225 enfants asthmatiques, le propionate de fluticasone à des doses de 100 µg/jour a été significativement plus efficace que du cromoglycate sodique administré à raison de 80 mg/jour (voir les résultats de l'étude FLUPD/AH90/N081 au tableau 10 plus haut). Dans un autre essai clinique mené auprès de 398 enfants asthmatiques, le propionate de fluticasone à des doses de 200 µg/jour a eu une efficacité égale ou supérieure à celle du dipropionate de bécloéthasone administré à raison de 400 µg/jour (voir les résultats de l'étude FLIT40 au tableau 10 plus haut).

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

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

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

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

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

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

Rien n'indiquait qu'une exposition prolongée (jusqu'à 12 mois) au propionate de fluticasone à raison de 200 µg deux fois par jour provoquait des effets défavorables sur le plan des manifestations indésirables.

Essais cliniques portant sur FLOVENT HFA

Une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu (FLTB3047) a été menée auprès d'enfants de 4 à 16 ans pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de FLOVENT HFA par rapport à la préparation de propionate de fluticasone contenant du CFC. Les résultats ont indiqué que l'efficacité des deux préparations avait été semblable sur une période de quatre semaines (les limites de l'intervalle de confiance à 90 % pour la différence entre les traitements ne dépassaient pas ± 15 L/min pour le DEP matinal moyen) (voir les résultats de l'étude FLTB3047 au tableau 10 plus haut). Les valeurs obtenues pour le VEMS lors de la visite à la clinique, pour le pourcentage du VEMS théorique lors de la visite à la clinique, pour le DEP lors de la visite à la clinique et pour le pourcentage du DEP théorique étaient semblables pour les deux traitements, indiquant une amélioration par rapport au départ. Le profil d'effets indésirables était semblable dans les deux groupes et aucune manifestation indésirable imprévue ou nouvelle n'a été observée.

Lors d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (étude FAS30007), regroupant 160 enfants âgés de 12 mois à 4 ans qui présentaient des symptômes persistants d'asthme chronique, un traitement par le propionate de fluticasone administré à raison de 100 µg deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique a produit un pourcentage de périodes de 24 heures asymptomatiques (y compris toux et respiration sifflante) significativement supérieur sur le plan statistique par rapport au placebo ($p = 0,035$) sur la période de traitement de 12 semaines. En outre, la tolérabilité et le profil d'effets indésirables de FLOVENT HFA étaient semblables à ceux du placebo (voir les résultats de l'étude FAS30007 au tableau 11 ci-dessous).

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

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

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Effets pharmacologiques chez les animaux

Des études ont été menées sur des rongeurs pour quantifier et comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après l'administration topique ainsi que la capacité

à produire des effets systémiques spécifiques associés aux corticostéroïdes après l'administration topique, orale ou parentérale.

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

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

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

Toxicologie

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

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

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

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

Toxicité aiguë

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

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

Espèce	Voie	DL₅₀ approximative (mg/kg)
Souris	Orale	> 1 000
Rat	Orale	> 1 000
Souris	Sous-cutanée	> 1 000
Rat	Sous-cutanée	> 1 000
Rat	Intraveineuse	> 2
Rat	Inhalation	> 1,66
Chien	Inhalation	> 0,82

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

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

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

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

Études sur la toxicité chronique

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

Le propionate de fluticasone a été administré comme suit :

Tableau 13 Études sur la toxicité chronique du propionate de fluticasone réalisées chez des animaux

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

* Dose maximale de propionate de fluticasone administrée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mutagénicité

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

Reproduction et tératologie

Des études portant sur l'administration par voie sous-cutanée de 150 et de 100 µg/kg/jour à la souris et au rat respectivement ont révélé une toxicité maternelle et foétale caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, y compris une réduction du gain pondéral maternel, un retard de croissance embryonnaire et une fréquence accrue du retard de l'ossification crânienne, ainsi que de l'omphalocèle et de la fente palatine chez le rat et la souris respectivement.

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

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

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

Cancérogénicité

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

Tolérance locale

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

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

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

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrFLOVENT HFA propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FLOVENT HFA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur FLOVENT HFA sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on FLOVENT HFA ?

FLOVENT HFA aide à soulager les difficultés respiratoires chez les enfants (12 mois et plus) ainsi que chez les adolescents et les adultes (16 ans et plus) devant recevoir un traitement régulier pour leur asthme.

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

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

Comment FLOVENT HFA agit-il ?

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

Quels sont les ingrédients de FLOVENT HFA ?

Ingrédient médicamenteux : propionate de fluticasone

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

Sous quelles formes se présente FLOVENT HFA ?

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

FLOVENT HFA ne doit pas être utilisé :

- si vous êtes allergique ou si vous avez eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation;
- pour traiter une crise soudaine d'essoufflement. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament présenté dans un emballage de couleur différente, que votre

médecin vous a peut-être déjà prescrit. Si vous devez prendre plus d'un médicament, veillez à ne pas les confondre;

- si vous avez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée, à moins d'avis contraire de votre médecin.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre FLOVENT HFA. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

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

Autres mises en garde :

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

Il est très important que vous utilisiez régulièrement votre médicament selon les directives de votre médecin pour maîtriser votre asthme. FLOVENT HFA aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante dus à l'asthme.

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

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

Tous les produits de type cortisone, surtout si on les utilise sur une longue période, peuvent nuire à la croissance des adolescents. Vous voudrez peut-être en discuter avec votre médecin.

En utilisant un médicament comme FLOVENT HFA dans le cadre d'un traitement prolongé, vous pourriez éventuellement :

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

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

Les médicaments comme FLOVENT HFA peuvent causer des troubles oculaires :

- Cataractes : diminution de la transparence du cristallin, vision floue, douleur à l'œil;
- Glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur à l'œil. À défaut de traitement, cette affection peut entraîner une cécité permanente;
- 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 vision. Vous devriez subir un examen de la vue périodiquement.

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

- **aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de votre médicament « de soulagement » à action rapide ou après la prise de FLOVENT HFA;**
- **aucun soulagement de vos symptômes au cours des 10 minutes suivant la prise de votre médicament « de soulagement » à action rapide ou soulagement qui dure moins de 3 heures;**
- **débit de pointe inférieur à 60 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle;**
- **essoufflement au repos;**
- **pouls supérieur à 120 pulsations à la minute.**

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

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

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FLOVENT HFA :

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

Comment prendre FLOVENT HFA?

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

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

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

Le médicament contenu dans l'inhalateur FLOVENT HFA ne doit pas être avalé, mais seulement inhalé.

Si vous utilisez aussi un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action, comme le salbutamol (p. ex., VENTOLIN), prenez-le avant FLOVENT HFA. Un intervalle de quelques minutes doit séparer les deux traitements.

Consultez votre médecin avant d'utiliser FLOVENT HFA avec un dispositif d'espacement (chambre de rétention), car il pourrait devoir changer votre dose.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents de 16 ans ou plus

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

Enfants âgés de 4 à 16 ans

La dose habituelle de FLOVENT HFA est de 100 μg deux fois par jour. Veuillez prendre note que FLOVENT DISKUS permet d'administrer la dose pédiatrique de 100 μg deux fois par jour.

Enfants âgés de 12 mois à 4 ans

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

Les dispositifs d'espacement (chambres de rétention) peuvent être employés chez les patients qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. Consultez votre médecin avant d'utiliser FLOVENT HFA avec un dispositif d'espacement, car il pourrait s'avérer nécessaire de modifier la dose que vous prenez. Si vous recourez à un dispositif d'espacement, suivez les instructions du fabricant.

FLOVENT HFA ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois.

Comment amorcer l'aérosol-doseur FLOVENT HFA :

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

Comment utiliser correctement FLOVENT HFA :

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

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

1. Ouvrir

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



2. Agiter

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



3. Expirer

Tenez l'aérosol-doseur bien droit entre vos doigts, en plaçant le pouce à la base sous l'embout buccal. Expirez profondément mais sans que cela vous incomode. Une fois que vous avez vidé l'air de vos poumons, placez l'embout dans votre bouche entre vos dents, sans le mordre, et serrez les lèvres autour.



4. Inhaler

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



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



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

Remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal afin de protéger ce dernier de la poussière et de la saleté. Évitez d'exercer une force excessive.



5. Rincer

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

Important

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

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

Enfants et personnes âgées :

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

Si un dispositif d'espacement (p. ex., BABYHALER) est employé, il faut suivre les instructions du fabricant.

Entretien :

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

Pour nettoyer votre dispositif d'inhalation :

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

Surdose :

Si vous pensez avoir pris/reçu une trop grande quantité de FLOVENT HFA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

Dose oubliée :

Il est très important que vous utilisiez FLOVENT HFA régulièrement. Cependant, si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLOVENT HFA?

Lorsque vous prenez FLOVENT HFA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- mal de tête
- anxiété
- troubles du sommeil
- modifications du comportement (y compris l'hyperactivité et l'irritabilité)
- enrouement et altération de la voix, incapacité de parler
- légère infection à levures de la bouche ou de la gorge (muguet, candidose) ou, rarement, de l'œsophage. Parmi les manifestations courantes, on note l'apparition de plaques blanchâtres, douloureuses et légèrement surélevées sur la langue et à l'intérieur des joues. Veillez à vous rincer la bouche et à vous gargariser avec de l'eau après avoir pris FLOVENT HFA, et crachez l'eau de rinçage et de gargarisme. Le nettoyage des prothèses dentaires peut aussi aider.
- ecchymoses (bleus) plus fréquentes
- infection des voies respiratoires supérieures, infections virales
- congestion nasale, écoulement nasal
- toux
- fièvre
- mal de gorge ou irritation

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT	Muguet : infection à levures dans la bouche ou la gorge; plaques blanchâtres épaisses apparaissant dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge; mal de gorge.		√	
	Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouffure ou urticaire n'importe où sur le corps.			√
RARE	Syndrome de Churg et Strauss : maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite sévère et aggravation des troubles pulmonaires ou respiratoires.		√	
	Candidose œsophagienne : infection à levures dans l'œsophage (conduit alimentaire); difficulté à avaler.		√	
TRÈS RARE	Ralentissement de la croissance chez l'enfant ou l'adolescent.		√	
	Syndrome de Cushing : figure ronde (« lunaire »), gain de poids rapide, particulièrement autour de la taille, sudation excessive, amaigrissement et sécheresse de la peau, ecchymoses fréquentes, faiblesse des muscles et des os.		√	

	<p>Fractures ou ostéoporose : risque de fracture dans des situations où les gens en bonne santé n'en subiraient pas normalement; une douleur corporelle soudaine, en particulier au niveau d'un poignet, de la colonne vertébrale ou d'une hanche, peut être un symptôme de fracture.</p>		√	
	<p>Glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur à l'œil.</p>		√	
	<p>Cataracte : diminution de la transparence du cristallin, vision floue et/ou douleur à l'œil.</p>		√	
	<p>Inhibition de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, pression artérielle basse.</p>		√	
	<p>Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serremments de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.</p>			√
	<p>Bronchospasme : aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de FLOVENT HFA.</p>			√
	<p>Hyperglycémie (augmentation de la quantité de sucre dans le sang) : très grande soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, vision floue et fatigue.</p>		√	

	Ostéonécrose : douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre.		√	
INCONNU	Baisse de la capacité de lutter contre les infections. Les symptômes d'une infection peuvent comprendre la fièvre, la douleur, les frissons, la fatigue et le mal de gorge.	√		
	Aggravation des symptômes pulmonaires tels que : respiration sifflante, essoufflement, toux et serremments de poitrine.		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

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

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

Conservez FLOVENT HFA à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Il craint le gel et la lumière directe du soleil.

Comme c'est le cas de la plupart des médicaments pour inhalation en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament peut diminuer lorsque la cartouche est froide. Si

l'aérosol-doseur devient très froid, retirez la cartouche de métal et réchauffez-la **dans votre main** pendant quelques minutes. Ne recourez **jamais** à d'autres sources de chaleur.

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

Pour en savoir plus sur FLOVENT HFA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant (www.gsk.ca), ou encore en composant le 1 800 387-7374 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 1^{er} mars 2021

© 2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

AEROCHAMBER PLUS est une marque de commerce de Trudell Medical International. Toutes les autres marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**P^rFLOVENT DISKUS
propionate de fluticasone en poudre pour inhalation**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FLOVENT DISKUS et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur FLOVENT DISKUS sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on FLOVENT DISKUS?

FLOVENT DISKUS aide à soulager les difficultés respiratoires chez les enfants (4 ans et plus) ainsi que chez les adolescents et les adultes (16 ans et plus) devant recevoir un traitement régulier pour leur asthme.

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

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

Comment FLOVENT DISKUS agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de FLOVENT DISKUS?

Ingrédient médicamenteux : propionate de fluticasone

Ingrédients non médicamenteux : lactose (sucre du lait) et protéines du lait comme véhicule

Sous quelles formes se présente FLOVENT DISKUS?

FLOVENT DISKUS est une poudre sèche administrée au moyen d'un dispositif d'inhalation en plastique qui libère 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone par inhalation.

FLOVENT DISKUS ne doit pas être utilisé :

- si vous êtes allergique ou si vous avez eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation, y compris le lactose;
- pour traiter une crise soudaine d'essoufflement. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament présenté dans un emballage de couleur différente, que votre médecin vous a peut-être déjà prescrit. Si vous devez prendre plus d'un médicament, veillez à ne pas les confondre;
- si vous avez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée, à moins d'avis contraire de votre médecin.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre FLOVENT DISKUS. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

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

Autres mises en garde :

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

Il est très important que vous utilisiez régulièrement votre médicament selon les directives de votre médecin pour maîtriser votre asthme. FLOVENT DISKUS aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante dus à l'asthme.

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

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

Tous les produits de type cortisone, surtout si on les utilise sur une longue période, peuvent nuire à la croissance des adolescents. Vous voudrez peut-être en discuter avec votre médecin.

En utilisant un médicament comme FLOVENT DISKUS dans le cadre d'un traitement prolongé, vous pourriez éventuellement :

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

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

Les médicaments comme FLOVENT DISKUS peuvent causer des troubles oculaires :

- Cataractes : diminution de la transparence du cristallin, vision floue, douleur à l'œil;
- Glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur à l'œil. À défaut de traitement, cette affection peut entraîner une cécité permanente;
- 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 vision. Vous devriez subir un examen de la vue périodiquement.

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

- **aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de votre médicament « de soulagement » à action rapide ou après la prise de FLOVENT DISKUS;**
- **aucun soulagement de vos symptômes au cours des 10 minutes suivant la prise de votre médicament « de soulagement » à action rapide ou soulagement qui dure moins de 3 heures;**
- **débit de pointe inférieur à 60 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle;**
- **essoufflement au repos;**
- **pouls supérieur à 120 pulsations à la minute.**

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

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

Il se peut que votre médecin change la posologie des autres médicaments que vous prenez contre l'asthme après que vous aurez commencé à prendre FLOVENT DISKUS. Ce changement peut, quoique rarement, faire en sorte qu'un patient se sente plus mal et non qu'il se sente mieux, particulièrement s'il prend des corticostéroïdes oraux, y compris de la

prednisone. Si votre médecin diminue votre dose de corticostéroïde oral et que vous commencez à vous sentir moins bien, avertissez-le immédiatement.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FLOVENT DISKUS :

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

Comment prendre FLOVENT DISKUS?

Il est très important que vous preniez 1 inhalation de FLOVENT DISKUS 2 fois par jour, et ce, tous les jours (même si vous n'avez pas de symptômes), à moins d'instructions contraires de votre médecin. C'est ce qui aidera à vous protéger des symptômes qui peuvent survenir le jour comme la nuit.

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

Le médicament contenu dans l'inhalateur FLOVENT DISKUS ne doit pas être avalé, mais seulement inhalé.

Si vous utilisez aussi un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action, comme le salbutamol (p. ex., VENTOLIN), prenez-le avant FLOVENT. Un intervalle de quelques minutes doit séparer les deux traitements.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents de 16 ans ou plus

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

Enfants de 4 à 16 ans

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

FLOVENT DISKUS ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 4 ans.

À propos de FLOVENT DISKUS :

Les coques protègent la poudre pour inhalation des effets atmosphériques.

Lorsque vous sortez le dispositif d'inhalation FLOVENT DISKUS de sa boîte et que vous enlevez le suremballage en aluminium, il est en **position fermée**.

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

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

Comment utiliser correctement FLOVENT DISKUS :

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

L'inhalateur DISKUS est facile à utiliser. Quand vous devez prendre une dose de médicament, il vous suffit de suivre les six étapes simples illustrées ci-dessous :

1. Ouvrir, 2. Pousser, 3. Expirer, 4. Inhaler, 5. Fermer, 6. Rincer.

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

1. Ouvrir

Pour ouvrir votre inhalateur DISKUS, tenez le boîtier dans une main et placez le pouce de l'autre main dans le cran prévu à cet effet. Déplacez votre pouce vers l'arrière, jusqu'à ce que vous entendiez un clic.



2. Pousser

Tenez l'inhalateur DISKUS avec l'embout buccal tourné vers vous. Poussez le levier vers l'arrière jusqu'à ce que vous entendiez un autre clic. L'inhalateur DISKUS est maintenant prêt à être utilisé.



Chaque fois que vous poussez le levier vers l'arrière, une dose est libérée de sa coque en vue de l'inhalation, et le compteur de doses affiche un nouveau chiffre. Ne jouez pas avec le levier, car cela libère des doses qui seront gaspillées.

3. Expirer

Tenez l'inhalateur DISKUS loin de votre bouche. Expirez profondément, sans que cela vous incommode. Souvenez-vous de ne jamais expirer dans l'inhalateur DISKUS.



4. Inhaler

Prenez le temps de lire attentivement cette section avant de commencer à inhaler votre dose de médicament.

Une fois que vous avez vidé l'air de vos poumons, placez l'embout dans votre bouche et serrez les lèvres autour. Inspirez régulièrement et profondément par la bouche jusqu'à ce que vos poumons soient remplis d'air.



Éloignez l'inhalateur DISKUS de votre bouche. Retenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible, sans toutefois que cela vous incommode. **Expirez lentement.**

Il est possible que vous ne goûtiez pas la poudre ou que vous ne la sentiez pas sur votre langue, même si vous utilisez l'inhalateur DISKUS correctement.

5. Fermer

Pour fermer l'inhalateur DISKUS, placez votre pouce dans le cran prévu à cet effet et ramenez votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un clic. Le levier a repris automatiquement sa position et l'inhalateur est prêt pour une prochaine utilisation. Le compteur sur l'inhalateur DISKUS indique combien de doses il reste.



6. Rincer

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



Si vous devez prendre deux inhalations, refermez votre inhalateur DISKUS et répétez les étapes 1 à 4.

Rappelez-vous

Conservez votre inhalateur DISKUS au sec.

Laissez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas.

N'expirez jamais dans votre inhalateur DISKUS. Ne poussez le levier que lorsque vous êtes prêt à prendre une dose.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de FLOVENT DISKUS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

Dose oubliée :

Il est très important que vous utilisiez FLOVENT DISKUS régulièrement. Cependant, si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLOVENT DISKUS?

Lorsque vous prenez **FLOVENT DISKUS**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- mal de tête
- anxiété
- troubles du sommeil
- modifications du comportement (y compris l'hyperactivité et l'irritabilité)
- enrouement et altération de la voix, incapacité de parler
- légère infection à levures de la bouche ou de la gorge (muguet, candidose) ou, rarement, de l'œsophage. Parmi les manifestations courantes, on note l'apparition de plaques blanchâtres, douloureuses et légèrement surélevées sur la langue et à l'intérieur des joues. Veillez à vous rincer la bouche et à vous gargariser avec de l'eau après avoir pris FLOVENT DISKUS, et crachez l'eau de rinçage et de gargarisme. Le nettoyage des prothèses dentaires peut aussi aider.
- ecchymoses (bleus) plus fréquentes
- infection des voies respiratoires supérieures, infections virales
- toux
- fièvre
- mal de gorge ou irritation

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT	Muguet : infection à levures dans la bouche ou la gorge; plaques blanchâtres épaisses apparaissant dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge; mal de gorge.		√	
	Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouffure ou urticaire n'importe où sur le corps.			√
RARE	Syndrome de Churg et Strauss : maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite sévère et aggravation des troubles pulmonaires ou respiratoires.		√	
	Candidose œsophagienne : infection à levures dans l'œsophage (conduit alimentaire); difficulté à avaler.		√	
TRÈS RARE	Ralentissement de la croissance chez l'enfant ou l'adolescent.		√	
	Syndrome de Cushing : figure ronde (« lunaire »), gain de poids rapide, particulièrement autour de la taille, sudation excessive, amincissement et sécheresse de la		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
peau, ecchymoses fréquentes, faiblesse des muscles et des os.			
Fractures ou ostéoporose : risque de fracture dans des situations où les gens en bonne santé n'en subiraient pas normalement; une douleur corporelle soudaine, en particulier au niveau d'un poignet, de la colonne vertébrale ou d'une hanche, peut être un symptôme de fracture.		√	
Glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur à l'œil.		√	
Cataracte : diminution de la transparence du cristallin, vision floue et/ou douleur à l'œil.		√	
Inhibition de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, pression artérielle basse.		√	
Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serremments de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			
Bronchospasme : aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de FLOVENT DISKUS.			√
Hyperglycémie (augmentation de la quantité de sucre dans le sang) : très grande soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, vision floue et fatigue.		√	
Ostéonécrose : douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre.		√	
Baisse de la capacité de lutter contre les infections. Les symptômes d'une infection peuvent comprendre la fièvre, la douleur, les frissons, la fatigue et le mal de gorge.	√		
INCONNU Aggravation des symptômes pulmonaires tels que : respiration sifflante, essoufflement, toux et serremments de poitrine.		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

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

Conservez votre inhalateur FLOVENT DISKUS au sec entre 2 et 30 °C. Protégez-le du gel et de la lumière directe du soleil. Ne le gardez pas dans un endroit humide, comme la salle de bain.

Pour en savoir plus sur FLOVENT DISKUS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant (www.gsk.ca), ou encore en composant le 1 800 387-7374 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 1^{er} mars 2021

© 2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

AEROCHAMBER PLUS est une marque de commerce de Trudell Medical International. Toutes les autres marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.