

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

<sup>Pr</sup>AVAMYS

furoate de fluticasone en vaporisateur nasal  
27,5 mcg/vaporisation dosée  
Corticostéroïde pour administration intranasale

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

Date d'autorisation initiale :  
14 août 2007

Date de révision :  
2 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253941

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	4
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement .....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	13
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants ...	14
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>15</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15

9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>20</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>21</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>22</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	22
	Rhinite allergique saisonnière.....	22
	Rhinite allergique apériodique .....	31
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>41</b>

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

### 1 INDICATIONS

AVAMYS (furoate de fluticasone en vaporisateur nasal) est indiqué pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière ainsi que de la rhinite allergique apériodique chez les patients de 2 ans et plus.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (2 à 17 ans) :** D'après les données soumises qui ont été examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AVAMYS dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

**Enfants (moins de 2 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AVAMYS chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées (voir la section [7.1 Populations particulières, Enfants](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

AVAMYS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Pour obtenir tous les bienfaits thérapeutiques, il est recommandé d'utiliser régulièrement le médicament, selon un horaire établi. On a observé un début d'action aussi tôt que 8 heures après l'administration de la première dose dans les cas de rhinite allergique saisonnière et aussi tôt que 24 heures après dans les cas de rhinite allergique apériodique. Cependant, il faut parfois plusieurs jours de traitement pour observer l'effet maximal. On doit expliquer au patient que le médicament ne produira pas un effet immédiat. De même, à l'arrêt du traitement par un corticostéroïde, plusieurs jours peuvent s'écouler avant que les symptômes réapparaissent.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

##### Adultes et adolescents de 12 ans et plus

La posologie recommandée est de deux vaporisations (27,5 mcg de furoate de fluticasone par vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 110 mcg).

##### Enfants (2 à < 12 ans)

La posologie de départ recommandée est de une vaporisation (27,5 mcg de furoate de fluticasone par vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 55 mcg). Les patients chez qui cette posologie ne procure pas un soulagement adéquat des symptômes peuvent passer à deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 110 mcg). Une fois les symptômes maîtrisés, on recommande de réduire la posologie à une seule vaporisation dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 55 mcg).

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients accusant un dysfonctionnement hépatique. L'exposition générale au furoate de fluticasone (ASC) peut être multipliée par un facteur allant jusqu'à 3 après l'administration de doses répétées par inhalation à des sujets atteints d'une forme légère, modérée ou sévère de dysfonctionnement hépatique. L'administration d'AVAMYS aux patients accusant un dysfonctionnement hépatique commande la prudence parce qu'ils risquent davantage d'éprouver des effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes chez ces patients (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

### **4.4 Administration**

AVAMYS doit être administré uniquement par voie intranasale. Il convient d'amorcer le vaporisateur nasal en l'actionnant 6 fois avant la première utilisation ou s'il n'a pas été utilisé depuis 30 jours ou si le capuchon n'a pas été replacé sur le flacon depuis plus de 5 jours. AVAMYS peut être administré à n'importe quel moment de la journée. Le mode d'emploi illustré figure dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#).

### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une seule dose, expliquez au patient qu'il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Ne recommandez pas au patient de prendre une dose additionnelle.

## **5 SURDOSAGE**

Le surdosage chronique peut causer l'apparition de signes ou de symptômes d'hypercorticisme (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)). Il n'existe pas de données sur les effets du surdosage aigu ou chronique d'AVAMYS. En raison de la faible biodisponibilité générale du médicament et de l'absence d'effets généraux aigus reliés au médicament au cours des essais cliniques (à des doses pouvant atteindre 440 mcg par jour pendant 2 semaines [4 fois la dose quotidienne maximale recommandée]), il est peu probable que le surdosage nécessite d'autres interventions que l'observation.

L'administration par voie intranasale d'AVAMYS à des doses pouvant atteindre 2 640 mcg par jour (24 fois la dose recommandée chez l'adulte) à des volontaires en santé pendant 3 jours a été bien tolérée. Chez la souris et le rat, la dose létale médiane par voie orale a été > 2 000 mg/kg, comparativement à la dose clinique maximale recommandée de 2,2 mcg/kg pour un poids corporel de 50 kg.

Le surdosage aigu du médicament pour la voie intranasale est improbable puisqu'un flacon d'AVAMYS contient environ 3 mg de furoate de fluticasone; de plus, la biodisponibilité du furoate de fluticasone est de 0,50 % à la dose de 2,6 mg par jour par voie intranasale et de 1,26 % pour une seule dose de 2 mg par jour administrée en solution orale.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Voie d'administration, formes posologiques, concentrations, ingrédients non médicinaux

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Intranasale	Vaporisateur nasal / 27,5 mcg	Carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium à 0,015 % p/p, dextrose anhydre, eau purifiée, édétate disodique et polysorbate 80.

AVAMYS à 27,5 mcg, est présenté dans un flacon de verre ambré logé dans un vaporisateur nasal, muni d'un embout nasal petit et court et d'un bouton déclencheur de jet sur le côté. Chaque flacon contient 4,5 g ou 10 g (poids de remplissage net) et libère 30 ou 120 vaporisations dosées, respectivement, après l'amorçage initial. Chaque vaporisation libère un fin brouillard qui contient 27,5 mcg de furoate de fluticasone dans 50 mL. On peut voir le contenu du flacon par la fenêtre. On doit jeter le vaporisateur nasal lorsque le nombre de vaporisations indiqué sur l'étiquette est atteint. Une fois ce nombre dépassé, la quantité de médicament libérée à chaque vaporisation peut varier, même si le flacon n'est pas vide.

AVAMYS est une suspension aqueuse de furoate de fluticasone micronisé inodore, insipide, sans alcool, avec agent de conservation, pour administration topique sur la muqueuse nasale à l'aide d'un atomiseur-doseur (50 mL).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Oreille/nez/gorge

Épistaxis et ulcères du nez :

Pendant les essais cliniques ayant duré de 2 à 52 semaines, l'épistaxis et les ulcères du nez ont été observés plus fréquemment et certains épisodes d'épistaxis ont été plus sévères chez les patients traités par AVAMYS que chez les sujets recevant un placebo. Durant les études d'une durée d'au plus 12 semaines réalisées chez des enfants, l'épistaxis est survenue à une fréquence similaire dans les groupes sous traitement actif et les groupes sous placebo (voir la section [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Infection à *Candida albicans* :

On a noté des signes d'infection localisée du nez par *Candida albicans* à l'examen nasal chez 7 des 2 745 sujets traités par AVAMYS pendant les essais cliniques; cette infection a été signalée comme une manifestation indésirable chez 3 patients. En cas d'infection nasale par *Candida albicans*, il pourrait être nécessaire d'administrer un traitement local approprié et de cesser l'utilisation d'AVAMYS. Par conséquent, les patients traités par AVAMYS durant plusieurs mois voire plus longtemps doivent être examinés à intervalles réguliers pour rechercher des signes d'infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

Trouble de la cicatrisation des plaies :

Il convient d'examiner périodiquement les patients à la recherche de signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale. On ne doit pas utiliser ce médicament chez des patients ayant souffert récemment

d'ulcères du nez ou subi une chirurgie du nez ou un traumatisme nasal parce que les corticostéroïdes inhibent la cicatrisation des plaies.

Perforation de la cloison nasale :

Des cas de perforation de la cloison nasale ont été signalés chez des patients après la mise en marché du produit à la suite de l'application intranasale d'AVAMYS (voir les sections [8.1 Aperçu des effets indésirables](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

## **Endocrinien/métabolisme**

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne :

Lorsque les corticostéroïdes pour la voie intranasale sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées ou employés chez des sujets sensibles aux doses recommandées, il existe un risque d'effets généraux comme l'hypercorticisme (syndrome de Cushing, aspect cushingoïde) et l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes pour la voie nasale qu'avec les corticostéroïdes oraux. Comme pour les autres corticostéroïdes pour la voie intranasale, les médecins doivent rester à l'affût des effets généraux possibles liés aux corticostéroïdes, y compris les changements oculaires tels que la chorioretinopathie séreuse centrale.

Chez les patients qui ont déjà été traités par des corticostéroïdes à action générale pendant de longues périodes ou à l'aide de fortes doses, le passage à un corticostéroïde topique peut s'accompagner de symptômes de sevrage comme la douleur articulaire ou musculaire, ou les deux, la lassitude et la dépression; dans les cas sévères, une insuffisance surrénalienne pourrait survenir et commander la reprise temporaire de la corticothérapie à action générale. Les patients traités précédemment par des corticostéroïdes à action générale durant de longues périodes et passant à des corticostéroïdes topiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de déceler une insuffisance surrénalienne aiguë en réponse au stress. Chez les patients atteints d'asthme ou d'autres troubles cliniques nécessitant la prise à long terme de corticostéroïdes à action générale, une diminution rapide de la dose de corticostéroïdes à action générale peut entraîner une exacerbation sévère de leurs symptômes.

Effets sur la croissance :

Dans une étude clinique d'une durée de un an qui visait à évaluer la croissance chez des enfants prépubères souffrant de rhinite allergique et qui ont reçu AVAMYS à raison de 110 mcg une fois par jour, on a noté une différence moyenne de -0,27 cm/année [IC à 95 % : -0,48; -0,06] au chapitre de la vitesse de croissance entre les patients du groupe AVAMYS et ceux du groupe placebo. Cette différence a été observée après une année d'exposition au médicament, mais elle ne traduit pas nécessairement les effets d'un usage intermittent de courte durée (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La pertinence clinique à long terme de ce changement de la vitesse de croissance est inconnue. Une variation de la vitesse de croissance moyenne a été signalée dans des études cliniques contrôlées portant sur d'autres corticostéroïdes pour la voie nasale. Les enfants doivent prendre la dose la plus faible permettant d'obtenir une maîtrise adéquate des symptômes (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Enfants](#)). Les médecins doivent surveiller étroitement la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration; ils doivent aussi évaluer les bienfaits de la corticothérapie en regard du risque d'arrêt de la croissance.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Le furoate de fluticasone est soumis à un métabolisme de premier passage important dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4; il se pourrait donc que la pharmacocinétique d'AVAMYS soit altérée chez les patients accusant une maladie du foie modérée ou sévère (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

À la lumière des données portant sur un autre glucocorticoïde métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4, l'administration concomitante avec le ritonavir n'est pas recommandée à cause du risque d'effets généraux secondaires à l'exposition accrue au furoate de fluticasone. Toutefois, aucune étude permettant de confirmer les effets de l'administration conjointe du ritonavir et d'AVAMYS n'a été menée (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Dysfonctionnement hépatique**

L'exposition générale au furoate de fluticasone administré par inhalation peut jusqu'à tripler chez les sujets atteints d'une forme légère, modérée ou sévère de dysfonctionnement hépatique comparativement aux sujets sains. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes chez ces patients (voir les sections [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

### **Immunitaire**

Comme c'est le cas pour tous les médicaments renfermant un corticostéroïde, AVAMYS doit être administré avec prudence et seulement en cas de nécessité chez les patients présentant une infection tuberculeuse évolutive ou quiescente touchant les voies respiratoires ou en cas d'infections chroniques ou non traitées telles les infections générales de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore d'herpès oculaire.

Les corticostéroïdes pourraient masquer certains signes d'infection; de nouvelles infections pourraient aussi survenir. On a observé une réduction de la résistance aux infections locales pendant la corticothérapie; dans cette éventualité, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement pertinent ou de cesser l'administration d'AVAMYS.

Les patients traités par des immunosuppresseurs sont plus vulnérables aux infections que les sujets en santé. La varicelle ou la rougeole, par exemple, peuvent être plus graves, voire fatales, chez des enfants ou des adultes non immunisés traités par des corticostéroïdes. Ces enfants et adultes qui n'ont pas eu ces maladies doivent prendre les mesures nécessaires pour éviter d'y être exposés. On ne sait pas dans quelle mesure la dose, la voie et la durée d'administration des corticostéroïdes influent sur le risque d'infection disséminée. De même, on ignore la contribution de l'affection sous-jacente et/ou d'un traitement antérieur par un corticostéroïde au risque. En cas d'exposition à la varicelle, une prophylaxie par des immunoglobulines contre le virus varicelle-zona (IGVVZ) pourrait être indiquée. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire pourrait être indiquée, s'il y a lieu. En cas de varicelle, on peut envisager un traitement par des antiviraux.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

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



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

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

### **Ophtalmologique**

Le traitement par des corticostéroïdes administrés par voie intranasale et par inhalation peut entraîner l'apparition d'un glaucome, de cataractes ou de la chorioretinopathie séreuse centrale. Il convient donc de surveiller attentivement les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents de pression intraoculaire (PIO) élevée, de glaucome, de cataractes ou de chorioretinopathie séreuse centrale (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

### **Sensibilité/résistance**

Des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée (p. ex. œdème de Quincke, éruption cutanée, urticaire et anaphylaxie) peuvent survenir, bien que rarement, par suite du traitement par AVAMYS.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées menées chez les femmes enceintes. AVAMYS ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le furoate de fluticasone est excrété dans le lait maternel humain. On sait cependant que d'autres corticostéroïdes ont été détectés dans le lait de la mère. Comme il n'existe pas de données issues d'études contrôlées sur l'emploi d'AVAMYS chez les femmes qui allaitent, on doit faire preuve de prudence et n'utiliser ce médicament qu'après avoir soupesé les bienfaits possibles du médicament pour la mère au regard des risques pour le nourrisson.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (moins de 2 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AVAMYS chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

**Enfants (2 à 17 ans) :** Pendant les essais cliniques, un total de 344 sujets âgés de 12 à 17 ans ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement; 198 de ces sujets ont été traités par AVAMYS. La proportion de sujets de 12 à 17 ans ayant signalé des effets indésirables au cours de ces essais a été, en général, plus faible que dans la population adulte (18 à < 65 ans). En outre, d'autres essais cliniques ont été réalisés auprès de 1 224 patients âgés de 2 à 11 ans traités par AVAMYS à la dose de 110 mcg ou de 55 mcg. En général, la fréquence des effets indésirables signalés par les sujets de ce groupe d'âge traités par AVAMYS était à peu près la même que celle qu'on a notée chez les patients recevant un placebo (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les essais cliniques sur AVAMYS ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment, comparativement à des sujets plus jeunes. Les autres résultats d'essais cliniques n'ont pas révélé de différences entre les sujets âgés et jeunes sur le plan de la réponse au traitement. En général, il convient d'être prudent lorsqu'on choisit la dose pour le traitement d'un patient âgé, vu la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladie ou de pharmacothérapie concomitante dans cette population.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'emploi de corticostéroïdes à action générale ou à action locale peut causer les effets indésirables suivants :

- Épistaxis, ulcères, infection à *Candida albicans*, troubles de la cicatrisation des plaies et perforation de la cloison nasale (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreille/nez/gorge](#)).
- Cataractes et glaucome (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique](#)).
- Inhibition du système immunitaire (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).
- Inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), y compris un ralentissement de la croissance (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Chez les adultes, les adolescents et les enfants, les effets indésirables reliés à AVAMYS ont été, en général, semblables aux effets indésirables observés avec d'autres corticostéroïdes pour la voie intranasale; ces effets se manifestaient principalement par l'irritation de la muqueuse du nez. La fréquence globale des effets indésirables a été environ la même dans les groupes AVAMYS et dans les groupes placebo. Moins de 3 % des participants aux essais cliniques ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables.

#### Adultes et adolescents (12 ans et plus)

Les données décrites ci-dessous reflètent les résultats de l'exposition à AVAMYS chez 1 079 patients adultes et adolescents (661 sujets féminins et 418 sujets masculins, âgés de 12 ans et plus) souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique et ayant participé à 8 essais cliniques comparatifs. Les patients ont reçu AVAMYS à raison de 110 mcg une fois par jour, pendant 2 à

6 semaines. Le taux d'abandon chez les patients traités par AVAMYS au cours de ces essais cliniques a été semblable ou moins élevé, par rapport au taux observé dans les groupes placebo.

Le [Tableau 2](#) énumère les effets indésirables courants ( $\geq 1\%$ ) survenus chez les patients traités par AVAMYS, en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Il présente le nombre absolu d'effets indésirables signalés, qu'un lien de causalité avec le médicament ait été établi ou non.

**Tableau 2 – Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  pendant le traitement (population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter – études FFR20001/FFR20002/FFR30002/FFR30003/FFR103184/FFR104861/FFR106080/FFU111439)**

Effet indésirable	Nombre de sujets (%)	
	Placebo n = 1 079	FF 110 mcg 1 f.p.j n = 1 077
Effet indésirable, quel qu'il soit	327 (30)	369 (34)
Céphalée	88 (8)	99 (9)
Épistaxis	51 (5)	82 (8)
Douleur pharyngolaryngée	15 (1)	31 (3)
Ulcération de la cloison nasale	3 (< 1)	13 (1)
Rhinopharyngite	20 (2)	26 (2)
Dorsalgie	10 (< 1)	12 (1)
Infection des voies respiratoires supérieures	14 (1)	11 (1)
Nausées	4 (< 1)	11 (1)

Pendant un essai clinique contrôlé, 605 patients (307 sujets féminins et 298 sujets masculins de 12 ans et plus) ont reçu AVAMYS à raison de 110 mcg une fois par jour pendant 12 mois. Le type et le taux des effets indésirables ont été semblables dans les divers groupes de traitement. Cependant, l'épistaxis a été plus fréquente dans le groupe traité par AVAMYS (123/605, 20 %) que dans le groupe placebo (17/201, 8 %). Les épisodes d'épistaxis ont été d'intensité légère chez la plupart des patients (83/123 dans le groupe AVAMYS et 17/17 dans le groupe placebo). Ils ont été d'intensité modérée chez 39 sujets et ils ont été sévères chez 1 patient recevant AVAMYS. Cet essai clinique de plus longue durée portait sur l'utilisation chronique du médicament dans une population de patients souffrant de rhinite allergique apériodique; les résultats de cette étude pourraient donc ne pas refléter les taux d'effets indésirables survenant lors d'un traitement intermittent de courte durée.

Les auteurs de cette étude clinique n'ont pas fait état d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes.

### Innocuité ophtalmologique

Dans une étude de 2 ans à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo visant à évaluer l'innocuité ophtalmologique d'AVAMYS administré à raison de 110 mcg 1 f.p.j., des adultes et des adolescents souffrant de rhinite allergique apériodique ont reçu soit AVAMYS (n = 367) soit un placebo (n = 181). Les paramètres d'évaluation principaux, à savoir le temps écoulé jusqu'à l'accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure ( $\geq 0,3$  par rapport aux valeurs de départ selon le Système de classification de l'opacification du cristallin, version III, grade P) et le temps écoulé jusqu'à

l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) ( $\geq 7$  mm Hg par rapport aux valeurs initiales), n'ont pas été significatifs sur le plan statistique entre les deux groupes. L'accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure a été plus fréquent chez les sujets du groupe AVAMYS (4 %, n = 14) que chez ceux du groupe placebo (2 %, n = 4) et de nature passagère chez 10 sujets traités par AVAMYS et 2 sujets traités par le placebo. Les hausses de la PIO ont été plus fréquentes chez les sujets ayant reçu AVAMYS (2 %, n = 7) plutôt que le placebo (< 1 %, n = 1). Ces événements ont été de nature passagère chez 6 sujets du groupe AVAMYS et 1 du groupe placebo. À la 52<sup>e</sup> et à la 104<sup>e</sup> semaine, 95 % des sujets des deux groupes présentaient des valeurs pour l'opacité sous-capsulaire postérieure se situant à  $\pm 0,1$  des valeurs initiales pour chaque œil et, à la 104<sup>e</sup> semaine,  $\leq 1$  % des sujets des deux groupes présentaient un accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure  $\geq 0,3$  par rapport aux valeurs de départ. À la 52<sup>e</sup> et à la 104<sup>e</sup> semaine, > 95 % des participants avaient une PIO qui se situait à  $\pm 5$  mm Hg de la valeur de départ. L'accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure ou la hausse de la PIO ne s'accompagnaient pas des effets indésirables que sont les cataractes ou le glaucome.

On a aussi évalué la fréquence de formation d'un glaucome ou de cataractes au cours d'une étude contrôlée de 12 semaines menée chez 558 enfants âgés de 2 à 11 ans souffrant de rhinite allergique apériodique. Les patients ont été répartis au hasard dans 3 groupes devant recevoir, 1 fois par jour durant 12 semaines, le furoate de fluticasone à raison de 110 mcg (n = 185), le furoate de fluticasone à raison de 55 mcg (n = 185) ou un placebo (n = 188). Des examens ophtalmologiques ont été effectués au début de l'étude et à la semaine 12. La PIO est demeurée en deçà du seuil établi par le commanditaire (< 21 mm Hg) chez  $\geq 98$  % des sujets. Deux patients (1 dans le groupe furoate de fluticasone à 55 mcg [< 1 %] et 1 dans le groupe furoate de fluticasone à 110 mcg [< 1 %]) ont affiché une PIO initiale  $\geq 21$  mm Hg. Toutefois, ces valeurs ont diminué en deçà de 21 mm Hg à la semaine 12. Quatre cas de hausse de la PIO ont été jugés comme étant liés au médicament (voir la section [8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants](#)). Toutefois, les valeurs du rapport cupule:papille, déterminées par un examen du fond de l'œil, sont demeurées en deçà du seuil établi par le commanditaire ( $\geq 66$  %) chez tous ces sujets à tous les temps de mesure et aucun cas de cataractes n'a été signalé chez les patients du groupe furoate de fluticasone à 110 mcg.

Dans cette même étude pédiatrique, 4 patients du groupe furoate de fluticasone à 55 mcg (2 %) ont signalé une cataracte dans au moins un œil, comparativement à 2 sujets du groupe placebo (1 %). De ce nombre, les trois cas suivants de cataractes ont été considérés comme étant liés au médicament : un patient du groupe furoate de fluticasone à 55 mcg a présenté à la 12<sup>e</sup> semaine des cataractes dans les deux yeux qui n'avaient pas été décelées au début de l'étude; dans le groupe placebo, deux patients ont également manifesté des cataractes dans les deux yeux au terme de l'étude, lesquelles n'avaient pas été décelées au départ. On n'a noté aucun cas de glaucome au cours de l'étude.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Les données portant sur les enfants sont tirées de 3 essais cliniques au cours desquels 795 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique (352 filles et 443 garçons âgés de 2 à < 12 ans) ont été traités par AVAMYS à la dose de 55 mcg ou de 110 mcg 1 fois par jour durant 2 à 12 semaines.

Le

[Tableau 3](#) énumère les effets indésirables courants ( $\geq 1$  %) survenus chez les patients traités par AVAMYS, en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Il présente le nombre absolu d'effets

indésirables signalés, qu'un lien de causalité avec le médicament ait été établi ou non. Le profil d'effets indésirables chez les enfants a été semblable à celui qu'on a observé chez les adultes et les adolescents.

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 à 12 semaines regroupant des enfants de 2 à < 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique traités par AVAMYS – études FFR100010, FFR30008, FFR100012**

Effet indésirable	Nombre de sujets (%)		
	Placebo (n = 429)	FF 55 mcg 1 f.p.j. (n = 369)	FF 110 mcg 1 f.p.j. (n = 426)
Effet indésirable, quel qu'il soit	157 (37)	158 (43)	174 (41)
Céphalée	30 (7)	28 (8)	32 (8)
Rhinopharyngite	21 (5)	20 (5)	21 (5)
Épistaxis	19 (4)	17 (5)	17 (4)
Pyrexie	7 (2)	17 (5)	19 (4)
Douleur pharyngolaryngée	14 (3)	16 (4)	12 (3)
Toux	12 (3)	12 (3)	16 (4)
Bronchite	11 (3)	11 (3)	8 (2)

Dans une étude multicentrique d'un an menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo portant sur la croissance, on a évalué au moyen de la stadiométrie les effets d'AVAMYS à 110 mcg 1 f.p.j. sur la vitesse de croissance de 474 enfants prépubères (filles âgées de 5 à 7,5 ans et garçons de 5 à 8,5 ans). La vitesse de croissance moyenne pendant la période de traitement de 52 semaines a été plus lente chez les patients du groupe AVAMYS (5,19 cm/année) que chez ceux du groupe placebo (5,46 cm/année). La différence moyenne entre les traitements était de -0,27 cm/année [IC à 95 % : -0,48; -0,06]. Cette observation a été faite après une année d'exposition au médicament, mais elle ne traduit pas nécessairement les effets d'un usage intermittent de courte durée. La pertinence clinique à long terme de ce changement est inconnue. Une variation de la vitesse de croissance moyenne a été signalée dans des études cliniques contrôlées portant sur d'autres corticostéroïdes pour la voie nasale.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Le [Tableau 4](#) énumère les effets indésirables peu courants (< 1 %) survenus chez les patients traités par AVAMYS, en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Tous les effets indésirables y sont recensés. Le tableau présente le nombre absolu d'effets indésirables signalés, qu'un lien de causalité avec le médicament ait été établi ou non.

**Tableau 4 – Résumé des effets indésirables peu courants survenus à une fréquence < 1 % pendant le traitement (population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter – études FFR20001/FFR20002/FFR30002/FFR30003/FFR103184/FFR104861/ FFR106080/FFU111439)**

Système organique	Effets indésirables peu courants	Nombre de sujets (%)	
		Placebo n = 1 079	FF 110 mcg 1 f.p.j. n = 1 077
Troubles du système nerveux	étourdissements	7 (< 1 %)	9 (< 1 %)
	migraine	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	tremblements	0	2 (< 1 %)
	hyperactivité psychomotrice	0	1 (< 1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	toux	11 (1 %)	10 (< 1 %)
	sécheresse de la gorge	2 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	rhinalgie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	gêne nasale (y compris sensation de brûlure, irritation et douleur)	7 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	sécheresse nasale	4 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	dysphonie	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	dyspnée	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	congestion des sinus	0	1 (< 1 %)
	irritation de la gorge	0	2 (< 1 %)
Infection	herpès simplex	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	candidose vaginale	0	1 (< 1 %)
Troubles métaboliques	élévation de l'aspartate aminotransférase	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	élévation de l'alanine aminotransférase	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	élévation de la glycémie	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Troubles cardiovasculaires	palpitations	0	2 (< 1 %)
	bloc auriculoventriculaire du second degré	0	1 (< 1 %)
	élévation de la tension artérielle	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)

### 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

L'un des effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques a été l'ulcération nasale, qui est survenue à une fréquence moins élevée chez les enfants (2 à < 12 ans) que chez les adultes et les adolescents. L'ulcération nasale liée au médicament a été signalée chez 1 patient recevant le placebo (< 1 %), 1 patient traité par AVAMYS à 55 mcg 1 fois par jour (< 1 %) et 4 patients traités par AVAMYS à 110 mcg 1 fois par jour (< 1 %). Un autre effet indésirable peu courant a été une hausse de la pression intraoculaire. Une hausse de la pression intraoculaire liée au médicament a été observée chez 1 patient recevant le placebo (< 1 %), 2 patients traités par AVAMYS à 55 mcg 1 fois par jour (< 1 %) et 1 patient traité par AVAMYS à 110 mcg 1 fois par jour (< 1 %). Un patient du groupe AVAMYS à 55 mcg a présenté à la 12<sup>e</sup> semaine des cataractes dans les deux yeux qui n'avaient pas été décelées au début de l'étude et que les chercheurs ont considérées comme étant liées au médicament (voir aussi la section [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Innocuité ophtalmologique](#)).

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation d'AVAMYS.

Les cas de céphalées ont été fréquents.

Peu fréquemment, on a signalé les effets suivants : rhinergie, gêne nasale (incluant sensation de brûlure, irritation et douleur) et sécheresse nasale.

On a fait état de rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, la dyspnée, l'éruption cutanée et l'urticaire.

Les cas de perforation de la cloison nasale ont été très rares.

Ces réactions ont été signalées volontairement pour une population dont on ignore la taille, il n'est donc pas toujours possible d'estimer avec exactitude la fréquence de ces réactions ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le furoate de fluticasone est éliminé de l'organisme lors du métabolisme de premier passage important dans le foie par le biais de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre le furoate de fluticasone pour la voie intranasale et le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, 6 des 20 sujets recevant le furoate de fluticasone et le kétoconazole ont présenté des concentrations mesurables, mais faibles, de furoate de fluticasone, comparativement à 1 des 20 sujets recevant le furoate de fluticasone et le placebo. D'après les résultats de cette étude et la faible exposition générale, on a observé une réduction de 5 % des concentrations de cortisol sérique sur 24 heures chez les sujets recevant le kétoconazole, par rapport au placebo. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec circonspection, car les sujets ont reçu 200 mg de kétoconazole par jour, au lieu de 400 mg, soit la dose maximale recommandée. Par conséquent, il convient d'être prudent si l'on administre AVAMYS en association avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

D'après les données portant sur un autre glucocorticoïde, le propionate de fluticasone, également métabolisé par le CYP3A4, il n'est pas recommandé d'administrer conjointement AVAMYS et le ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A4, à cause du risque d'effets indésirables généraux secondaires à l'exposition accrue au furoate de fluticasone. Une forte exposition aux corticostéroïdes accroît le risque d'effets indésirables généraux, la suppression du cortisol, par exemple.

Les observations sur l'induction et l'inhibition des enzymes donnent à penser qu'il est peu probable que le furoate de fluticasone administré par la voie intranasale à des doses thérapeutiques modifie de façon importante le métabolisme régi par le cytochrome P450 d'autres agents.

Le dépassement de la posologie recommandée ou l'administration d'AVAMYS en concomitance avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut donner lieu à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne](#)). Si de telles manifestations se produisent, on doit diminuer lentement l'administration d'AVAMYS en suivant les méthodes acceptées pour cesser un traitement par les corticostéroïdes à action générale.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le [Tableau 5](#) sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, 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 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	C	Effets généraux, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne	On doit éviter d'administrer concurremment le furoate de fluticasone et le ritonavir (voir la section <a href="#">9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses</a> ).
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC	Risque d'exposition générale accrue au furoate de fluticasone	La prudence est recommandée si l'on envisage l'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (voir la section <a href="#">9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses</a> ).

C – Effet de classe

EC – Essai clinique

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une puissante action anti-inflammatoire. On ne connaît pas le mécanisme exact par lequel le furoate de fluticasone atténue les symptômes de la rhinite. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes exercent un éventail d'actions sur de nombreux types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex., histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines). Ces effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes contribueraient à leur efficacité dans le traitement de la rhinite.

Des études à l'aide de modèles *in vitro* et *in vivo* ont démontré des effets particuliers du furoate de fluticasone : activation de l'élément de réponse aux glucocorticoïdes et inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le NFκB, puissant effet protecteur des cellules respiratoires contre l'atteinte physico-chimique et inhibition de l'éosinophilie pulmonaire induite par les antigènes



chez des rats sensibles. Les études sur la liaison avec le récepteur des glucocorticoïdes humain ont montré que le furoate de fluticasone se lie avec une affinité beaucoup plus grande que le propionate de fluticasone et d'autres corticostéroïdes pour la voie intranasale. Des études *in vitro* montrent aussi que le furoate de fluticasone a une affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain qui est environ 29,9 fois plus grande que celle de la dexaméthasone et 1,7 fois plus grande que celle du propionate de fluticasone. D'autres données montrent aussi que le furoate de fluticasone se lie de façon plus sélective aux récepteurs dans les tissus des voies respiratoires que les autres corticostéroïdes. L'importance clinique de ces observations reste inconnue.

À l'instar des autres corticostéroïdes, AVAMYS n'exerce pas un effet immédiat sur les symptômes de la rhinite. On a observé le début d'action aussi tôt que 8 heures après l'administration de la première dose du médicament dans les cas de rhinite allergique saisonnière et aussi tôt que 24 heures après dans les cas de rhinite allergique apériodique. Il faut parfois plusieurs jours de traitement pour observer un effet maximal. On doit expliquer au patient l'absence d'un effet immédiat du médicament. De même, à l'arrêt des corticostéroïdes, plusieurs jours peuvent s'écouler avant la réapparition des symptômes.

## 10.2 Pharmacodynamie

### ***Pharmacodynamie primaire***

*In vitro*, le furoate de fluticasone manifeste une forte affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain; cette affinité est significativement plus puissante que celle du propionate de fluticasone. Les analyses cellulaires humaines qui permettent de mesurer la fonction du récepteur des glucocorticoïdes, y compris l'inhibition de la libération de cytokines, montrent que le furoate de fluticasone a exercé une activité comparable ou plus grande que celle des agents de référence cliniques, soit le propionate de fluticasone et le furoate de mométasone. Le principal métabolite du furoate de fluticasone (GW694301X) a été relativement inactif lors de plusieurs essais portant sur le récepteur des glucocorticoïdes, puisqu'il a été au moins 6 000 fois moins actif que le furoate de fluticasone.

Le furoate de fluticasone a procuré une protection cellulaire très efficace, avec une affinité plus grande que celle observée avec le propionate de fluticasone, le furoate de mométasone et d'autres stéroïdes employés à des fins cliniques.

Le furoate de fluticasone a été fortement sélectif pour le récepteur des glucocorticoïdes humain, par rapport à d'autres sous-types de récepteurs stéroïdiens humains. La sélectivité a été d'environ 32 à plus de 300 000 fois plus grande, et a été semblable à celle manifestée par le propionate de fluticasone et substantiellement plus grande que celle du furoate de mométasone et de l'ingrédient actif du ciclesonide.

### ***Étude ouverte sur les biopsies nasales***

Dans un essai clinique multicentrique ouvert et bien contrôlé avec répartition aléatoire des patients et groupe parallèle, on a évalué les effets d'un traitement d'une durée de 52 semaines par AVAMYS à raison de 110 mcg 1 f.p.j. (n = 56) ou par le furoate de mométasone en vaporisateur nasal (FMVN) à raison de 200 mcg 1 f.p.j. (n = 60) sur la muqueuse nasale de patients de 18 ans ou plus. Un groupe témoin de patients en santé non traités et ne souffrant pas de rhinite (n = 30) a également subi une biopsie nasale au début et à la fin de l'étude. Les différences notées au chapitre de la muqueuse nasale avant et après le traitement étaient fondées sur l'épaisseur et l'histologie de l'épithélium, l'abondance

de cellules caliciformes et l'infiltration des cellules inflammatoires (p. ex., éosinophiles, basophiles) et objectivées par des analyses morphologiques et immunocytochimiques à l'insu des échantillons prélevés par biopsie.

La population chez laquelle une biopsie nasale a été effectuée comprenait tous les patients chez qui des échantillons biopsiques avaient été prélevés et analysés au début de l'étude et à la semaine 52 : AVAMYS (n = 37), FMVN (n = 42) et témoins en santé (n = 17). Dans l'ensemble, les biopsies nasales effectuées chez les patients sous traitement actif n'ont révélé aucun signe d'atrophie de la muqueuse. Dans les deux groupes, l'épaisseur de l'épithélium était semblable au début de l'étude et à la semaine 52. La variation moyenne (selon la méthode des moindres carrés) par rapport aux valeurs initiales était de -0,0045 mm dans le groupe sous AVAMYS et de -0,0053 mm dans le groupe sous FMVN, la différence moyenne entre les traitements (selon la méthode des moindres carrés) étant de -0,0008 mm ( $p = 0,802$ ; IC à 95 % : -0,0075; 0,0058). Dans les deux groupes, on a observé une amélioration globale de l'histologie de l'épithélium. En outre, le nombre d'éosinophiles et de basophiles présents dans l'épithélium et la couche sous-épithéliale a diminué entre le début et la fin de l'étude.

### **Fonction surrénalienne**

Les chercheurs ont examiné les effets d'AVAMYS sur la fonction surrénalienne dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs, par des visites à domicile effectuées au début et à la fin du traitement. Le premier était un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles, mené chez des adultes et des adolescents de 12 ans et plus qui souffraient de rhinite allergique apériodique. Les sujets ont été traités une fois par jour par AVAMYS à 110 mcg (n = 48), par la prednisone à 10 mg (n = 13) ou par le placebo (n = 51) pendant 6 semaines. La concentration moyenne pondérée de cortisol sérique sur 24 heures a été semblable après le traitement par AVAMYS, par rapport au placebo (rapport AVAMYS:placebo, 0,98 [IC à 95 % : 0,89; 1,07]). À l'opposé, le traitement par la prednisone a réduit la concentration moyenne pondérée de cortisol sérique sur 24 heures (rapport prednisone:placebo, 0,49 [IC à 95 % : 0,43; 0,57]). Le plan du second essai était semblable, mais il ne comprenait pas de comparaison avec la prednisone; cet essai a été réalisé chez des enfants de 2 à 11 ans souffrant de rhinite allergique apériodique. Ces patients ont été traités une fois par jour par AVAMYS à 110 mcg (n = 57) ou par le placebo (n = 55) pendant 6 semaines. La concentration moyenne pondérée du cortisol sérique sur 24 heures a été semblable dans les deux groupes de traitement (rapport AVAMYS:placebo, 0,97 [IC à 95 % : 0,88; 1,07]). Au cours de ces deux essais, on a mesuré l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures lors des visites à domicile. On n'a pas observé de différences entre les groupes AVAMYS et placebo sur le plan de l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures.

De même, on n'a pas constaté de réduction de l'excrétion de cortisol libre urinaire sur 24 heures au cours de deux essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients évalués en clinique externe; ces études comprenaient une étude de 12 semaines menée auprès de patients âgés de 2 à 11 ans et une étude de un an réalisée auprès de patients de 12 ans et plus.

### **10.3 Pharmacocinétique**

La concentration du furoate de fluticasone plasmatique n'est généralement pas quantifiable après l'administration par voie intranasale de 110 mcg une fois par jour. Aucune donnée ne permet de croire que la présence ou l'absence de concentrations décelables du furoate de fluticasone est reliée au sexe, à l'âge ou à la race.

## Absorption

L'activité d'AVAMYS est attribuable à la molécule mère, le furoate de fluticasone. Après l'administration intranasale du furoate de fluticasone, la plus grande partie de la dose est avalée, absorbée de façon incomplète et soumise à un métabolisme de premier passage important dans le foie et l'intestin, ce qui se traduit par une exposition générale au médicament négligeable. Après l'administration de la plus forte dose intranasale recommandée, soit 110 mcg une fois par jour pendant une période atteignant 12 mois chez des adultes, les concentrations plasmatiques du furoate de fluticasone n'ont pu être mesurées, en général, malgré l'emploi d'une méthode de dosage sensible alliant la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) et le couplage SM/SM (spectrométrie de masse) ayant une limite de quantification de seulement 10 pg/mL.

La biodisponibilité absolue a été évaluée chez 16 hommes et femmes après l'administration de doses supratherapeutiques de furoate de fluticasone (880 mcg par voie intranasale, à intervalles de 8 heures, jusqu'à l'équivalent de 10 doses ou 2 640 mcg/jour). Le taux moyen de biodisponibilité absolue a été de 0,50 % (IC à 90 % : 0,34 %-0,74 %).

## Distribution

Le taux de liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques est supérieur à 99 %. Le furoate de fluticasone est largement distribué, comme en témoigne le volume de distribution à l'état d'équilibre de 608 L, en moyenne.

## Métabolisme

Les études *in vivo* n'ont pas révélé de signes de clivage de la molécule de furoate pour former la fluticasone. Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé (clairance plasmatique totale de 58,7 L/h) de la circulation générale, principalement par le métabolisme hépatique par le biais de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. La principale voie du métabolisme est l'hydrolyse du groupement S-fluorométhyl-carbothioate pour former un métabolite acide 17 $\beta$ -carboxylique.

## Élimination

Le médicament est éliminé principalement dans les fèces après l'administration orale et intraveineuse, ce qui donne à penser que le furoate de fluticasone ainsi que ses métabolites sont excrétés dans la bile. Après administration par voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination a été de 15,1 heures, en moyenne. L'excrétat urinaire contenait environ 1 et 2 % de la dose administrée par voie orale et intraveineuse, respectivement.

## Populations et états pathologiques particuliers

**Insuffisance hépatique :** Le dysfonctionnement hépatique pourrait nuire à l'élimination des corticostéroïdes. La pharmacocinétique du furoate de fluticasone suivant l'administration intranasale chez des sujets présentant un dysfonctionnement hépatique n'a pas été évaluée. On dispose cependant de données sur l'administration de furoate de fluticasone (sous forme de furoate de fluticasone ou de l'association furoate de fluticasone-vilantérol) par inhalation à des sujets accusant un dysfonctionnement hépatique, données qui s'appliquent également à l'administration intranasale. Une étude portant sur l'administration d'une dose unique de 400 mcg de furoate de fluticasone en inhalation par la bouche chez des patients accusant un dysfonctionnement hépatique modéré (classe B de Child-Pugh) a montré que la concentration maximale ( $C_{max}$ ) était accrue (42 %) ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations ( $ASC_{(0-4)}$ ) (172 %), ce qui se traduisait par une réduction d'environ 20 % du

cortisol sérique chez les patients souffrant d'un trouble hépatique, comparativement à des sujets sains. Au cours d'une autre étude, l'administration par inhalation d'une association médicamenteuse formée de furoate de fluticasone et de vilantérol a été évaluée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (n = 9), modérée (n = 9) ou sévère (n = 8), qui ont été stratifiés au moyen du système de classification de Child-Pugh. Les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré et un groupe témoin composé de sujets sains (n = 9) ont reçu une association de furoate de fluticasone et de vilantérol à 200 mcg/25 mcg, 1 fois par jour pendant 7 jours. Par mesure de précaution, les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique sévère ont reçu une dose plus faible de cette association médicamenteuse, soit 100 mcg de furoate de fluticasone et 12,5 mcg de vilantérol, 1 fois par jour pendant 7 jours. L'exposition générale au furoate de fluticasone était plus élevée (ASC jusqu'à 3 fois plus élevée) chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou sévère que chez les sujets sains après l'administration de doses répétées. Chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique modéré, la cortisolémie moyenne (sur 24 heures) a été réduite de 34 % comparativement à celle qui a été mesurée chez les sujets sains.

**Insuffisance rénale :** Après l'administration intranasale à des sujets sains, on n'a pas décelé de furoate de fluticasone dans l'urine. Moins de 1 % des substances contenues dans la dose sont excrétées dans l'urine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients ayant un trouble rénal.

**Étude de provocation aux allergènes en milieu contrôlé :** Une étude clinique contrôlée par un placebo a été menée auprès de 382 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière, dont 80 % étaient d'origine afro-américaine; l'étude avait pour but de vérifier le début d'action du furoate de fluticasone chez des sujets soumis à un test de provocation aux allergènes en milieu contrôlé (*Allergen Challenge Chamber* ou ACC). Les sujets ayant reçu un diagnostic définitif d'allergie à l'herbe à poux ont été exposés en milieu contrôlé à une concentration de pollen prédéterminée. Ils ont ensuite reçu une dose unique de 110 mcg de solution aqueuse de furoate de fluticasone ou un placebo en vaporisateur nasal. On a ensuite mesuré le score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation immédiate (STSNi) à chaque heure, pendant 12 heures. Les résultats de cette étude de 12 heures n'ont pas montré de différence statistiquement significative par rapport au placebo. Par conséquent, à la lumière de ces données sur l'efficacité, il a été impossible de vérifier le début d'action du furoate de fluticasone.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver le vaporisateur à une température se situant entre 4 et 30 °C, en position verticale, avec son capuchon bien en place. Ne pas le mettre au réfrigérateur ni au congélateur.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :

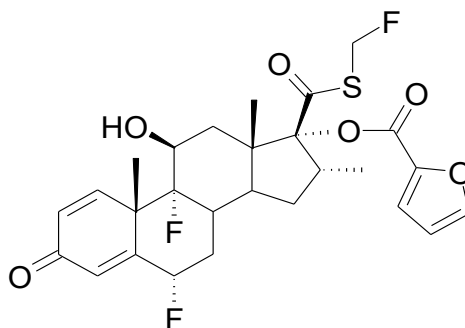
furoate de fluticasone

Nom chimique :

(6 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ )-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-méthyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17-yl 2-furoate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S / 538,6

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le furoate de fluticasone est une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et ayant un pH de 6, environ.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

Rhinite allergique saisonnière

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

#### Conception de l'essai et caractéristiques démographiques

Tableau 6 – Résumé de la conception et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi d'AVAMYS chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière

Code de l'étude	Conception de l'étude	Médicament à l'étude dans les groupes de traitement	Nombre de sujets	Durée du traitement	Sexe (hommes/femmes)
FFR20001	Phase II Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	Placebo en vaporisateur nasal	128	2 semaines <sup>a</sup>	43/85
		AVAMYS à 55 mcg	127		46/81
		1 f.p.j.			
		AVAMYS à 110 mcg	127		41/86
		1 f.p.j.			
FFR30003	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	AVAMYS à 220 mcg	129	2 semaines <sup>a</sup>	46/83
		1 f.p.j.			
		AVAMYS à 440 mcg	130		44/86
FFR103184	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	1 f.p.j.		2 semaines <sup>a</sup>	
		Placebo en vaporisateur nasal	144		64/80
FFR104861	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	AVAMYS à 110 mcg	141	2 semaines <sup>a</sup>	70/71
		1 f.p.j.			
		Placebo en vaporisateur nasal	148		64/84
FFR104861	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	AVAMYS à 110 mcg	151	2 semaines <sup>a</sup>	55/96
		1 f.p.j.			

<sup>a</sup> Essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 1 mois, incluant la sélection, le traitement actif et le suivi.

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de rhinite allergique saisonnière, ont été évaluées au cours de quatre essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu avec groupes parallèles et contrôle par placebo. Ces études cliniques ont porté globalement sur un large éventail d'allergènes saisonniers (pollens d'arbres, de graminées et de mauvaises herbes) reconnus pour déclencher la rhinite allergique saisonnière. Ces essais ont été menés auprès de 1 527 sujets (584 hommes et 943 femmes). De ces sujets, 571 ont reçu AVAMYS à la dose de 110 mcg une fois par jour, soit deux vaporisations dans chaque narine.

Dans ces études, le paramètre principal était fondé sur l'évaluation quotidienne de quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements) à l'aide d'une échelle d'appréciation reconnue et couramment employée à 4 points (de 0 [aucun] à 3 [sévère]), appelée « score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* » (STSNp). Le paramètre principal de ces études était la variation moyenne, tout au long de la période de traitement, du STSNp quotidien, par rapport au score de départ. Le STSN était défini comme le score combiné (la somme) des quatre symptômes nasaux. Le STSN a également été mesuré de façon immédiate (STSNi); cette évaluation avait lieu une fois par jour, le matin, avant la prise du médicament à l'étude.

Au cours de ces essais, on a également évalué trois symptômes oculaires reconnus et couramment appréciés (prurit/sensation de brûlure des yeux, larmolement et rougeur des yeux) à l'aide d'une échelle d'appréciation à 4 points (de 0 [aucun] à 3 [sévère]), appelée « score total des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori* » (STSOp).

Les analyses statistiques des données de toutes ces études ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons de multiples paramètres. Dans les études de phase III, ces corrections ont porté sur les résultats d'efficacité principaux et des résultats d'efficacité secondaires clés. Dans l'étude de phase II, les corrections ont porté sur les paramètres d'efficacité principaux.

## Résultats des études

### Aperçu

Dans l'ensemble, les résultats de ces essais cliniques ont montré que les sujets traités par AVAMYS à raison de 110 mcg une fois par jour ont présenté des réductions supérieures et significatives sur le plan statistique du STSNp par rapport aux sujets ayant reçu le placebo. Pour toutes les études, les écarts entre les groupes de traitement au regard du paramètre principal STSNp concordent avec les écarts observés sur le plan des paramètres secondaires individuels pour les symptômes nasaux, oculaires et la qualité de vie. L'atténuation des symptômes nasaux et oculaires observée chez les sujets traités par AVAMYS, par rapport aux sujets recevant le placebo, a persisté durant 24 heures, comme en témoignent les STSN et STSO 24 heures après l'administration d'une dose d'AVAMYS (STSNp et STSO<sub>p</sub>, respectivement) et immédiatement avant la prise de la dose suivante (STSNi et STSO<sub>i</sub>, respectivement).

### Symptômes nasaux

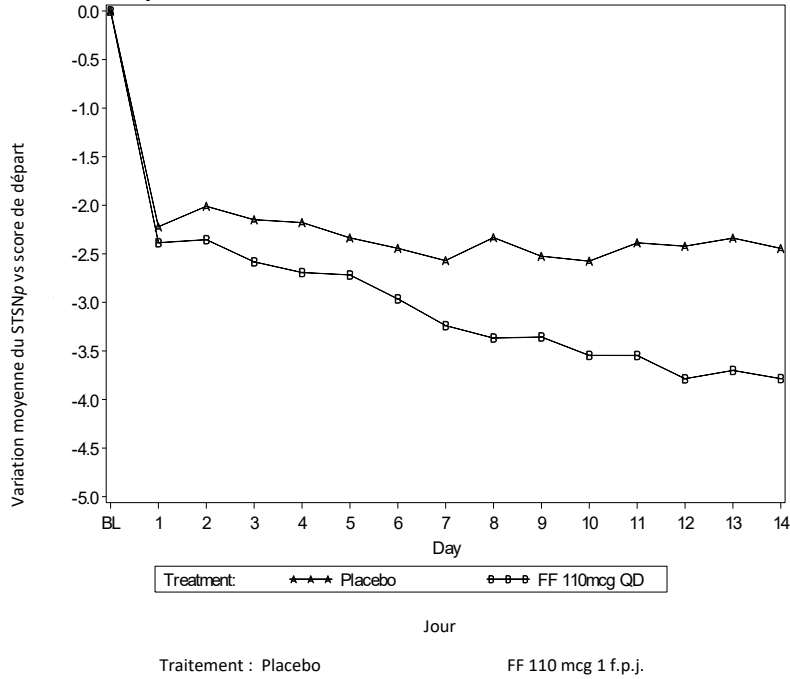
**Tableau 7 – Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Paramètre principal : score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* (STSNp)**

Numéro de l'étude	Paramètre principal	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
FFR20001	STSNp	-3,84 (0,21)	-1,83 (0,21)	<b>-2,012</b>	<i>p</i> < 0,001
FFR30003	STSNp	-3,03 (0,21)	-2,25 (0,21)	<b>-0,777</b>	<i>p</i> = 0,003
FFR103184	STSNp	-4,94 (0,20)	-3,18 (0,20)	<b>-1,757</b>	<i>p</i> < 0,001
FFR104861	STSNp	-3,55 (0,21)	-2,07 (0,22)	<b>-1,473</b>	<i>p</i> < 0,001

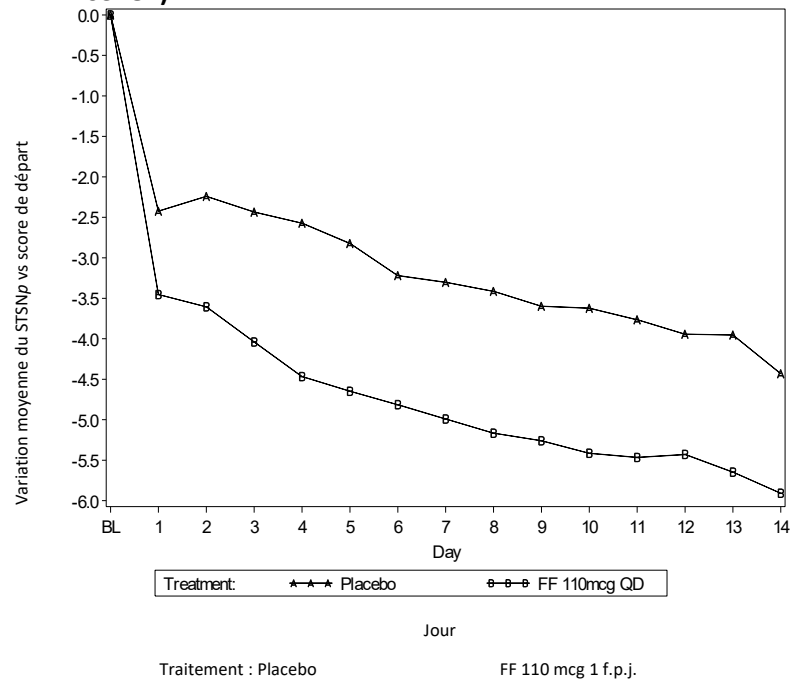
É-T = écart-type

Les [Figure 1](#) à 3 illustrent la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement dans les trois études cliniques de phase III.

**Figure 1 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 patients de l'étude FFR30003)**

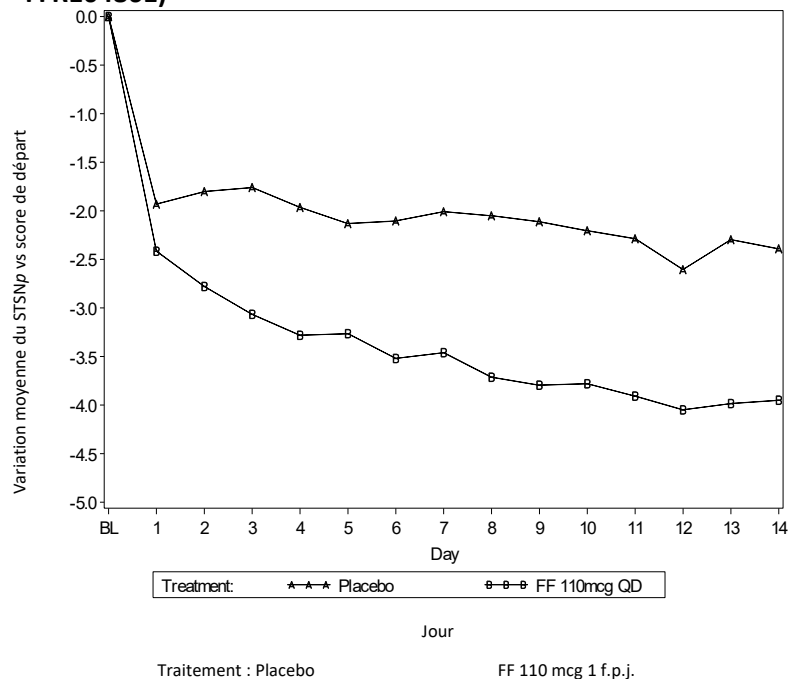


**Figure 2 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 285 patients de l'étude FFR103184)**





**Figure 3 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 299 patients de l'étude FFR104861)**



En outre, les chercheurs ont évalué individuellement les quatre symptômes nasaux compris dans le STSNp (voir le [Tableau](#) ).

**Tableau 8 – Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori***

Symptôme nasal	Numéro de l'étude	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
Rhinorrhée	FFR20001	-0,93 (0,06)	-0,44 (0,06)	<b>-0,494</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR30003	-0,77 (0,06)	-0,56 (0,06)	<b>-0,206</b>	<i>p</i> = 0,004
	FFR103184	-1,26 (0,05)	-0,78 (0,05)	<b>-0,476</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR104861	-0,87 (0,06)	-0,54 (0,06)	<b>-0,331</b>	<i>p</i> < 0,001
Congestion nasale	FFR20001	-0,94 (0,06)	-0,48 (0,06)	<b>-0,465</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR30003	-0,75 (0,05)	-0,58 (0,05)	<b>-0,168</b>	<i>p</i> = 0,012
	FFR103184	-1,30 (0,05)	-0,82 (0,05)	<b>-0,485</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR104861	-0,84 (0,06)	-0,48 (0,06)	<b>-0,358</b>	<i>p</i> < 0,001
Prurit nasal	FFR20001	-0,97 (0,06)	-0,45 (0,06)	<b>-0,516</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR30003	-0,74 (0,06)	-0,61 (0,06)	<b>-0,135</b>	<i>p</i> = 0,063
	FFR103184	-1,19 (0,06)	-0,82 (0,05)	<b>-0,371</b>	<i>p</i> < 0,001

Symptôme nasal	Numéro de l'étude	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de $p$
	FFR104861	-0,86 (0,06)	-0,52 (0,06)	<b>-0,337</b>	$p < 0,001$
Éternuements	FFR20001	-1,00 (0,06)	-0,47 (0,06)	<b>-0,534</b>	$p < 0,001$
	FFR30003	-0,77 (0,06)	-0,51 (0,06)	<b>-0,264</b>	$p < 0,001$
	FFR103184	-1,20 (0,05)	-0,76 (0,05)	<b>-0,439</b>	$p < 0,001$
	FFR104861	-0,99 (0,06)	-0,52 (0,06)	<b>-0,475</b>	$p < 0,001$

É-T = écart-type

Dans ces quatre études, l'écart entre les traitements a été significatif dans le cas de trois symptômes nasaux individuels (rhinorrhée, congestion nasale et éternuements). Par ailleurs, l'écart entre les traitements pour le prurit nasal a été significatif dans trois des quatre études.

### Symptômes oculaires

Les résultats des quatre essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière ont montré que les patients traités par AVAMYS à raison de 110 mcg une fois par jour ont présenté des réductions supérieures et significatives sur le plan statistique du STSOp par rapport aux patients des groupes placebo.

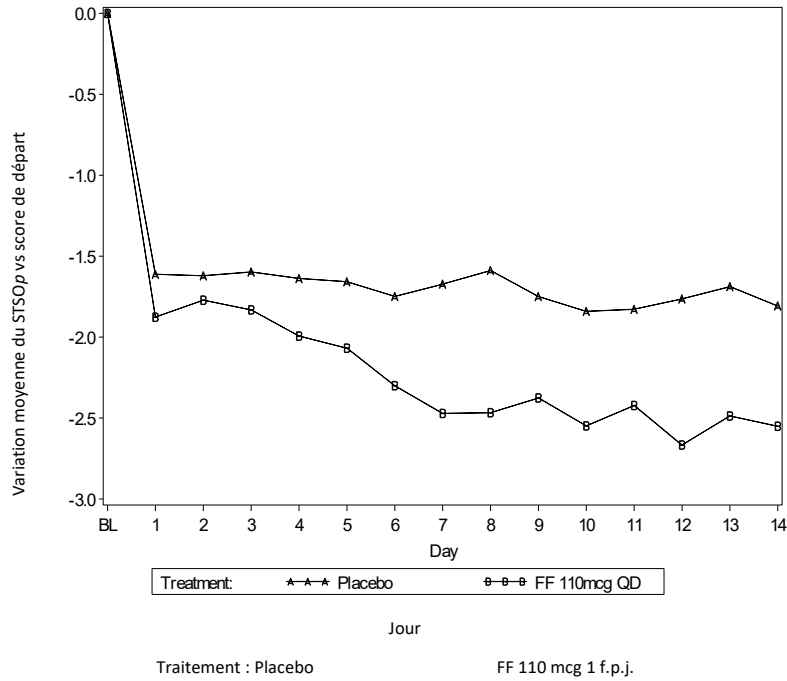
**Tableau 9 – Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Symptômes oculaires : score total des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori***

Numéro de l'étude	Paramètre	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de $p$
FFR20001	STSOp	-2,08 (0,17)	-1,34 (0,17)	<b>-0,736</b>	$p = 0,001$
FFR30003	STSOp	-2,15 (0,17)	-1,60 (0,17)	<b>-0,546</b>	$p = 0,008$
FFR103184	STSOp	-3,00 (0,15)	-2,26 (0,15)	<b>-0,741</b>	$p < 0,001$
FFR104861	STSOp	-2,23 (0,16)	-1,63 (0,15)	<b>-0,600</b>	$p = 0,004$

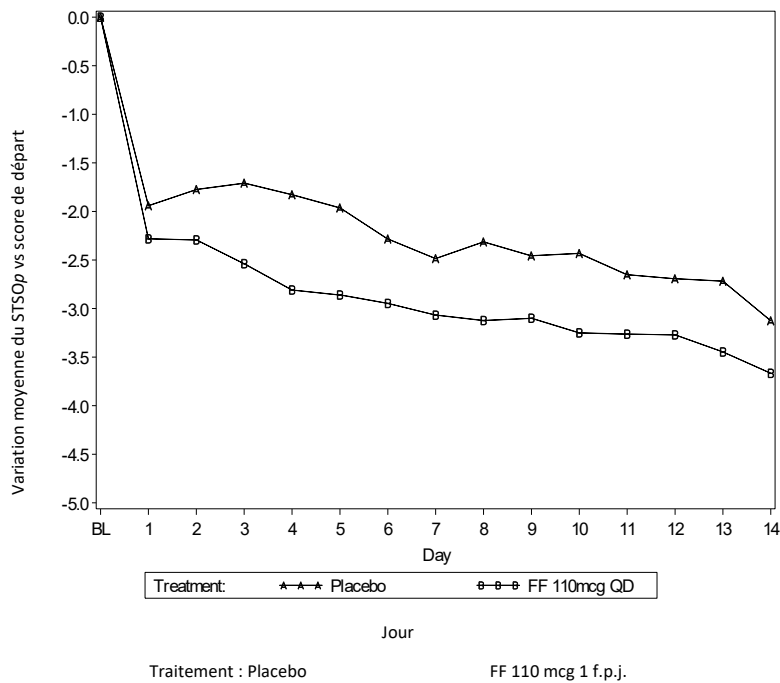
É-T = écart-type

Les [Figure 4](#) à [6](#) décrivent la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSOp quotidien pendant la période de traitement dans les trois études cliniques de phase III.

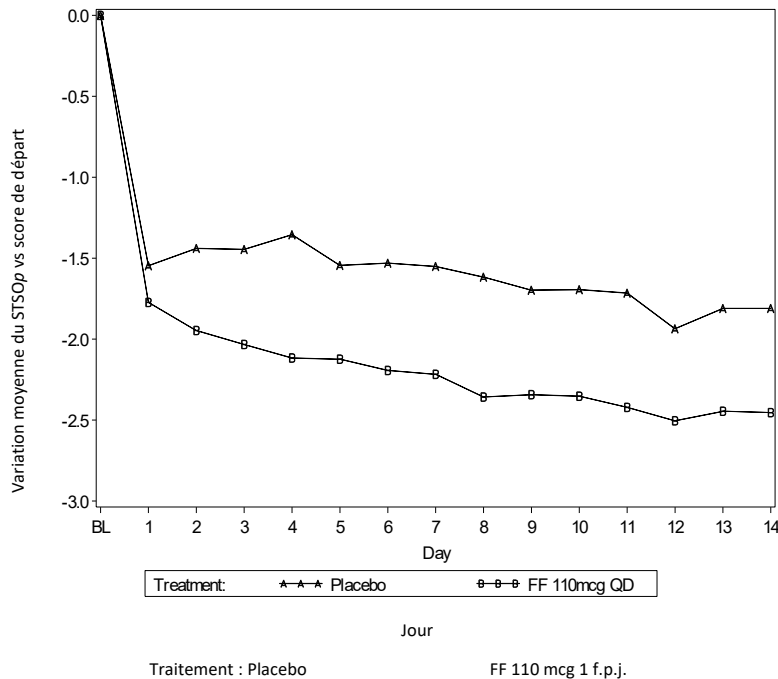
**Figure 4 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSOp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 patients de l'étude FFR30003)**



**Figure 5 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSOp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 285 patients de l'étude FFR103184)**



**Figure 6 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSOp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 299 patients de l'étude FFR104861)**



De plus, on a évalué individuellement les trois symptômes oculaires regroupés dans le STSOp (voir le [Tableau](#) ).

**Tableau 10 – Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Scores quotidiens des symptômes oculaires individuels fondés sur une évaluation *a posteriori***

Symptôme oculaire	Numéro de l'étude	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de p
Prurit / sensation de brûlure des yeux	FFR30003	-0,70 (0,06)	-0,51 (0,06)	<b>-0,195</b>	p = 0,007
	FFR103184	-1,04 (0,06)	-0,79 (0,05)	<b>-0,258</b>	p < 0,001
	FFR104861	-0,74 (0,06)	-0,59 (0,06)	<b>-0,159</b>	p = 0,033
Larmolement	FFR30003	-0,76 (0,06)	-0,60 (0,06)	<b>-0,157</b>	p = 0,032
	FFR103184	-0,99 (0,05)	-0,75 (0,05)	<b>-0,245</b>	p < 0,001
	FFR104861	-0,79 (0,06)	-0,54 (0,06)	<b>-0,247</b>	p = 0,001
Rougeur des yeux	FFR30003	-0,69 (0,06)	-0,49 (0,06)	<b>-0,198</b>	p = 0,006
	FFR103184	-0,96 (0,05)	-0,73 (0,05)	<b>-0,238</b>	p = 0,001
	FFR104861	-0,70 (0,06)	-0,51 (0,06)	<b>-0,190</b>	p = 0,013

É-T = écart-type

Dans les études FFR30003, FFR103184 et FFR104861, l'écart entre les traitements a été significatif pour chaque symptôme oculaire (prurit/sensation de brûlure, larmolement et rougeur des yeux). Dans l'étude FFR20001, les symptômes oculaires n'ont pas été analysés individuellement.

### **Début d'action**

On a évalué le début d'action au cours de quatre essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière. Le début d'action a été observé aussi tôt que 8 heures après l'administration de la première dose chez des sujets de deux études cliniques. Dans les quatre études cliniques, on a constaté une atténuation significative des symptômes dès le premier jour (après 8 à 24 heures), ainsi qu'une atténuation soutenue sur plusieurs jours dans trois des quatre études.

### **Réponse globale au traitement**

À la dernière visite de l'étude, les patients ont évalué leur réponse globale au traitement. Un plus grand nombre de patients traités par AVAMYS ont signalé une atténuation modérée à importante de leurs symptômes, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (52 et 30 %, respectivement,  $p < 0,001$ ) au cours de ces essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière.

### **Qualité de vie**

Pour évaluer la perception des patients de leur qualité de vie associée à la rhinite, on a utilisé le Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite (RQLQ). Cet instrument évalue les répercussions du traitement de la rhinite allergique dans sept domaines (activités, sommeil, symptômes autres que les symptômes nasaux et oculaires, problèmes pratiques, symptômes nasaux, symptômes oculaires, émotions) à l'aide d'une échelle d'appréciation à 7 points (0 correspondant à l'absence de dysfonctionnement et 6 à un dysfonctionnement maximal). Les patients adultes et adolescents souffrant de rhinite allergique saisonnière traités par AVAMYS ont présenté des atténuations significatives tant sur le plan statistique que clinique (écart absolu  $\geq 0,5$  de la variation moyenne par rapport au score de départ) pour le score total RQLQ, dans les quatre études cliniques (écart du score total RQLQ comparativement au placebo : de -0,57 à -1,0;  $p < 0,001$ ).

### **Enfants (2 à < 12 ans)**

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

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS administré à raison de 55 mcg et de 110 mcg une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude d'une durée de 2 semaines réalisée auprès d'enfants de 2 à < 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière. La population d'intérêt prioritaire pour l'analyse des données d'efficacité était le sous-groupe de sujets de la population en intention de traiter âgés de 6 à < 12 ans au moment de la répartition aléatoire. L'étude regroupait au total 554 sujets dont 448 enfants (81 %) âgés de 6 à < 12 ans et 105 enfants (19 %) âgés de 2 à < 6 ans.

Dans cette étude, la mesure d'efficacité principale était fondée sur l'évaluation, faite par le sujet lui-même ou un parent/tuteur, des symptômes individuels (rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements) à partir d'une échelle d'appréciation à 4 points (de 0 [aucun] à 3 [sévère]), appelée « score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* » (STSNp). Le paramètre d'efficacité principal était la variation moyenne, tout au long de la période de traitement, du STSNp, par rapport au score de départ dans le sous-groupe des sujets de 6 à < 12 ans (intention de traiter).

**Tableau 11 – Résumé de la conception et des caractéristiques démographiques des essais cliniques de base portant sur l’emploi d’AVAMYS chez des enfants de 2 à < 12 ans atteints de rhinite allergique saisonnière**

Code de l’étude	Conception de l’étude	Médicament à l’étude dans les groupes de traitement	Nombre de sujets	Durée du traitement	Sexe (garçons/ filles)
FFR100010	Phase III Répartition aléatoire Double insu Groupes parallèles	Placebo en vaporisateur nasal	186	2 semaines	108/78
		AVAMYS à 55 mcg 1 f.p.j.	184		104/80
		AVAMYS à 110 mcg 1 f.p.j.	184		111/73

## Résultats de l’étude

### Symptômes nasaux

Seuls les patients traités à l’aide d’AVAMYS à 110 mcg une fois par jour ont obtenu une réduction plus grande et statistiquement significative du STSNp comparativement aux patients ayant reçu le placebo.

**Tableau 12 – Résultats de l’étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière – Score quotidien total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* (population en intention de traiter : enfants de 6 à < 12 ans)**

Dose d’AVAMYS	Valeur associée (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
110 mcg	-3,1 (0,19)	-2,5 (0,20)	<b>-0,616</b>	<b>0,025</b>
55 mcg	-2,7 (0,21)	-2,5 (0,20)	<b>-0,161</b>	<b>0,553*</b>

É-T : écart-type

\* Le seuil de signification statistique n’a pas été atteint avec la dose de 55 mcg.

Seul AVAMYS à 110 mcg a entraîné une réduction significativement plus importante des paramètres secondaires, prurit nasal et éternuements, comparativement au placebo.

**Tableau 13 – Résultats de l'étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori* (population en intention de traiter : enfants de 6 à < 12 ans)**

Symptôme nasal	Dose d'AVAMYS	Valeur associée à AVAMYS 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
Rhinorrhée	110 mcg	2,1 (0,05)	2,1 (0,05)	-0,128	0,108*
	55 mcg	2,1 (0,05)	2,1 (0,05)	-0,002	0,982**
Congestion nasale	110 mcg	2,5 (0,03)	2,5 (0,03)	-0,119	0,119*
	55 mcg	2,5 (0,03)	2,5 (0,03)	0,015	0,842**
Prurit nasal	110 mcg	2,0 (0,05)	2,0 (0,06)	-0,181	0,014
	55 mcg	2,1 (0,05)	2,0 (0,06)	-0,079	0,279**
Éternuements	110 mcg	1,9 (0,06)	1,8 (0,06)	-0,178	0,022
	55 mcg	1,9 (0,06)	1,8 (0,06)	-0,078	0,309**

É-T : écart-type

\* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 110 mcg pour la rhinorrhée et la congestion nasale.

\*\* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 55 mcg.

### Réponse globale au traitement

À la dernière visite de l'étude, les sujets (ou un parent/tuteur) ont évalué leur réponse globale au traitement. Un plus grand nombre de patients traités par AVAMYS à 110 mcg ont fait état d'une atténuation modérée à importante de leurs symptômes, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (62 et 43 %, respectivement). Le taux d'atténuation modérée à importante enregistré chez les patients traités à l'aide d'AVAMYS à 55 mcg était de 46 %.

### Rhinite allergique apériodique

#### Adultes et adolescents (12 ans et plus)

#### Conception de l'essai et caractéristiques démographiques

**Tableau 14 – Résumé de la conception et des caractéristiques démographiques des essais cliniques de base et de soutien portant sur l'emploi d'AVAMYS chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique**

Code de l'étude	Conception de l'étude	Médicament à l'étude dans les groupes de traitement	Nombre de sujets	Durée du traitement	Sexe (hommes/femmes)
FFR30002	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	Placebo en vaporisateur nasal	153	4 semaines	69/84
		AVAMYS à 110 mcg 1 f.p.j.	149		44/105

Code de l'étude	Conception de l'étude	Médicament à l'étude dans les groupes de traitement	Nombre de sujets	Durée du traitement	Sexe (hommes/femmes)
FFR106080	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	Placebo en vaporisateur nasal	151	6 semaines	65/86
		AVAMYS à 110 mcg 1 f.p.j.	151		66/85
FFU111439	Phase III Répartition aléatoire Double insu Contrôle par placebo Groupes parallèles	Placebo en vaporisateur nasal	155	4 semaines	45/110
		AVAMYS à 110 mcg 1 f.p.j.	160		57/103

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS chez des patients de 12 ans et plus souffrant de rhinite allergique apériodique ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et à double insu, avec groupe parallèle et contrôle par placebo. Ces études ont évalué un large spectre d'allergènes apériodiques (squames d'animaux, acariens de la poussière de maison, blattes et moisissures) connus pour provoquer la rhinite allergique apériodique. Ces essais ont été menés auprès de 919 sujets (346 hommes et 573 femmes). Parmi ces patients, 460 ont reçu AVAMYS à la dose de 110 mcg une fois par jour, soit deux vaporisations dans chaque narine.

Le paramètre principal de ces études était le même que dans les études sur la rhinite allergique saisonnière réalisées chez des adultes et des adolescents décrites ci-dessus (STSNp).

Les analyses statistiques des données de ces trois études ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons de multiples paramètres. Ces corrections ont porté sur les résultats d'efficacité principaux et des résultats d'efficacité secondaires clés.

## Résultats des études

### Aperçu

Dans l'ensemble, les résultats de ces essais cliniques ont montré que les sujets traités par AVAMYS à raison de 110 mcg une fois par jour ont présenté des réductions supérieures et significatives sur le plan statistique du STSNp par rapport aux sujets ayant reçu le placebo. Pour ces études, les écarts entre les groupes de traitement au regard du paramètre principal, STSNp, concordent avec les écarts observés sur le plan des paramètres secondaires individuels pour les symptômes nasaux et la qualité de vie. L'atténuation des symptômes nasaux observée chez les sujets traités par AVAMYS, par rapport aux sujets recevant le placebo, a persisté durant 24 heures, comme en témoignent les STSN 24 heures après l'administration d'une dose d'AVAMYS (STSNp) et immédiatement avant la prise de la dose suivante (STSNi).



## Symptômes nasaux

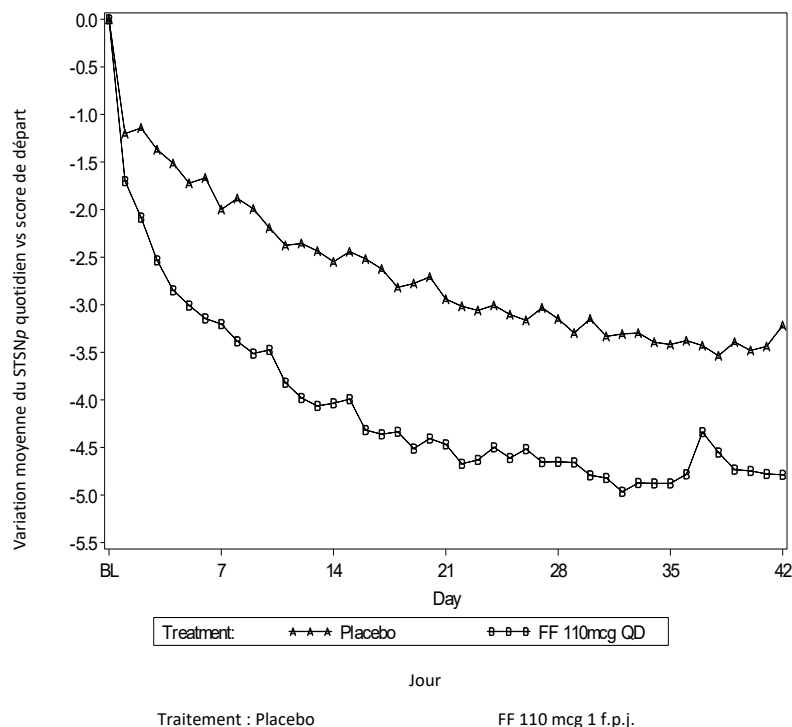
**Tableau 15 – Résultats des études FFR30002, FFR106080 et FFU111439 chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique – Paramètre principal : score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori***

Numéro de l'étude	Paramètre principal	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
FFR106080	STSNp	-4,0 (0,19)	-2,6 (0,18)	<b>-1,256</b>	<i>p</i> < 0,001
FFR30002	STSNp	-3,0 (0,18)	-2,3 (0,18)	<b>-0,706</b>	<i>p</i> = 0,005
FFU111439	STSNp	-3,0 (0,19)	-2,2 (0,19)	<b>-0,741</b>	<i>p</i> = 0,004

É-T = écart-type

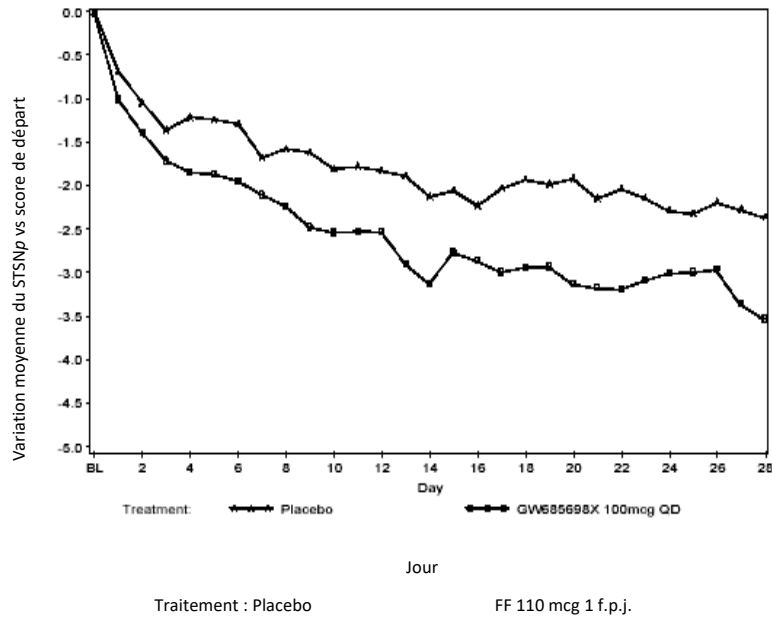
La [Figure 7](#) illustre la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement dans l'étude FFR106080.

**Figure 7 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 patients de l'étude FFR106080)**



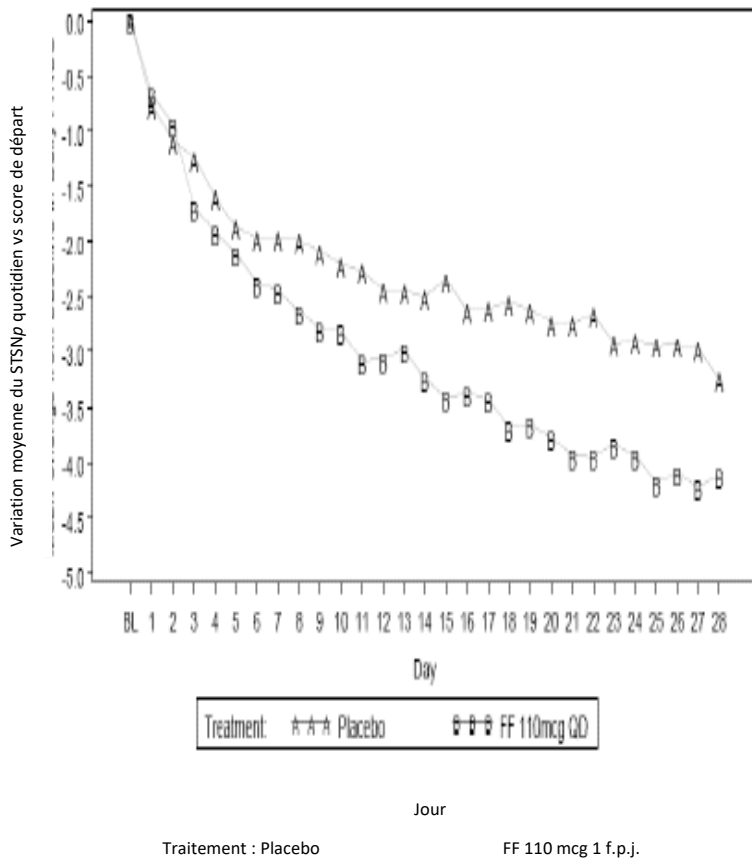
La [Figure 8](#) illustre la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement dans l'étude FFR30002.

**Figure 8 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 patients de l'étude FFR30002)**



La [Figure 9](#) illustre la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement dans l'étude FFU111439.

**Figure 9 – Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSNp quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 315 patients de l'étude FFU11439)**



En outre, les chercheurs ont évalué individuellement les quatre symptômes nasaux compris dans le STSNp (voir le [Tableau](#) ).

**Tableau 16 – Résultats des études réalisées chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori***

Symptôme nasal	Numéro de l'étude	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
Rhinorrhée	FFR106080	-0,94 (0,05)	-0,67 (0,05)	<b>-0,277</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR30002	-0,72 (0,06)	-0,52 (0,06)	<b>-0,199</b>	<i>p</i> = 0,007
	FFU11439	-0,73 (0,06)	-0,57 (0,07)	<b>-0,162</b>	<i>p</i> = 0,019
Congestion nasale	FFR106080	-0,97 (0,05)	-0,69 (0,05)	<b>-0,277</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR30002	-0,70 (0,06)	-0,58 (0,06)	<b>-0,124</b>	<i>p</i> = 0,092
	FFU11439	-0,80 (0,06)	-0,63 (0,06)	<b>-0,173</b>	<i>p</i> = 0,009
Prurit nasal	FFR106080	-0,98 (0,05)	-0,65 (0,05)	<b>-0,331</b>	<i>p</i> < 0,001

Symptôme nasal	Numéro de l'étude	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
	FFR30002	-0,69 (0,06)	-0,53 (0,06)	<b>-0,160</b>	<i>p</i> = 0,024
	FFU111439	-0,82 (0,06)	-0,63 (0,07)	<b>-0,193</b>	<i>p</i> = 0,006
Éternuements	FFR106080	-1,07 (0,05)	-0,68 (0,05)	<b>-0,390</b>	<i>p</i> < 0,001
	FFR30002	-0,68 (0,06)	-0,45 (0,06)	<b>-0,232</b>	<i>p</i> = 0,001
	FFU111439	-0,84 (0,06)	-0,63 (0,07)	<b>-0,207</b>	<i>p</i> = 0,003

É-T = écart-type

Dans ces études, l'écart entre les traitements a été significatif pour chacun des quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements), exception faite de la congestion nasale dans l'étude FFR30002.

### Symptômes oculaires

La variation moyenne, par rapport au score de départ, du score total quotidien des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori* durant toute la période de traitement a été significativement plus importante chez les patients traités par AVAMYS à 110 mcg que chez les sujets recevant le placebo uniquement dans l'étude FFR106080.

**Tableau 17 – Résultats des essais cliniques de base et de soutien chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique – Symptômes oculaires : score total des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori***

Numéro de l'étude	Paramètre	Valeur associée à AVAMYS 110 mcg 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
FFR106080	STSOp	-2,0 (0,15)	-1,3 (0,14)	<b>-0,506</b>	<i>p</i> = 0,004
FFR30002	STSOp	-1,5 (0,14)	-1,4 (0,15)	<b>-0,149</b>	<i>p</i> = 0,428*
FFU111439	STSOp	-2,0 (0,15)	-1,9 (0,16)	<b>-0,240</b>	<i>p</i> = 0,243*

É-T : écart-type

\* Le seuil de signification statistique par rapport au placebo n'a pas été atteint dans les études FFR30002 et FFU111439.

### Début d'action

On a évalué le début d'action au cours de trois essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de rhinite allergique apériodique. Dans l'étude FFR106080, le début d'action a été observé aussi tôt que 24 heures après l'administration de la première dose, dans l'étude FFR30002, à la 4<sup>e</sup> journée et dans l'étude FFU111439, à la 9<sup>e</sup> journée.

### Réponse globale au traitement

À la dernière visite des études FFR30002 et FFR106080, les patients ont évalué leur réponse globale au traitement. Dans les deux études, un plus grand nombre de patients traités par AVAMYS ont signalé une atténuation modérée à importante de leurs symptômes, comparativement aux patients ayant reçu

le placebo (FFR30002 : 44 et 33 % respectivement,  $p = 0,005$ ; FFR106080 : 37 et 14 % respectivement,  $p < 0,001$ ).

### **Qualité de vie**

Pour évaluer la perception des patients de leur qualité de vie associée à la rhinite, on a utilisé le Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite (RQLQ). Cet instrument évalue les répercussions du traitement de la rhinite allergique dans sept domaines (activités, sommeil, symptômes autres que les symptômes nasaux et oculaires, problèmes pratiques, symptômes nasaux, symptômes oculaires, émotions) à l'aide d'une échelle d'appréciation à 7 points (0 correspondant à l'absence de dysfonctionnement et 6 à un dysfonctionnement maximal).

Dans les études FFR106080 et FFU111439, les patients adultes et adolescents souffrant de rhinite allergique apériodique traités par AVAMYS durant 6 et 4 semaines, respectivement, ont présenté des améliorations significatives tant sur le plan statistique que clinique (écart absolu  $\geq 0,5$  de la variation moyenne par rapport au score de départ) du score total RQLQ (l'écart moyen selon la méthode des moindres carrés était de  $-0,646$ ,  $p < 0,001$  dans l'étude FFR106080 et de  $-0,537$ ,  $p = 0,028$  dans l'étude FFU111439). Dans l'étude FFR30002, le seuil de signification statistique (par rapport au placebo) n'a pas été atteint pour le score total RQLQ.

### **Enfants (2 à < 12 ans)**

#### **Conception de l'essai et caractéristiques démographiques**

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS administré à raison de 55 et de 110 mcg une fois par jour ont été évaluées dans une étude de 12 semaines réalisée auprès d'enfants de 2 à < 12 ans souffrant de rhinite allergique apériodique. La population d'intérêt prioritaire pour l'analyse des données d'efficacité était le sous-groupe de sujets âgés de 6 à < 12 ans au moment de la répartition aléatoire. L'étude regroupait au total 558 sujets dont 434 enfants (78 %) âgés de 6 à < 12 ans et 120 (22 %) enfants âgés de 2 à < 6 ans.

Dans cette étude, la mesure d'efficacité principale était la même que celle de l'étude présentée ci-dessus réalisée chez des enfants souffrant de rhinite allergique saisonnière (STSNp). Le paramètre d'efficacité principal était la variation moyenne, entre le début de l'étude et les 4 premières semaines de traitement, du STSNp dans le sous-groupe de sujets de 6 à < 12 ans.

**Tableau 18 – Résumé de la conception et des caractéristiques démographiques des essais cliniques de base portant sur l’emploi d’AVAMYS chez des enfants de 2 à < 12 ans atteints de rhinite allergique apériodique**

Code de l’étude	Conception de l’étude	Médicament à l’étude dans les groupes de traitement	Nombre de sujets	Durée du traitement	Sexe (garçons/ filles)
FFR30008	Phase III Répartition aléatoire Double insu Groupes parallèles	Placebo en vaporisateur nasal	188	12 semaines	107/81
		AVAMYS à 55 mcg 1 f.p.j.	185		101/84
		AVAMYS à 110 mcg 1 f.p.j.	185		102/83

## Résultats de l’étude

### Symptômes nasaux

Seuls les patients traités à l’aide d’AVAMYS à 55 mcg une fois par jour ont obtenu une réduction significativement plus grande sur le plan statistique du STSNp comparativement aux patients ayant reçu le placebo pendant les quatre premières semaines.

**Tableau 7 – Résultats de l’étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique apériodique – Score quotidien total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* au cours des semaines 1 à 4 (enfants de 6 à < 12 ans)**

Dose d’AVAMYS	Valeur associée (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
110 mcg	-3,86 (0,24)	-3,41 (0,24)	-0,452	0,073*
55 mcg	-4,16 (0,24)	-3,41 (0,24)	-0,754	0,003

É-T : écart-type

\* Le seuil de signification statistique n’a pas été atteint avec la dose de 110 mcg.

Seul AVAMYS à 55 mcg a entraîné une amélioration significativement plus importante de tous les scores de symptômes nasaux individuels comparativement au placebo. AVAMYS à 110 mcg a seulement entraîné une réduction significativement plus importante de la congestion nasale comparativement au placebo.

**Tableau 8 – Résultats de l’étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique apériodique – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori* au cours des semaines 1 à 4 (enfants de 6 à < 12 ans)**

Symptôme nasal	Dose d’AVAMYS	Valeur associée à AVAMYS 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de <i>p</i>
Rhinorrhée	110 mcg	2,2 (0,05)	2,2 (0,04)	-0,108	0,132*
	55 mcg	2,2 (0,05)	2,2 (0,04)	-0,175	0,014
	110 mcg	2,5 (0,03)	2,5 (0,03)	-0,189	0,011

Symptôme nasal	Dose d'AVAMYS	Valeur associée à AVAMYS 1 f.p.j. (É-T)	Valeur associée au placebo (É-T)	Écart moyen (méthode des moindres carrés)	Valeur de $p$
Congestion nasale	55 mcg	2,4 (0,03)	2,5 (0,03)	-0,230	0,002
Prurit nasal	110 mcg	2,1 (0,05)	2,0 (0,05)	-0,076	0,286*
	55 mcg	2,1 (0,05)	2,0 (0,05)	-0,160	0,024
Éternuements	110 mcg	1,9 (0,06)	1,9 (0,05)	-0,089	0,211*
	55 mcg	1,9 (0,06)	1,9 (0,05)	-0,190	0,007

É-T : écart-type

\* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 110 mcg pour la rhinorrhée, le prurit nasal et les éternuements.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Une évaluation toxicologique approfondie du furoate de fluticasone (FF) a été réalisée à partir des résultats d'études au cours desquelles le FF a été administré par inhalation pour obtenir une forte exposition générale au produit. Les principaux résultats concordent avec les observations faites au sujet de l'exposition générale aux glucocorticoïdes et couramment décrites dans le cas d'autres stéroïdes pour la voie intranasale sur le marché. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques du furoate de fluticasone n'ont pas été quantifiables chez les patients après l'administration de doses intranasales répétées de 110 mcg par jour (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, les effets observés chez l'animal par suite d'une forte exposition générale au furoate de fluticasone ne sont pas considérés pertinents sur le plan clinique pour l'administration intranasale d'AVAMYS.

### Cancérogénicité

Des études menées pendant deux ans sur l'administration par inhalation chez le rat et la souris n'ont pas révélé de fréquence accrue de tumeurs reliée au traitement.

### Génotoxicité

Au cours d'études *in vitro*, le FF n'a pas causé de mutation génétique chez les bactéries ni d'anomalies chromosomiques dans des cellules de mammifères. On n'a pas observé de signes de génotoxicité au test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Le FF n'a pas causé d'effets sur la performance durant l'accouplement ni sur la fertilité chez le rat ou la rate. Chez le rat, le seul signe de toxicité du développement a été une fréquence accrue d'ossification incomplète des sternèbres associée à un poids fœtal faible. Chez la lapine, des doses fortes ont causé l'avortement. On n'a pas observé d'anomalies squelettiques ou viscérales importantes chez le rat ni chez le lapin; chez des rates traitées par le FF durant la gestation et la lactation, on n'a pas observé d'effets sur la croissance prénatale ou postnatale des ratons.

### **Tolérance locale**

Après l'application d'une dose unique sur la peau, le FF n'a pas causé d'irritation; de même, après l'application de la préparation clinique pour la voie intranasale sur l'œil, le produit n'a presque pas causé d'irritation.

### **Autre toxicité**

On n'a pas observé de signes d'hypersensibilité des voies respiratoires après l'inhalation de FF.



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **AVAMYS**

**furoate de fluticasone en vaporisateur nasal**

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

#### **Pourquoi AVAMYS est-il utilisé?**

AVAMYS est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus pour traiter les symptômes de :

- **rhinite allergique saisonnière**, également appelée « rhume des foins »;
- **rhinite allergique apériodique** (allergies pendant toute l'année).

#### **Comment AVAMYS agit-il?**

AVAMYS appartient à un groupe de médicaments appelés « glucocorticoïdes » et il agit en réduisant l'inflammation causée par les allergies saisonnières. Lorsque vous le vaporisez dans votre nez, AVAMYS aide à réduire des symptômes tels que la congestion, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez, les éternuements, la rougeur et les démangeaisons des yeux ainsi que le larmolement.

#### **Quels sont les ingrédients dans AVAMYS?**

Ingrédient médicinal : furoate de fluticasone

Ingrédients non médicinaux : carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium à 0,015 % p/p, dextrose anhydre, eau purifiée, édétate disodique et polysorbate 80.

#### **AVAMYS est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Vaporisateur nasal; 27,5 mcg/vaporisation dosée.

#### **Ne prenez pas AVAMYS si :**

- Vous êtes allergique au furoate de fluticasone ou à tout autre ingrédient dans Avamys (voir **Quels sont les ingrédients dans AVAMYS** ci-dessus).

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

- vous vous rétablissez d'une chirurgie nasale, d'un traumatisme au nez ou d'ulcères du nez récents.
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou avez l'intention de le devenir.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
- vous souffrez d'asthme.
- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou avez des problèmes de foie.
- vous avez été exposé à la varicelle ou à la rougeole.

- vous prenez d'autres corticostéroïdes, quels qu'ils soient.
- vous avez ou avez déjà eu la tuberculose.
- vous souffrez d'une infection fongique, bactérienne, virale ou parasitaire non traitée, quelle qu'elle soit.
- vous avez une infection oculaire non traitée causée par l'herpès.
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles oculaires tels le glaucome, les cataractes ou la chorioretinopathie séreuse centrale.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Troubles oculaires :** Des médicaments comme AVAMYS peuvent causer les troubles oculaires suivants :

- **Cataractes** : opacité du cristallin, vision floue, douleur aux yeux;
- **Glaucome** : augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de la vue permanente;
- **Chorioretinopathie séreuse centrale** : vision trouble ou autres changements de la vision.

Si vous constatez que votre vue change, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé. Vous devriez faire examiner vos yeux régulièrement.

**Surveillance :** Pendant un traitement par AVAMYS, votre médecin pourrait surveiller :

- le bon fonctionnement de vos yeux et de votre nez.
- la croissance, car un ralentissement de la croissance peut être observé chez les enfants et les adolescents à qui l'on prescrit AVAMYS.
- les effets des corticostéroïdes sur votre organisme, surtout si vous avez des problèmes de foie.

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AVAMYS :**

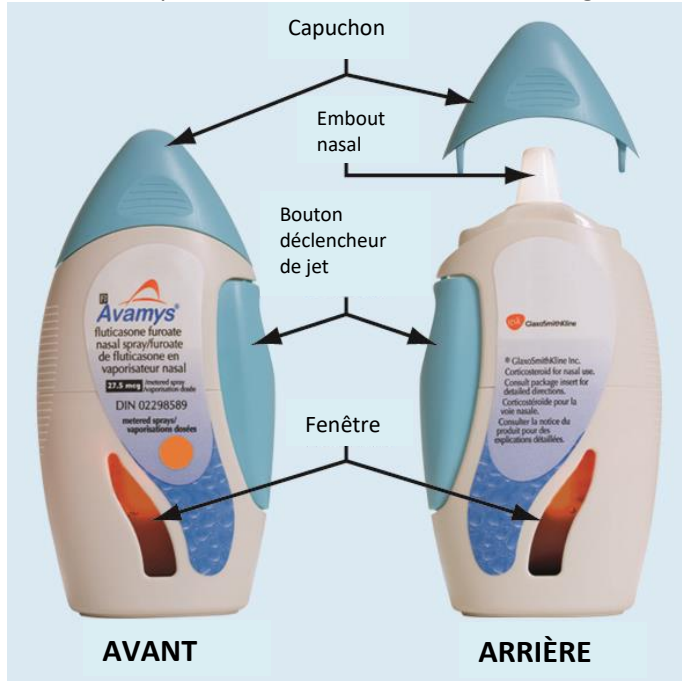
- corticostéroïdes en comprimés, en crèmes ou en injection
- médicaments contre l'asthme
- ritonavir, médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH
- kétoconazole, médicament utilisé pour traiter les infections fongiques

**Comment prendre AVAMYS :**

- **Bien agiter le vaporisateur avant d'utiliser le médicament.**
- Ce médicament doit être utilisé uniquement dans le nez. **Ne le vaporisez pas** dans les yeux ni dans la bouche.
- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit, sans dépasser le nombre de vaporisations et de prises.
- Vous pouvez prendre AVAMYS à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.
- Consultez les renseignements qui suivent pour savoir comment utiliser le vaporisateur AVAMYS.

### Pièces du vaporisateur AVAMYS :

AVAMYS est présenté dans un flacon de verre logé dans un vaporisateur nasal facile à utiliser.



Le **capuchon** empêche l'actionnement du **bouton déclencheur de jet** par erreur. Il protège également l'embout nasal contre la saleté. Ne jetez pas le capuchon. Laissez-le toujours en place lorsque vous n'utilisez pas le vaporisateur.

L'**embout nasal** est petit et court. Il a été conçu pour s'insérer confortablement dans la narine. Le médicament sort par l'embout nasal.

Lorsque vous appuyez sur le **bouton déclencheur de jet**, le vaporisateur libère une quantité déterminée de médicament par l'embout nasal sous forme d'un jet fin et doux. Comme le bouton est situé sur le côté du vaporisateur, il est facile de maintenir l'embout nasal à la bonne place dans la narine lorsque vous actionnez le vaporisateur.

AVAMYS est présenté dans un flacon de verre brun logé dans un boîtier en plastique. La **fenêtre** du boîtier en plastique permet de voir la quantité restante de médicament dans le flacon. Pour ce faire, **tenez le vaporisateur nasal à la verticale contre la lumière vive**; vous pourrez voir le liquide si le niveau est bas. Les flacons de 30 doses n'ont pas l'air d'être pleins lorsqu'on vous les remet.

Comment amorcer le vaporisateur (c.-à-d. que faire avant de l'utiliser pour la première fois) :

Vous devez amorcer le vaporisateur avant de l'utiliser pour la première fois. Cette étape contribue à la libération de la totalité de la dose chaque fois que vous prenez votre médicament :

1. Agitez bien le vaporisateur avant d'enlever le capuchon.

2. Tirez le capuchon vers le haut en pressant de chaque côté avec le pouce et l'index. Évitez d'appuyer sur le bouton déclencheur de jet pendant que vous enlevez le capuchon.



3. Tenez le vaporisateur en orientant l'embout nasal vers le haut et loin de vous. Appuyez fermement sur le bouton situé sur le côté en prenant soin de l'enfoncer complètement afin de libérer une vaporisation par l'embout nasal. Si vous avez de la difficulté à appuyer sur le bouton avec votre pouce, vous pouvez utiliser les deux mains. Appuyez puis relâchez-le 6 fois ou jusqu'à ce qu'un jet fin sorte de l'embout nasal. AVAMYS est maintenant prêt à être utilisé.



4. N'oubliez pas d'amorcer le vaporisateur quand :

- vous utilisez un nouveau flacon pour la première fois.
- vous ne l'avez pas utilisé durant 30 jours ou plus.
- le capuchon n'a pas été replacé sur le flacon durant 5 jours ou plus.

5. Si vous échappez le vaporisateur, assurez-vous qu'il est en bon état, puis amorcez-le de nouveau. Ne l'utilisez pas s'il est endommagé ou s'il libère autre chose qu'un fin brouillard (p. ex., un jet de liquide) ou si vous ressentez de l'inconfort en l'utilisant. Consultez votre pharmacien.

Comment utiliser AVAMYS :

Suivez les instructions ci-dessous. Si vous avez des questions, consultez votre professionnel de la santé.

**Agitez bien le vaporisateur avant chaque utilisation.**

Avant de prendre une dose d'AVAMYS, mouchez-vous doucement pour dégager vos narines. Puis, suivez les trois étapes faciles de son mode d'emploi : Placer, Appuyer, Répéter.

### 1. Placer

Inclinez légèrement la tête vers l'avant. Tenez le vaporisateur à la verticale. **Placez** l'embout dans une de vos narines.

Pointez l'extrémité de l'embout vers le côté extérieur de votre narine. Cette position aide le médicament à se rendre au bon endroit dans votre nez.



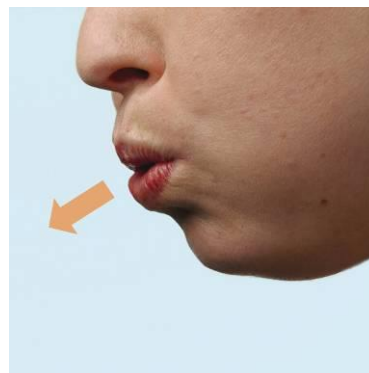
### 2. Appuyer

**Appuyez** fermement sur le bouton 1 fois pour vaporiser le médicament dans votre nez pendant que vous inspirez par le nez.

**Faites attention de ne pas vaporiser le médicament dans vos yeux.** Si vous recevez du médicament dans les yeux, rincez-les bien avec de l'eau.



Retirez l'embout de votre narine. Expirez par la bouche.



### 3. Répéter

Répétez les étapes 1 et 2 pour l'**autre** narine.

Prenez autant de vaporisations que le nombre indiqué par votre professionnel de la santé.

Une fois que vous avez fini de prendre votre dose du médicament, nettoyez l'embout (voir **Nettoyage du vaporisateur** ci-dessous) et remplacez le capuchon sur le vaporisateur.



### Nettoyage du vaporisateur :

1. Après chaque usage, essuyez l'embout nasal avec un mouchoir en papier propre et sec. En cas d'obstruction, ne tentez jamais de nettoyer l'embout nasal avec une épingle ou tout autre objet pointu, car cela pourrait endommager le mécanisme de vaporisation. Consultez votre professionnel de la santé si le vaporisateur ne fonctionne plus.



2. Une fois par semaine, nettoyez l'intérieur du capuchon avec un mouchoir en papier propre et sec. Cela empêchera l'obstruction de l'embout nasal.



### **Dose habituelle :**

**Pour les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus),** la dose habituelle est de **2 vaporisations dans chaque narine, une fois par jour.**

**Pour les enfants (âgés de 2 à 11 ans),** la dose de départ habituelle est de **1 vaporisation dans chaque narine, une fois par jour.** Si votre enfant a toujours des symptômes, communiquez avec votre médecin. Ce dernier pourrait faire passer la dose de votre enfant à 2 vaporisations dans chaque narine, une fois par jour. Puis, une fois les symptômes maîtrisés, votre médecin pourrait réduire la dose. Suivez toujours les recommandations de votre médecin.

N'utilisez pas plus de vaporisations que le nombre indiqué sur l'étiquette d'AVAMYS même si le flacon n'est pas complètement vide. Une fois que le nombre de doses indiqué sur l'étiquette a été administré, la quantité de médicament libérée par vaporisation peut varier.

AVAMYS peut commencer à agir dans les 8 à 24 heures suivant la prise de la première dose. Cependant, plusieurs jours de traitement sont parfois nécessaires avant que le médicament n'exerce son effet maximal. Vous obtiendrez de meilleurs résultats en utilisant AVAMYS dans le cadre d'un traitement quotidien régulier, sans sauter de dose. Si vos symptômes ne s'atténuent pas, consultez votre médecin.

### **Surdosage :**

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

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose et que plusieurs heures se sont écoulées depuis le moment où vous deviez la prendre, prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne** prenez **pas** de dose supplémentaire.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AVAMYS?**

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

- saignements de nez, ulcères du nez; douleur, sensation de brûlure, irritation ou sécheresse à l'intérieur du nez
- mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, fièvre, bronchite, toux, congestion nasale
- gorge sèche
- maux de tête
- nausées
- mal de dos
- étourdissements
- essoufflement
- battements cardiaques rapides

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante			✓
Infection fongique touchant le nez		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Diminution de la fonction surrénalienne :</b> fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, baisse de la tension artérielle		✓	
Ralentissement de la croissance des enfants et des adolescents		✓	
<b>Hyperglycémie (élévation du taux de sucre dans le sang) :</b> soif excessive, mictions fréquentes, peau sèche, vision floue et fatigue		✓	
<b>Hypertension (hausse de la tension artérielle) :</b> maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements		✓	
<b>Perforation de la cloison nasale (petits trous dans la paroi séparant les deux narines) :</b> respiration bruyante constante (comme un sifflement) lorsque vous respirez par le nez		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Syndrome de Cushing :</b> gain de poids rapide localisé surtout autour de la taille et au visage; visage en forme de lune, transpiration excessive, amincissement de la peau avec tendance aux ecchymoses et à la sécheresse, faiblesse musculaire et osseuse		✓	
<b>Glaucome :</b> augmentation de la pression dans l'œil, douleur localisée			✓



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
aux yeux et à la tête, gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil, changements de la vision, vision trouble ou floue, perte soudaine de la vue			
<b>Cataracte</b> : opacité du cristallin, vision floue et/ou douleur oculaire		✓	

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### Entreposage :

Conservez AVAMYS à une température se situant entre 4 et 30 °C. Gardez le dispositif en position verticale, avec son capuchon bien en place. Ne le mettez pas au réfrigérateur ni au congélateur. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet d'AVAMYS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.gsk.ca](http://www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.  
Dernière révision : 2 décembre 2021

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.