ANSM - Mis à jour le : 18/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLIXOTIDE 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propionate de fluticasone..... 50 microgrammes

Pour une dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

*L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes pluri-hebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Pour un patient traité par béclométasone, la dose de fluticasone à préconiser est habituellement la moitié de la dose de béclométasone utilisée.

Adulte

- Asthme persistant léger: (symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour, symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %) :100 à 150 microgrammes 2 fois par jour (matin et soir).

- Asthme persistant modéré: (symptômes diurnes quotidiens, crise retentissant sur l'activité et le sommeil, symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, DEP ou VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* supérieure à 30 %) : 150 à 500 microgrammes 2 fois par

jour (matin et soir).

- Asthme persistant sévère: (symptômes permanents, crises fréquentes, symptômes d'asthme nocturne fréquents, activités physiques limitées par les symptômes d'asthme, DEP ou VEMS inférieur à 60% des valeurs prédites, variabilité du DEP* supérieure à 30%) : 500 à 1000 microgrammes 2 fois par jour (matin et soir).

*La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

ou sur une semaine.

Enfant de plus de 4 ans

Asthme léger à modéré: 50 à 100 microgrammes deux fois par jour.

Asthme sévère: 200 microgrammes deux fois par jour.

Le rapport efficacité/sécurité de doses quotidiennes supérieures n'a pas été étudié chez l'enfant. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Enfant de 1 à 4 ans

Chez l'enfant de 1 à 4 ans, les essais cliniques ont montré qu'un contrôle optimal des symptômes de l'asthme était atteint avec 100 microgrammes deux fois par jour, mais peu de données sont disponibles avec le fluticasone dans l'asthme sévère de l'enfant de 1 à 4 ans.

Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace et d'envisager une décroissance de la dose lorsque le patient est stabilisé.

Populations spéciales

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Fréquence d'administration

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, même en cas d'absence de symptômes, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises pourront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Chez les enfants de plus de 4 ans, lorsque l'asthme est stabilisé par une dose quotidienne de 100 microgrammes par jour, celle-ci pourra être administrée en une prise par jour lorsque les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.

Si un patient ressent que son traitement bronchodilatateur d'action rapide devient moins efficace ou s'il doit augmenter le nombre de prises qu'il prend habituellement, une consultation médicale doit être envisagée.

Mode d'administration

Flixotide est destiné à l'inhalation par voie orale uniquement.

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Il est souhaitable que le médecin s'assure par lui-même du bon usage du système d'inhalation par le patient. Le patient pourra également contrôler sa technique d'inhalation devant une glace (voir rubrique 3 de la notice « Comment utiliser Flixotide 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ? »).

Chez les petits enfants et d'une façon générale lorsqu'il est mis en évidence chez le patient une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation adaptée est indiquée.

Instructions pour l'utilisation :

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'aérosol doseur (voir notice).

Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'aérosol a été conçu pour un usage en position verticale.

Vérification du fonctionnement du dispositif

Avant la première utilisation ou si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque coté, bien agiter l'inhalateur, tenir le dispositif entre les doigts en positionnant le pouce à la base du dispositif sous l'embout buccal, puis presser sur la cartouche et libérer deux bouffées de produit dans l'air afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Le nombre de doses libérées est décompté à chaque fois que le dispositif est déclenché.

Utilisation du dispositif

Après avoir enlevé le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté de celui-ci, le patient devra :

- vérifier l'absence de corps étrangers à l'intérieur et à l'extérieur de l'aérosol y compris dans l'embout buccal,
- bien agiter l'aérosol afin de s'assurer de l'absence de tout corps étranger et que les composants de l'aérosol ont été correctement mélangés,
- expirer profondément,
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
- après chaque utilisation, se rincer la bouche avec de l'eau et la recracher,
- repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

Chaque pression sur le fond de la cartouche délivre une dose précise. La durée de la pression n'a donc pas d'importance.

Nettoyage :

Le dispositif doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l’embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l’intérieur et l’extérieur de l’embout buccal et de l’adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Remettre le capuchon de l’embout buccal.

NE PAS METTRE LA CARTOUCHE EN METAL DANS L’EAU.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au propionate de fluticasone ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres formes d'administration ou d'autres thérapeutiques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate.

La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Une décompensation soudaine et progressive du contrôle de l’asthme est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient. Une augmentation de la corticothérapie doit alors être envisagée. Chez les patients à risque, la surveillance quotidienne du débit de pointe est conseillée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

Le traitement par Flixotide ne devra pas être interrompu brusquement.

Comme d’autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Flixotide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître en particulier lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu’avec les corticoïdes oraux (voir rubrique 4.9). Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant

hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

De même, le remplacement d'une corticothérapie orale par la voie inhalée peut parfois démasquer des allergies, telles que rhinite allergique ou eczéma, préalablement contrôlées par le traitement systémique.

Le risque d'avoir une réponse surrénalienne inadaptée aux situations d'urgence et/ou aux situations susceptibles de déclencher un état de stress (y compris les actes chirurgicaux), doit toujours rester présent à l'esprit surtout chez les patients prenant des doses élevées au long cours. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée (voir rubrique 4.9). Un avis spécialisé pourra être requis.

Aux doses recommandées, Flixotide n'a généralement pas d'impact sur la fonction surrénalienne. L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne résultant d'une administration antérieure ou intermittente de corticoïdes oraux. Un avis spécialisé pourra être requis.

Après commercialisation, des cas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives ont été rapportés chez des patients ayant reçu du propionate de fluticasone sous forme inhalée ou intranasale et du ritonavir, entraînant des effets systémiques liés aux corticoïdes incluant syndrome de Cushing et inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que le bénéfice potentiel pour le patient l'emporte sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes (voir rubrique 4.5).

Comme avec tout autre traitement par voie inhalée, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par une augmentation immédiate des sifflements après la prise. Il doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée par voie inhalée. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration du propionate de fluticasone, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement (Voir rubrique 4.8 « effets indésirables »).

Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.

La technique d'inhalation du patient doit être vérifiée afin de s'assurer que l'activation de l'inhalateur est synchronisée avec l'inspiration pour que le produit soit délivré de façon optimale jusqu'au poumon.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse

centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans les conditions normales d’emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d’un effet de premier passage présystémique important (hépatique et intestinal) et d’une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, le risque d’interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible.

Néanmoins, une étude d’interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4) à la dose de 100 mg deux fois par jour augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Après commercialisation, des cas d’interactions médicamenteuses cliniquement significatives ont été rapportés chez des patients ayant reçu du propionate de fluticasone sous forme inhalée ou intranasale et du ritonavir, entraînant des effets systémiques liés aux corticoïdes incluant syndrome de Cushing et inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, l’administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que le bénéfice potentiel pour le patient l’emporte sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes.

Il est prévu que l'administration concomitante d’inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d’effets secondaires systémiques. Des études ont montré que d’autres inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 entraînent des augmentations négligeable (érythromycine) et mineure (ketoconazole) de l’exposition systémique au propionate de fluticasone sans diminution notable des concentrations sériques de cortisol. Ces associations doivent être évitées, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Propionate de fluticasone

Les données chez la femme enceinte sont limitées. L’administration de propionate de fluticasone au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l’emporte sur tout risque possible pour le fœtus.

Les résultats d’une étude épidémiologique rétrospective n’ont pas montré d’augmentation du risque de Malformations Congénitales Majeures (MCM) suite à l’exposition au propionate de fluticasone comparée à l’exposition à d’autres corticostéroïdes inhalés, pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubrique «5.1. Propriétés pharmacodynamiques»).

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces. Les études de reproduction effectuées n’ont montré que des effets caractéristiques des corticoïdes pour des expositions systémiques très supérieures à celles observées aux doses recommandées par voie inhalée.

Les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénalienne néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (Tétrafluoroéthane ou HFA 134a): gaz propulseur

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Allaitement

Propionate de fluticasone

Les corticoïdes passent dans le lait.

Le passage du propionate de fluticasone dans le lait maternel n’a pas été étudié dans l’espèce humaine.

Chez les rates allaitantes, lorsque des concentrations plasmatiques mesurables sont obtenues après administration sous-cutanée, la présence de propionate de fluticasone est détectable dans leur lait. Cependant, chez les patientes recevant du propionate de fluticasone par voie inhalée aux doses recommandées, les concentrations plasmatiques obtenues sont susceptibles d’être faibles.

L’administration pendant l’allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice escompté pour la mère l’emporte sur tout risque potentiel pour l’enfant.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du propionate de fluticasone sur la fertilité humaine. Les études réalisées chez l’animal n’ont montré aucun effet du propionate de fluticasone sur la fertilité, que ce soit chez le mâle ou la femelle.

Norflurane (Tétrafluoroéthane ou HFA 134a): gaz propulseur

Le passage de HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L’effet du propionate de fluticasone sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est peu probable.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence.

Les fréquences sont définies en : très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 et 1/100), rare (?1/10 000 et 1/1 000), très rare (1/10 000) y compris les cas isolés, et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données des essais cliniques.

Les effets rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées.

Infections et Infestations

Très fréquent : Candidose buccale et pharyngée

Candidose oropharyngée cédant le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié. Il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.

Rare : candidose œsophagienne

Affections du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées se manifestant par :

Peu fréquent : Réactions cutanées d'hypersensibilité

Très rare : Angiœdème (principalement œdème facial et oropharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme) et réactions anaphylactiques.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Vision floue (voir rubrique 4.4)

Affections endocriniennes

Possibilité de survenue d'effets systémiques (voir rubrique 4.4).

Très rare : Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

Le risque de survenue d'effets systémiques liés à la corticothérapie inhalée est minime mais ne peut être exclu aux doses élevées. Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures).

L'administration de fortes doses au long cours peut nécessiter une surveillance en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

La recherche de la posologie minimale efficace doit être toujours recommandée, en considérant le risque d'un contrôle insuffisant de l'asthme qui devra être pesé face à celui du retentissement systémique.

Affections du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques

Très rare : Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants).

Fréquence indéterminée : dépression et agressivité (principalement chez les enfants).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Raucité de la voix

Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche immédiatement après inhalation.

Très rare : Bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4)

Fréquence inconnue : Epistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Contusions

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Surdosage aigu : l'administration par voie inhalée de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours.

Si des posologies supérieures aux posologies recommandées sont administrées pendant de longues périodes, une inhibition significative de la fonction surrénalienne est possible.

De très rares cas de crise aiguë d'insuffisance surrénalienne ont été rapportés chez des enfants ayant reçu des posologies supérieures à celles recommandées (généralement supérieures ou égales à 1000 µg par jour), sur des périodes prolongées (durant plusieurs mois ou années) ; les signes observés comprenaient une hypoglycémie, une diminution de la conscience et/ou des convulsions.

Les crises aiguës d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie.

Traitement

Les patients recevant des posologies supérieures à celles recommandées doivent faire l'objet d'un suivi médical régulier et la posologie doit être diminuée progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOIDE PAR VOIE INHALEE - ANTI-ASTHMATIQUE, code ATC : R03BA05.

Le propionate de fluticasone en inhalation exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du propionate de fluticasone sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure à 1500 microgrammes par 24 heures.

Efficacité et sécurité clinique

Médicaments dans l'asthme contenant du propionate de fluticasone (FP) utilisés pendant la grossesse

Une étude épidémiologique de cohorte rétrospective observationnelle utilisant des données issues de dossier électronique de patients du Royaume-Uni a été menée pour évaluer le risque de Malformations Congénitales Majeures (MCM) suite à l'exposition pendant le premier trimestre

de grossesse au propionate de fluticasone inhalé seul ou à l'association de propionate de fluticasone-salmétérol comparé à l'exposition aux corticostéroïdes inhalés ne contenant pas de propionate de fluticasone. Aucun comparateur placebo n'a été inclus dans cette étude.

Parmi la cohorte des 5362 patientes asthmatiques exposées aux corticostéroïdes inhalés pendant le premier trimestre de grossesse, 131 MCM diagnostiquées ont été identifiées ; parmi les 1612 (30%) patients exposées au propionate de fluticasone seul ou à l'association propionate de fluticasone-salmétérol, 42 MCM diagnostiquées ont été identifiées. Les odds ratios ajustés pour les MCM diagnostiquées à 1 an étaient de 1,1 (IC95% : 0,5-2,3) pour les femmes exposées au propionate de fluticasone par rapport aux femmes exposées aux corticostéroïdes ne contenant pas de propionate de fluticasone avec asthme modéré et 1,2 (IC95% : 0,7-2,0) pour les femmes souffrant d'un asthme important à sévère. Aucune différence concernant le risque de MCM n'a été identifiée suite à l'exposition pendant le premier trimestre de grossesse au propionate de fluticasone seul versus l'exposition à l'association propionate de fluticasone-salmétérol. Les risques absolus de MCM selon le stade de sévérité de l'asthme variaient de 2,0 à 2,9 pour 100 grossesses exposées au propionate de fluticasone, ce qui est comparable aux résultats d'une étude de 15 840 grossesses non exposées aux médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme dans la General Practice Research Database (2,8 MCM pour 100 grossesses).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Propionate de fluticasone

Après inhalation une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets. La biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone, pour chacun des dispositifs disponibles, a été estimée à partir de comparaisons des résultats obtenus soit au sein soit entre différentes études de phamacocinétique après administration du produit par voies inhalée et intraveineuse.

Chez les adultes sains, la biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone a été estimée à 7,8% pour la forme Diskus et à 10,9% pour la forme en flacon pressurisé. Après inhalation, une moindre exposition systémique en propionate de fluticasone a été observée chez les patients atteints d'asthme. Sa biodisponibilité orale est quasi nulle.

Après administration orale de fluticasone, 87 à 100 % de la dose est excrétée dans les fèces dont une partie sous forme inchangée (de 20 % pour une dose de 1 mg, jusqu'à 75% pour une dose de 16 mg).

Il existe un important effet de premier passage hépatique. 98% de la dose administrée par voie IV est éliminée en 3 à 4 heures et la demi-vie terminale d'élimination plasmatique est d'environ 8 heures.

Le volume de distribution est voisin de 300 litres.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %. Le propionate de fluticasone est principalement métabolisé par le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 sous forme de métabolites sans effet corticoïde.

Norflurane (Tétrafluoroéthane ou HFA 134a): gaz propulseur

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gaz propulseur : Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Repositionner le capuchon sur l’embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Récipient sous pression : ne pas exposer à une température supérieure à 50°C, ni au soleil, ne pas percer, ne pas jeter au feu, même vide.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pressurisé de 120 doses (aluminium) avec valve doseuse et embout buccal ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23, rue François Jacob

92500 Rueil-Malmaison

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 336 703 75 : 1 flacon pressurisé aluminium de 120 doses avec valve doseuse avec embout buccal ; boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : [à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de dernier renouvellement : [à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I