RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flixotide 50 et 250 microgrammes/dose - Suspension pour inhalation en flacon pressurisé
Flixotide Diskus 100, 250 et 500 microgrammes/dose - Poudre pour inhalation en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé
Chaque dose de Flixotide 50 microgrammes délivre 50 microgrammes de propionate de fluticasone par pulvérisation.

Chaque dose de Flixotide 250 microgrammes délivre 250 microgrammes de propionate de fluticasone par pulvérisation.

Poudre pour inhalation en récipient unidose
Chaque dose de Flixotide Diskus 100 microgrammes délivre 100 microgrammes de propionate de fluticasone.

Chaque dose de Flixotide Diskus 250 microgrammes délivre 250 microgrammes de propionate de fluticasone.

Chaque dose de Flixotide Diskus 500 microgrammes délivre 500 microgrammes de propionate de fluticasone.

Excipient à effet notoire :
Chaque dose de Flixotide Diskus contient approximativement 12,5 mg de lactose monohydraté (pouvant contenir des protéines de lait).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé : Flixotide contient du propionate de fluticasone sous forme de très fines particules et permet des inhalations buccales.

Poudre pour inhalation en récipient unidose : Flixotide Diskus constitue une forme alternative d'inhalation buccale particulièrement recommandée chez les patients éprouvant des difficultés à utiliser correctement le flacon pressurisé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

Traitement de fond de l'asthme chez les patients présentant au moins un des critères d'instauration suivants :

- exacerbations > 1 - 2 fois par semaine;
- exacerbations ayant une influence sur l'activité et le sommeil;
- symptômes d'asthme nocturne > 2 fois par mois;
- symptômes chroniques nécessitant un bêta-2 agoniste à courte durée d'action presque tous les jours;
- débit expiratoire de pointe (DEP) : 60 - 80%;
- 20 - 30% de variabilité du DEP.

Chez le patient asthmatique présentant un asthme instable malgré un traitement prophylactique, Flixotide permet d'éviter le recours aux corticostéroïdes par voie orale.
Dans l'asthme cortico-dépendant, Flixotide permet de diminuer, voire même, de supprimer les corticoïdes par voie orale.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Le propionate de fluticasone en combinaison avec une thérapie par bronchodilatateurs à longue durée d'action (par exemple les beta-agonistes à longue durée d'action (LABA)) est recommandé pour le traitement des patients atteints de BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur prédite) et très sévère (VEMS <30% de la valeur prédite) avec exacerbations fréquentes quand la BPCO n'est pas contrôlée de manière adéquate par les bronchodilatateurs à longue durée d'action seuls.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est individuelle et sera déterminée par le médecin en fonction de la sévérité de la maladie.

Il faut prévenir le patient que Flixotide n'est pas un traitement symptomatique de la crise d'asthme et que ses effets ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours. Le traitement doit être poursuivi régulièrement et aux doses recommandées, même si le patient est asymptomatique.

Si des patients trouvent que le soulagement induit par le bronchodilatateur à courte durée d'action devient moins efficace ou s'ils ont besoin de plus d'inhalations que d'habitude, ils doivent consulter un médecin.

Il peut s'avérer utile de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque utilisation car ceci semble pouvoir réduire l'incidence des candidoses buccales et de raucité de la voix.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

On réévaluera médicalement le patient chez qui la dose habituelle de bêta-2 sympathicomimétique à courte durée d'action ne procure plus le soulagement escompté.

La dose peut être ajustée en fonction de la réponse individuelle afin d'obtenir un contrôle des symptômes ou être diminuée jusqu'à la dose minimale efficace.

Asthme

Adultes et adolescents de plus de 16 ans

La dose d'entretien est la dose minimale permettant de contrôler l'asthme et ne sera pas inférieure à 100 microgrammes 2 fois par jour.

Pour le traitement d'un patient instable, la posologie d'attaque se situe généralement entre 100 et 1000 microgrammes 2 fois par jour en fonction de la symptomatologie et de la fonction pulmonaire du patient.
On recherchera ensuite la posologie minimale efficace.

Une brusque aggravation des symptômes nécessite une posologie plus élevée en corticoïdes. Ceux-ci seront administrés d'urgence sous surveillance médicale.

Dose journalière maximale : 2000 microgrammes/24 heures

Population pédiatrique :

Enfants de plus de 4 ans

50 à 200 microgrammes, 2 fois par jour en fonction de la gravité de l'asthme.
On recherchera ensuite la dose minimale efficace.
Chez la plupart des enfants, l'asthme sera bien contrôlé avec une posologie de 50 à 100 microgrammes, 2 fois par jour. Pour les enfants dont l'asthme s'avère insuffisamment contrôlé, un bénéfice supplémentaire peut être obtenu en augmentant la posologie à 200 microgrammes 2 fois par jour.

Posologie journalière maximale : 400 microgrammes/24 heures.

Enfants de 1 à 4 ans

Le propionate de fluticasone en inhalation apporte un bénéfice à l'enfant plus jeune en contrôlant les symptômes répétés et persistants de l'asthme.

Les essais cliniques menés chez des enfants âgés de 1 à 4 ans ont montré que les symptômes asthmatiques sont contrôlés de manière optimale à la dose de 100 microgrammes deux fois par jour administrée à l'aide d'une chambre d'expansion avec masque facial, conçue pour l'administration d'aérosols à de jeunes enfants (comme le Babyhaler®).

L'utilisation de la forme Diskus n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 4 ans.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Adultes
500 microgrammes deux fois par jour comme traitement d'appoint aux bronchodilatateurs à action prolongée (par exemple les LABA).
Le traitement doit être suivi quotidiennement pour obtenir un effet optimal. Ceci peut prendre entre 3 et 6 mois. S''il n'y a aucune amélioration après 3 à 6 mois, le traitement sera réévalué.

Flixotide : Seule la présentation de 250 microgrammes convient pour l'administration de cette dose.

Flixotide Diskus : Seules les présentations de 250 et 500 microgrammes conviennent pour l'administration de cette dose.

Transfert des patients traités par glucocorticoïdes administrés par voie orale.

Chez les patients traités par corticostéroïdes systémiques pendant de longues périodes ou avec des doses élevées, le sevrage sera effectué progressivement, sous surveillance médicale, à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale, la relance de la fonction cortico-surrénalienne déprimée étant d'ordinaire lente.
Pendant la première semaine, Flixotide sera administré en association avec la dose habituelle de glucocorticoïdes par voie générale.
Après une semaine, l'administration de glucocorticoïde systémique sera progressivement réduite. Les réductions seront effectuées toutes les semaines. Pour une dose d'entretien de 10 mg par jour en prednisolone ou l'équivalent en un autre glucocorticoïde, la diminution de la dose ne sera pas supérieure à 1mg par jour.
Pour des doses d'entretien en prednisolone supérieures à 10 mg par jour, on pourra utiliser des diminutions de doses plus importantes toutes les semaines.
Un certain nombre de malades peuvent ressentir une sensation de malaise durant cette période de sevrage (céphalées, nausées, douleurs articulaires ou musculaires durant toute une semaine voire même plus longtemps) en dépit du maintien ou même de l'amélioration de la fonction respiratoire. A ces malades, il sera conseillé de persévérer dans l'usage du Flixotide et dans l'abandon progressif des glucocorticoïdes per os, à moins que n'apparaissent des signes objectifs d'insuffisance surrénalienne.
Il est vivement conseillé que les malades qui ont été transférés du traitement glucocorticoïde per os au Flixotide, aient à leur disposition une réserve suffisante de glucocorticoïdes oraux et soient en possession d'une carte indiquant qu'ils peuvent avoir des besoins supplémentaires en glucocorticoïdes par voie générale durant une période de stress grave.

Mode d'administration

Flixotide et Flixotide Diskus seront exclusivement administrés par inhalation buccale.

Chez les patients utilisant le flacon pressurisé et dont la coordination pression-inhalation n'est pas bonne, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Flixotide ne convient pas au traitement de l'état de mal asthmatique.
Les patients utiliseront un bronchodilatateur à durée d'action courte et rapide pour soulager les symptômes de la crise aiguë.
Bien qu'il n'y ait pas de risque accru d'infection lors du traitement, Flixotide est contre-indiqué chez les patients souffrant de tuberculose pulmonaire active ou au repos ou encore d'infections à virus neurotropes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'augmentation des doses inhalées de bêta-2 sympathicomimétique à courte durée d'action indique une détérioration du contrôle de l'asthme, dès lors le traitement du patient doit être réévalué.

Une détérioration brusque et progressive du contrôle de l'asthme doit être un signe d'alarme, le pronostic vital pouvant être en jeu. On augmentera la posologie en corticoïdes. Chez les patients à risque, la surveillance quotidienne du débit expiratoire de pointe (peak flow meter) est conseillée.
Le propionate de fluticasone n'est pas destiné au traitement des crises d'asthme aiguës mais au traitement de routine habituel à long terme.
La fonction cortico-surrénalienne et la réserve surrénalienne restent généralement dans des limites normales lors d'un traitement au Flixotide. Cependant, quelques effets systémiques peuvent survenir chez un petit nombre d'adultes après un traitement de longue durée aux doses journalières maximales recommandées. Lors du passage d'un traitement par des corticostéroïdes administrés par voie orale ou par d'autres corticostéroïdes administrés en inhalation à un traitement par Flixotide, le risque d'insuffisance surrénalienne peut persister longtemps après ce transfert. Ce risque doit être pris en considération en cas d'événement médical ou chirurgical susceptible d'entraîner un stress, une corticothérapie appropriée pouvant dès lors être nécessaire (Voir rubrique
4.9).

Une diminution de la réponse au traitement ou une aggravation de l'état du patient doit conduire à une réévaluation médicale. Des effets systémiques peuvent apparaître lors d'un traitement avec des corticostéroïdes inhalés, particulièrement lors de l'administration de doses élevées durant de longues périodes. Le risque d'apparition de ces effets est réduit par rapport aux corticostéroïdes administrés par voie orale (Voir rubrique 4.9). Les effets systémiques possibles comprennent : syndrome de Cushing, des caractéristiques Cushingoïdes, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse et, dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir rubrique 4.8). Il est dès lors important de déterminer la dose minimale efficace permettant le maintien du contrôle optimal de l'asthme.

Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants recevant un traitement par corticostéroïdes inhalés pendant des périodes prolongées.

Après l'instauration d'un traitement par propionate de fluticasone inhalé, la corticothérapie systémique sera progressivement abandonnée et les patients seront encouragés à porter sur eux une carte indiquant qu'ils peuvent nécessiter un supplément de corticoïdes lors de moments de stress.

Le remplacement du traitement glucocorticoïde systémique par Flixotide inhalé peut parfois aggraver une diathèse allergique telle la rhinite ou l'eczéma qui avait régressé lors du traitement par voie générale.
La prudence est de rigueur lors de la substitution d'un traitement en cours par Flixotide, en particulier si l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne due à un traitement antérieur par corticostéroïdes par voie systémique. A de rares occasions, des cas d'éosinophilie (notamment syndrome de Churg Strauss) peuvent survenir chez des patients sous thérapie inhalée. Ces cas ont généralement été associés à la réduction ou à l'arrêt d'une corticothérapie.
Durant l'utilisation post-commercialisation, on a rapporté des cas d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des patients recevant du propionate de fluticasone et du ritonavir, conduisant à des effets systémiques des corticostéroïdes comprenant un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne. C'est pourquoi, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, sauf si les avantages potentiels pour le patient l'emportent sur les risques d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes (Voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de ne pas arrêter le traitement brusquement.

De très rares cas d'augmentation du taux de glucose dans le sang ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Il y aura lieu d'en tenir compte lorsque le Flixotide sera prescrit à un patient ayant une anamnèse du diabète.

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

Le risque d'une insuffisance surrénalienne doit toujours être pris en compte dans les situations d'urgence (y compris lors d'une intervention chirurgicale) ainsi que dans les situations électives susceptibles d'induire un stress en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant une période prolongée. Une corticothérapie appropriée à une situation clinique donnée doit être envisagée (voir rubrique 4.9).

L'asthme sévère pouvant engager le pronostic vital, des contrôles médicaux réguliers sont nécessaires.

Comme c'est le cas pour d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal s'accompagnant d'augmentation immédiate des sifflements respiratoires peut survenir après l'administration. Dans ce cas, il convient de traiter directement ce bronchospasme paradoxal à l'aide d'un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide. La prise de Flixotide sera immédiatement arrêtée, le patient sera examiné et un autre traitement sera instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

Troubles visuels
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.

- **Flixotide**

  Il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'aérosol doseur pour obtenir une délivrance optimale du Flixotide dans les poumons.

- **Flixotide Diskus**

Flixotide Diskus contient du lactose fabriqué à partir de lait de vache. La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou suspectée au lait de vache ou à ses constituants ou à d'autres produits laitiers, car il peut contenir des traces d'ingrédients laitiers. Les patients présentant un déficit congénital en lactase, une galactosémie ou une intolérance au glucose-galactose ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas de stricte nécessité.

- **Flixotide et Flixotide Diskus**

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

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

Dans des conditions normales, après administration par voie inhalée, on obtient de faibles taux plasmatiques de propionate de fluticasone en raison de l'important métabolisme de premier passage et de la clairance systémique élevée passant par le CYP 3A4 intestinal et hépatique. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par propionate de fluticasone sont donc peu probables.

Une étude d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains a montré que le ritonavir (un inhibiteur puissant du CYP 3A4) est capable d'augmenter fortement les taux plasmatiques de propionate de fluticasone, aboutissant à une forte diminution des concentrations sériques de cortisol. Lors de l'utilisation post-commercialisation, on a rapporté des cas d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des patients recevant du propionate de fluticasone sous forme nasale ou inhalée et du ritonavir, conduisant à des effets systémiques des corticostéroïdes comprenant un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne. C'est pourquoi, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, sauf si les avantages potentiels pour le patient l'emportent sur les risques d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

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. Certains inhibiteurs du cytochrome CYP 3A4 n'induisent qu'une augmentation négligeable (érythromycine) ou mineure (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans réductions notables des concentrations sériques de cortisol.
Dès lors, l'association doit être évitée, 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

Il existe des données limitées chez la femme enceinte.
L'administration de propionate de fluticasone en cours de grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur à tout risque éventuel pour le fœtus.

Les résultats d'une étude épidémiologique rétrospective n'ont pas mis en évidence de risque accru de malformations congénitales majeures (MCM) après une exposition au propionate de fluticasone pendant le premier trimestre de grossesse par rapport à d'autres corticostéroïdes inhalés (voir rubrique 5.1).

Les études des fonctions de reproduction effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence les effets caractéristiques des glucocorticoïdes qu'en présence d'expositions systémiques supérieures à celles observées à la dose thérapeutique recommandée par voie inhalée.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel humain n'a pas été étudié.
Quand un niveau plasmatique mesurable est obtenu chez des rats qui allaitent, suite à l'administration sous-cutanée de propionate de fluticasone, il y a évidence de la présence du propionate de fluticasone dans le lait. Cependant, après inhalation de propionate de fluticasone aux doses recommandées, le niveau plasmatique atteint chez les patients est probablement faible.
L'administration pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur à tout risque éventuel pour l'enfant.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du propionate de fluticasone sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

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

Il est peu probable que le propionate de fluticasone ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant le traitement sont candidoses de la bouche et de la gorge, pneumonie (chez les patients BPCO déjà sujets à pneumonie), raucité de la voix, et contusions. Les effets systémiques très rares (<1/10 000) mais potentiellement sérieux sont inhibition de la fonction surrénalienne, bronchospasme paradoxal, hyperglycémie, et réactions anaphylactiques. Des cas rares d'augmentation de la glycémie doivent être considérés lors de la prescription à des patients avec antécédents de diabète sucré. Tous ces évènements rapportés sont réversibles à l'arrêt du propionate de fluticasone.
Les événements indésirables sont classés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 et <1/10), peu fréquents (≥1/1 000 et <1/100), rares (≥1/10 000 et <1/1 000), très rares (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles). Certains des effets indésirables ont été observés pendant les études cliniques aux fréquences mentionnées ci-dessous. Certains autres ont néanmoins été rapportés de manière spontanée au cours de l'expérience post-marketing. Une fréquence ne peut alors être estimée sur base des données disponibles et est dès lors classifiée comme « indéterminée ».

Classe organe	**Effet(s) indésirable(s)**	**Fréquence**
Infections et Infestations	Candidose de la bouche et de la gorge [1] Candidose oesophagienne Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Très fréquent Rare Fréquent
Affections du système immunitaire	Des réactions d'hypersensibilité s'accompagnant des symptômes suivants ont été rapportées: Réactions d'hypersensibilité cutanée Œdème angioneurotique (principalement facial et oro-pharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme) et réactions anaphylactiques.	 Peu fréquent Très rare
Affections endocriniennes	Les effets systémiques possibles incluent (voir rubrique 4.4): Syndrome de Cushing, caractéristiques Cushingoïdes, dépression de la fonction surrénalienne, retard de croissance (voir rubrique 4.4), diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome.	 Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Très rare
Affections psychiatriques	 Anxiété, troubles du sommeil et modifications comportementales, y compris hyperactivité et irritabilité (principalement chez des enfants) Dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants)	Très rare Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Raucité de la voix [2] Bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4) Epistaxis	Fréquent Très rare Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Contusions	Fréquent

Description des effets indésirables sélectionnés

[1] La candidose de la bouche et de la gorge (muguet) surviennent chez certains patients. Le fait de se rincer la bouche à l'eau après avoir utilisé le Flixotide peut aider ces patients. Une candidose symptomatique peut être traitée par un traitement fongicide topique tout en poursuivant le traitement par Flixotide.
[2] Chez certains patients, le propionate de fluticasone par inhalation peut provoquer une raucité de la voix. Le fait de rincer la bouche avec de l'eau immédiatement après l'inhalation peut aider ces patients.
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:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la
Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'inhalation de doses de propionate de fluticasone supérieures aux doses approuvées pendant une courte période peut conduire à une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Habituellement aucune mesure urgente ne doit être prise étant donné que la fonction surrénalienne normale est restaurée en quelques jours.
Si des doses supérieures à celles approuvées sont administrées pendant des périodes prolongées, une suppression corticosurrénalienne significative est possible.
De très rares cas de crises surrénaliennes aiguës ont été rapportés chez des enfants exposés à des doses supérieures à celles approuvées (atteignant d'ordinaire 1000 microgrammes par jour ou plus) pendant des périodes prolongées (plusieurs mois ou années). Celles-ci se caractérisaient par des épisodes d'hypoglycémie et peuvent donner lieu à une diminution de l'état de conscience et/ou à des convulsions.
Les situations pouvant potentiellement déclencher une crise surrénalienne aiguë comprennent l'exposition à un traumatisme, à un stress chirurgical, une infection ou une réduction brutale de la dose.
Les patients recevant des doses plus élevées que celles approuvées devront être suivis de près et la dose devra être diminuée progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : corticostéroïdes à inhaler, code ATC : R03BA05

Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde de synthèse qui, administré en inhalation, exerce une puissante action anti-inflammatoire au niveau des poumons.
Il prévient les symptômes et les exacerbations de l'asthme.
Des études cliniques ont démontré que l'usage régulier du propionate de fluticasone en inhalation réduit significativement les symptômes de la bronchopneumopathie obstructive, la fréquence et la sévérité des exacerbations et la nécessité d'un traitement supplémentaire par corticostéroïdes oraux. Il améliore la fonction pulmonaire, indépendamment de l'âge ou du sexe du patient, de sa fonction pulmonaire de base, de son tabagisme ou de son atopie. Il en résulte une réduction du déclin de l'état de santé du patient et une amélioration significative de sa qualité de vie.

Comme observé avec les autres corticoïdes, l'effet anti-inflammatoire se développe progressivement. Un délai de 4 à 7 jours est nécessaire pour pouvoir en juger les effets. Toutefois, chez les patients n'ayant jamais été traités par corticostéroïdes en inhalation un effet thérapeutique a été observé après 24 heures.

Le propionate de fluticasone ne constitue pas le traitement symptomatique de la crise.

L'effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ne se manifeste qu'après administration de doses très élevées. Le propionate de fluticasone en inhalation permet d'égaler l'efficacité des corticoïdes systémiques tout en apportant une sécurité d'utilisation nettement supérieure aux formes orales. De plus, chez les patients transférés d'autres corticoïdes inhalés vers la fluticasone, on observe une récupération de la fonction cortico-surrénalienne.
Chez les enfants traités avec des doses recommandées aucun retard de croissance n'a été observé.

Flixotide Diskus ne renferme pas de gaz propulseurs fluorocarbonés. Dans cette présentation, la libération de la dose est actionnée par simple inspiration et est efficace même pour de faibles débits respiratoires. Flixotide Diskus est recommandé chez les patients qui souffrent de problèmes de coordination de libération de la dose et d'inhalation avec les flacons pressurisés. Dans cette présentation Diskus, la dose est contenue dans des alvéoles individuelles et libérée au moment de l'inhalation, ce qui assure l'administration de doses régulières d'un principe actif stable, non altéré par l'humidité.

Etude clinique menée avec le Seretide (association de salmétérol et de propionate de fluticasone) dans la BPCO :

L'étude TORCH est une étude de 3 ans, qui a évalué l'effet d'un traitement par Seretide Diskus 50/500 microgrammes administré 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 microgrammes administré 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 microgrammes administré 2 fois par jour ou par placebo sur la mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO, avec un VEMS de départ (avant bronchodilatateur) <60% des valeurs normales prédites ont été randomisés pour recevoir un traitement en double-aveugle. Au cours de l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser leur traitement habituel pour la BPCO, à l'exception d'autres corticoïdes en inhalation, de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticoïdes systémiques à long terme. L'état de survie à 3 ans a été vérifié pour tous les patients, indépendamment de l'abandon ou non du médicament à l'essai. Le critère d'évaluation principal était la réduction de la mortalité toutes causes confondues à 3 ans sous Seretide versus placebo.

	Placebo N = 1 524	**Salmétérol 50 N = 1 521**	**FP 500 N = 1 534**	**Seretide 50/500 N = 1 533**
Mortalité toutes causes confondues à 3 ans				
Nombre de décès (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risque relatif exprimé en HR vs Placebo (IC) valeur p	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06) 0,180	1,060 (0,89 ; 1,27) 0,525	0,825 (0,68 ; 1,00) 0,052[1]
Risque relatif exprimé en HR Seretide 50/500 vs composants (IC) valeur p	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ; 0,93) 0,007	N/A

1. Valeur p non-significative après ajustement pour 2 analyses intermédiaires sur la comparaison du critère d'efficacité principal à partir d'un test du log-rang stratifié en fonction de la situation tabagique.

Une tendance vers une meilleure survie a été observée chez les personnes traitées avec le Seretide comparé au placebo sur une période de 3 ans, celle-ci n'atteint cependant pas le niveau statistiquement significatif du p≤0,05.

Le pourcentage de patients qui sont décédés durant les 3 ans de causes liées à la BPCO était de 6,0% pour le placebo, de 6,1% pour le salmétérol, de 6,9% pour le FP et de 4,7% pour le Seretide.

La quantité moyenne d'exacerbations modérées à sévères par année était significativement réduite avec le Seretide, comparée au salmétérol, au propionate de fluticasone et au placebo. (taux moyen de 0,85 dans le groupe Seretide, comparé à 0,97 dans le groupe salmétérol, à 0,93 dans le groupe propionate de fluticasone et à 1,13 dans le groupe placebo)
Ce qui se traduit par une réduction des taux d'exacerbations modérées à sévères de 25 % avec le Seretide (IC à 95 % : 19% à 31%, p<0,001) par rapport au placebo, de 12 % par rapport au salmétérol (IC à 95% : 5% à 19%, p=0,002) et de 9% par rapport au propionate de fluticasone (IC à 95% : 1% à 16%, p=0,024). Le salmétérol et le propionate de fluticasone ont diminué significativement les taux d'exacerbation par rapport au placebo, respectivement de 15% (IC à 95% : 7% à 22%, p<0,001) et de 18% (IC à 95% : 11% à 24%, p<0,001).
La qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire respiratoire de Saint Georges (SGRQ) était améliorée par tous les traitements actifs, par rapport au placebo. L'amélioration moyenne, sur 3 ans était de -3,1 unités pour Seretide par rapport au placebo (IC à 95% : -4,1 à -2,1; p<0,001) contre -2,2 unités pour le salmétérol (p<0,001) et contre -1,2 unités pour le FP (p=0,017). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement significative.

On estime que la probabilité à 3 ans de développer une pneumonie en tant qu'évènement indésirable est de 12,3 % pour le placebo, de 13,3 % pour le salmétérol, de 18,3 % pour le propionate de fluticasone et de 19,6 % pour le Seretide (risque relatif exprimé en Hazard Ratio (HR) pour Seretide versus placebo : 1,64 ; IC à 95% : 1,33 à 2,01 ; p<0,001). Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité liée à la pneumonie. En ce qui concerne les cas de décès sous traitement que l'on a jugés être dus principalement à la pneumonie, il y en a eu 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour le Seretide. Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du risque de fractures osseuses (5,1% pour le placebo ; 5,1% pour le salmétérol ; 5,4% pour le propionate de fluticasone et 6,3% pour le Seretide ; risque relatif exprimé en Hazard Ratio (HR) pour le Seretide versus placebo: 1,22 ; IC à 95% : 0,87 à 1,72 ; p = 0,248).

Médicaments contenant du propionate de fluticasone dans l'asthme en cours de grossesse
Une étude de cohorte épidémiologique rétrospective observationnelle, utilisant les dossiers médicaux électroniques du Royaume-Uni, a été réalisée en vue d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures (MCM) après une exposition en cours de premier trimestre au propionate de fluticasone (FP) seul ou à l'association salmétérol-FP par voie inhalée, par rapport à un corticostéroïde à inhaler (ICS) ne contenant pas de FP. Cette étude n'a pas inclus de placebo en guise de comparateur.
Dans la cohorte 'asthme' composée de 5 362 grossesses exposées à un ICS durant le premier trimestre, 131 MCM diagnostiquées ont été identifiées ; 1 612 (30 %) avaient été exposées au FP ou à l'association salmétérol-FP, et 42 MCM diagnostiquées ont été identifiées parmi celles-ci. Le rapport de cotes (*odds ratio*) ajusté pour les MCM diagnostiquées à 1 an était de 1,1 (IC à 95 % : 0,5 – 2,3) pour les femmes souffrant d'asthme modéré exposées à un ICS contenant du FP vs sans FP, et de 1,2 (IC à 95 % : 0,7 – 2,0) pour les femmes souffrant d'asthme considérable à sévère. Aucune différence n'a été identifiée au niveau du risque de MCM après une exposition au cours du premier trimestre au FP seul par rapport à l'association salmétérol-FP. Les risques absolus de MCM sur l'ensemble des strates de sévérité de l'asthme cumulées variaient de 2,0 à 2,9 pour 100 grossesses exposées au FP, ce qui est comparable aux résultats obtenus dans une étude de 15 840 grossesses non exposées à un traitement de l'asthme dans la base de données General Practice Research Database (2,8 MCM pour 100 grossesses).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La clairance plasmatique mesurée après administration I.V. est élevée (900 ml/min) et la clairance rénale est quasi nulle (0,11 ml/min) indiquant une extraction hépatique intense.
La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures.
Le volume de distribution est de ± 250 litres.
La biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone chez des volontaires sains varie entre 5 et 11% de la dose nominale, en fonction du type de distributeur utilisé.
La biodisponibilité par voie orale est virtuellement nulle en raison d'une absorption limitée associée à une métabolisation rapide et intense au niveau du foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats chez les animaux sont typiques des corticostéroïdes puissants et observés uniquement à des doses excédant celles proposés pour usage thérapeutique.

Le propionate de fluticasone est dépourvu d'activité mutagène tant *in vitro* qu'*in vivo* et n'a pas présenté de potentiel tumorigène chez le rongeur.

Aucune preuve d'altération de la fertilité n'a été observée dans les études de reproduction menées chez des rats mâles et femelles à des doses sous-cutanées allant jusque 50 microgrammes/kg.

Des études de développement embryo-fœtal après administration sous-cutanée chez l'animal ont montré des résultats typiques des corticostéroïdes puissants dont fente palatine et retard de croissance intra-utérine et ce, à des expositions systémiques relativement élevées par rapport à la dose recommandée par inhalation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flixotide - Suspension pour inhalation en flacon pressurisé
Norflurane (HFA-134a)

Flixotide Diskus - Poudre pour inhalation en récipient unidose
Lactose monohydraté (pouvant contenir des protéines de lait).

6.2 Incompatibilités

Pas de données.

6.3 Durée de conservation

Flixotide: 2 ans
Flixotide Diskus 100 microgrammes/dose : 24 mois
Flixotide Diskus 250 et 500 microgrammes/dose: 36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Flixotide
Remettre le capuchon en place sur l'embout buccal, en poussant fermement jusqu'au déclic.
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri des rayons du soleil et du gel.
Récipient pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C, ne pas le percer, le casser ni le brûler, même lorsqu'il est apparemment vide.

Flixotide Diskus
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Flixotide Diskus est contenu dans une pochette en laminé d'aluminium assurant une protection contre l'humidité. La pochette ne doit être ouverte que lors de la première utilisation du produit. Une fois ouverte, la pochette doit être éliminée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flixotide
La suspension est contenue dans un flacon pressurisé en aluminium scellé à l'aide d'une valve doseuse. Le flacon est inséré dans un applicateur en plastique muni d'un embout buccal de pulvérisation protégé par un capuchon.
Flixotide 50 microgrammes/dose : un flacon pressurisé permet 120 inhalations buccales
Flixotide 250 microgrammes/dose : un flacon pressurisé permet 60 ou 120 inhalations buccales.

Flixotide Diskus:
La poudre pour inhalation est contenue dans une plaquette constituée d'une base en PVC/Alu/polyamide et d'une feuille laminée détachable en alu/PET/papier. La plaquette est enfermée dans un appareil moulé en matière plastique (= Diskus).
Chaque Diskus contient 28 ou 60 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour l'utilisation du flacon pressurisé:

1. Enlever le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression sur les côtés.
2. Vérifiez l'intérieur et l'extérieur du flacon pressurisé y compris l'embout buccal, afin de vous assurer qu'il ne soit pas encombré par des objets détachés.
3. Bien agiter le flacon pressurisé afin de vous assurer qu'il ne soit pas bloqué par la présence d'éventuels objets encombrants et pour que le contenu du flacon pressurisé soit correctement mélangé.
4. Après utilisation, replacez toujours le capuchon sur l'embout buccal et appuyez fermement sur le capuchon jusqu'au déclic.

Pour plus d'information, veuillez consulter la notice pour le public pour les instructions pour l'utilisation de Flixotide et Flixotide Diskus.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Flixotide 50 microgrammes/dose BE164446; LU: 2007099439 - NN 0275632
- Flixotide 250 microgrammes/dose BE164464; LU: 2007099440 - NN 0257021 (60 doses), 0257035 (120 doses)
- Flixotide Diskus 100 microgrammes/dose BE198746; LU: 2007099445 - NN 0679731 (28 doses), 0216811 (60 doses)
- Flixotide Diskus 250 microgrammes/dose BE198755; LU: 2007099446 - NN 0679745 (28 doses), 0216824 (60 doses)
- Flixotide Diskus 500 microgrammes/dose BE198764; LU: 2007099447 - NN 0679759 (28 doses), 0216838 (60 doses)

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

Date de première autorisation :

Flixotide 50 et 250 microgrammes/dose	2/12/1993
Flixotide Diskus 100, 250, 500 microgrammes/dose	21/12/1998

Date de renouvellement de l'autorisation pour toutes les formes pharmaceutiques de Flixotide: 13/08/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2024