SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du produit et Notice

Consuter →

[Pr]ADVAIR DISKUS

propionate de fluticasone et salmétérol en poudre pour inhalation, USP

[Pr]ADVAIR DISKUS *100*
100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate)

[Pr]ADVAIR DISKUS *250*
250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate)

[Pr]ADVAIR DISKUS *500*
500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate)

[Pr]ADVAIR

propionate de fluticasone et salmétérol en suspension pressurisée pour inhalation, BP

[Pr]ADVAIR *125*
125 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate)

[Pr]ADVAIR *250*
250 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate)

Corticostéroïde et bronchodilatateur pour inhalation orale

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

Date de révision :
17 juin 2020

Numéro de contrôle : 237271

©2020 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.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 30
SURDOSAGE 32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 36
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 36
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 37

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 38

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 38
ESSAIS CLINIQUES 40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 51
TOXICOLOGIE 54
RÉFÉRENCES 59

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 61

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 71

PrADVAIR DISKUS

propionate de fluticasone et salmétérol en poudre pour inhalation, USP

PrADVAIR

propionate de fluticasone et salmétérol en suspension pressurisée pour inhalation, BP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Poudre pour inhalation/ 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone/ 50 µg de salmétérol/coque	Lactose et protéines du lait
Inhalation orale	Suspension pressurisée pour inhalation/ 125 ou 250 µg de propionate de fluticasone/ 25 µg de salmétérol/vaporisation dosée	1,1,1,2-tétrafluoroéthane (HFA-134a)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Asthme

ADVAIR et ADVAIR DISKUS (propionate de fluticasone et salmétérol), une association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) et d'un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action (BALA), sont indiqués pour le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

ADVAIR et ADVAIR DISKUS doivent être prescrits aux patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé de manière satisfaisante par un médicament de prévention au long cours, comme un CSI, ou dont la gravité de la maladie justifie clairement un traitement par un CSI et un BALA.

ADVAIR et ADVAIR DISKUS **ne sont pas** indiqués chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par l'administration occasionnelle d'un β_2-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action, ni chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par une corticothérapie en inhalation et l'administration occasionnelle d'un β_2-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action.

ADVAIR et ADVAIR DISKUS **ne doivent pas** être utilisés comme médicament de secours. Pour le soulagement des symptômes d'asthme aigus, on doit recourir à un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (comme le salbutamol).

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

ADVAIR DISKUS 250 et ADVAIR DISKUS 500 sont indiqués pour :

- le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris l'emphysème et la bronchite chronique, lorsque l'utilisation d'une association médicamenteuse est jugée appropriée.

ADVAIR DISKUS **ne doit pas** être utilisé comme médicament de secours.

Les médecins doivent réévaluer l'état de leurs patients quelques mois après le début du traitement par ADVAIR DISKUS et interrompre celui-ci en l'absence d'amélioration sur le plan des symptômes.

Gériatrie :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Pédiatrie (< 4 ans) :
À l'heure actuelle, on ne dispose pas d'assez de données cliniques pour recommander l'emploi d'ADVAIR DISKUS chez les enfants de moins de 4 ans ni celui d'ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients aux prises avec des réactions allergiques au lactose (qui renferme des protéines du lait) ou au lait à médiation par les IgE (utilisateurs d'ADVAIR DISKUS seulement).
- Les patients souffrant de tachyarythmie.
- Les patients atteints d'une infection des voies respiratoires non traitée de nature fongique, bactérienne ou tuberculeuse.
- Le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres crises d'asthme aiguës.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Événements graves liés à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès
L'emploi de BALA en monothérapie (en l'absence d'un CSI) chez des patients atteints d'asthme est associé à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir Essai SMART [*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*]). Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent également à penser que les BALA employés en monothérapie accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de la classe des BALA, utilisés en monothérapie.

Lorsque les BALA sont employés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI, les données d'essais cliniques d'envergure ne révèlent pas de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) comparativement au CSI employé seul (voir Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action).

Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action
Quatre (4) importants essais cliniques sur l'innocuité d'une durée de 26 semaines ont été menés à double insu avec répartition aléatoire et contrôle par agent actif afin d'évaluer le risque d'événements graves liés à l'asthme lorsque les BALA étaient utilisés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI et lorsque les CSI étaient employés seuls chez des sujets atteints d'asthme. Trois (3) essais ont réuni des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus : 1 essai a comparé l'association budésonide-formotérol avec le budésonide, 1 essai a comparé l'association propionate de fluticasone-salmétérol avec le propionate de fluticasone (voir la section ESSAIS CLINIQUES), et 1 essai a comparé l'association furoate de mométasone-formotérol avec le furoate de mométasone. Quant au quatrième essai, qui regroupait des enfants âgés de 4 à 11 ans, il a comparé l'association propionate de fluticasone-salmétérol avec le propionate de fluticasone (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité pour ces 4 essais était les événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Les 3 essais menés chez des adultes et des adolescents ont été conçus pour exclure une hausse (de 2,0 fois) du risque relatif avec l'association CSI-BALA comparativement avec le CSI tandis que l'essai mené chez les enfants a été conçu pour exclure une hausse (de 2,7 fois) de ce risque relatif. Chaque essai pris séparément a atteint son objectif préétabli et a démontré la non-infériorité de l'association CSI-BALA par rapport au CSI employé seul. Une méta-analyse des 3 essais menés chez des adultes et des adolescents n'a pas

révélé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association à dose fixe CSI-BALA comparativement avec le CSI employé seul (Tableau 1). Ces essais n'étaient pas conçus pour écarter tous risques confondus d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI-BALA comparativement au CSI.

Tableau 1 Méta-analyse des événements graves liés à l'asthme chez des sujets atteints d'asthme âgés de 12 ans ou plus

	Association CSI-BALA (n = 17 537)[a]	**CSI (n = 17 552)[a]**	**Association CSI-BALA vs CSI Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)[b]**
Événement grave lié à l'asthme[c]	116	105	1,10 (de 0,85 à 1,44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation (endotrachéale) liée à l'asthme	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour ≥ 24 heures)	115	105	

CSI = corticostéroïde en inhalation; BALA = bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action

[a] Sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire qui avaient pris au moins 1 dose du médicament à l'étude. Traitement prévu utilisé pour les besoins de l'analyse.

[b] Estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement avec les risques instantanés initiaux stratifiés pour chacun des 3 essais.

[c] Nombre de sujets ayant manifesté un événement dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date à laquelle le médicament à l'étude a été pris, selon l'éventualité la plus tardive. Les sujets pouvaient avoir eu un événement ou plus, mais seul le premier événement a été retenu pour les besoins de l'analyse. Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

L'essai sur l'innocuité mené chez les enfants regroupait 6 208 sujets âgés de 4 à 11 ans qui avaient reçu une association CSI-BALA (propionate de fluticasone-salmétérol en poudre pour inhalation) ou un CSI (propionate de fluticasone en poudre pour inhalation). Dans cet essai, 27/3 107 (0,9 %) sujets répartis au hasard pour recevoir l'association CSI-BALA et 21/3 101 (0,7 %) sujets répartis au hasard pour recevoir le CSI ont manifesté un événement grave lié à l'asthme. On n'a fait état d'aucun décès ni d'aucune intubation liés à l'asthme. On n'a pas observé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI-BALA comparativement avec le CSI selon la marge de risque prédéterminée (2,7), avec un rapport des risques instantanés estimé de 1,29 (IC à 95 % : de 0,73 à 2,27) pour le temps écoulé avant le premier événement.

Essai SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*)

Les données d'une étude d'une durée de 28 semaines contrôlée par placebo et menée aux États-Unis afin de comparer l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, tous deux pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, ont révélé que les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les sujets qui avaient utilisé le salmétérol (13/13 176 chez les sujets traités par le salmétérol comparativement à 3/13 179 chez ceux traités par le

placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : de 1,25 à 15,34]). L'emploi de CSI en traitement de fond n'était pas requis dans le cadre de l'essai SMART. Le risque accru de décès lié à l'asthme est considéré comme un effet de la classe des BALA utilisés en monothérapie.

Ne pas utiliser comme traitement de secours

ADVAIR et ADVAIR DISKUS ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes aigus de l'asthme ou de la MPOC. Il est essentiel d'en informer le patient et de lui prescrire un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (comme le salbutamol) pour le soulagement des symptômes aigus de l'asthme ou de la MPOC. On doit bien indiquer au patient qu'il ne doit utiliser les $ß_2$-agonistes en inhalation à action rapide et à courte durée d'action que pour le soulagement symptomatique de l'asthme ou de la MPOC lorsqu'il prend ADVAIR ou ADVAIR DISKUS.

On doit aviser les patients asthmatiques qui utilisent quotidiennement (par exemple, quatre fois par jour) un $ß_2$-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action d'interrompre l'usage régulier de ce médicament lorsqu'ils amorcent un traitement par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS. Ils ne devront désormais recourir à cet agent que pour le soulagement des symptômes d'asthme ou de MPOC aigus se manifestant pendant le traitement par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS.

Emploi excessif et emploi avec d'autres médicaments renfermant un BALA
ADVAIR et ADVAIR DISKUS ne doivent pas être utilisés à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un BALA, pour éviter tout risque de surdosage. Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation. Les patients qui prennent ADVAIR ou ADVAIR DISKUS ne doivent, sous aucun prétexte, utiliser un autre médicament renfermant un BALA (p. ex., fumarate de formotérol, indacatérol, olodatérol, vilantérol).

Interruption du traitement
On ne doit pas interrompre soudainement une corticothérapie en inhalation chez les patients asthmatiques en raison du risque d'exacerbation. Chez ces patients, la posologie doit être réduite graduellement sous surveillance médicale. Chez les patients atteints de MPOC, l'arrêt du traitement doit être supervisé par un médecin, car une décompensation symptomatique peut survenir.

Effets cardiovasculaires
On a signalé des effets indésirables qui étaient prévisibles sur le plan pharmacologique après la prise de β_2-agonistes, notamment des palpitations. En général, ces effets sont passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). De faibles augmentations de l'intervalle QTc ont été relevées lors de l'administration de doses thérapeutiques de salmétérol. Tous les agents

sympathomimétiques peuvent, à l'occasion, entraîner des effets cardiovasculaires, comme l'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, particulièrement s'ils sont administrés à des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

L'administration de doses élevées de salmétérol par voie orale ou en inhalation (de 12 à 20 fois la dose recommandée) a été associée à une augmentation cliniquement significative de l'intervalle QTc, situation susceptible de provoquer une arythmie ventriculaire. Des décès ont été signalés à la suite d'un usage abusif d'aérosols renfermant des amines sympathomimétiques; la cause exacte de ces décès est obscure. Plusieurs cas d'arrêt cardiaque ont été signalés.

Chez certains patients, les bêta$_2$-agonistes, quels qu'ils soient, peuvent avoir un effet cardiaque significatif sur le plan clinique. Comme avec d'autres bronchodilatateurs agonistes des récepteurs β-adrénergiques, des modifications cliniquement significatives des tensions artérielles systolique et/ou diastolique, de la fréquence du pouls et de l'électrocardiogramme ont été observées peu fréquemment chez des patients qui ont participé aux études cliniques contrôlées sur le salmétérol.

L'association de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol, comme tous les produits contenant des amines sympathomimétiques, doit être administrée avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, plus particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension, ou encore de troubles convulsifs ou de thyréotoxicose et chez ceux qui répondent de façon inhabituelle aux amines sympathomimétiques.

L'apparition d'effets sur l'appareil cardiovasculaire peut commander l'arrêt du traitement.

Effets sur le système nerveux central

On a signalé des effets sur le système nerveux central après la prise de β_2-agonistes, notamment des tremblements et des céphalées. En général, ces effets sont passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

D'autres effets des β_2-agonistes sur le système nerveux central, tels que des troubles réactionnels, l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité, des troubles du sommeil, la syncope, le vertige ou des étourdissements, peuvent se manifester après l'administration d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS.

Oreilles/nez/gorge
Des symptômes de spasmes laryngés, d'irritation ou d'enflure, ayant entraîné des bruits stridoreux et des étouffements, ont été signalés rarement chez des patients prenant le salmétérol.

Voir aussi la section Immunitaire, Candidose.

Endocrinien/métabolisme

Remplacement des corticostéroïdes à action systémique par des corticostéroïdes en inhalation
La prudence s'impose lorsqu'on passe d'une corticothérapie à action systémique à une corticothérapie en inhalation, car des décès dus à l'insuffisance surrénalienne se sont produits chez des patients asthmatiques pendant ou après le passage d'un traitement à l'autre. Chez les patients traités à l'aide de corticostéroïdes par voie orale, on doit d'abord ajouter le corticostéroïde en inhalation au corticostéroïde peroral existant, puis retirer ce dernier graduellement.

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

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

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

Effets systémiques

La prise de tout corticostéroïde en inhalation peut entraîner des effets systémiques, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à fortes doses pendant de longues périodes; ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux. Parmi les effets systémiques possibles, notons le syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde ainsi qu'une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), la formation de cataracte, le glaucome et la choriorétinopathie séreuse centrale. Il importe donc d'ajuster la posologie du corticostéroïde en inhalation à la plus faible dose permettant de conserver une maîtrise efficace de l'asthme (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

Effets sur la croissance

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

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

Métabolisme osseux

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

Les effets sur la DMO d'un traitement par ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, par le propionate de fluticasone à 500 µg, par le salmétérol à 50 µg ou par un placebo ont été évalués chez un sous-groupe de 658 patients atteints de MPOC (hommes et femmes de 40 à 80 ans) participant à une étude d'une durée de 3 ans (SCO30003). Les évaluations de la DMO ont été effectuées au début de l'étude, puis aux semaines 48, 108 et 158. Les chercheurs n'ont pas noté de différence significative entre les groupes de traitement après 3 ans. Ils ont mesuré une légère baisse de la DMO de la hanche dans tous les groupes de traitement (ADVAIR DISKUS : -3,2 %, propionate de fluticasone : -2,9 %, salmétérol : -1,7 %, placebo : -3,1 %). Le risque de fracture a été estimé pour l'ensemble des patients

atteints de MPOC prenant part à l'étude SCO30003 (*n* = 6 184). On n'a observé à cet égard aucun écart significatif entre les groupes de traitement. La probabilité de survenue d'une fracture sur 3 ans était de 6,3 % dans le groupe ADVAIR DISKUS, de 5,4 % dans le groupe propionate de fluticasone, de 5,1 % dans le groupe salmétérol et de 5,1 % dans le groupe placebo.

L'ostéoporose et les fractures constituent les complications les plus importantes d'un traitement prolongé à l'aide de corticostéroïdes administrés par voie orale ou parentérale. La corticothérapie en inhalation peut également produire une perte de la masse osseuse liée à la dose, mais le risque à cet égard est beaucoup moindre qu'avec les corticostéroïdes oraux. Il peut en outre être réduit par un ajustement de la dose quotidienne du corticostéroïde en inhalation à la dose minimale requise pour obtenir une maîtrise optimale des symptômes respiratoires. On ne sait pas encore si la prise de doses importantes de corticostéroïdes en inhalation avant l'âge de 30 ans peut affecter la densité osseuse maximale atteinte pendant la jeunesse. On sait cependant que la non-obtention de la densité osseuse maximale chez les jeunes sujets peut accroître le risque de fracture ostéoporotique lorsque ceux-ci atteindront 60 ans et plus.

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

Les résultats d'une étude évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse chez des sujets en santé ont révélé que l'emploi concomitant de kétoconazole systémique (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} [CYP3A4]) augmente l'exposition de certains sujets au salmétérol. Cette exposition plasmatique accrue au salmétérol peut mener à la prolongation de l'intervalle QTc. En raison du risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, il n'est pas recommandé d'employer concurremment le salmétérol et le kétoconazole (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On doit aussi faire preuve de prudence lorsque d'autres inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés en association avec le salmétérol (p. ex., ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir, télithromycine et produits contenant du cobicistat).

Effets sur le métabolisme

On a signalé que le salbutamol, agoniste des récepteurs β_2-adrénergiques apparenté, aggravait le diabète sucré et l'acidocétose lorsqu'il était administré par voie intraveineuse. L'administration d'agonistes des récepteurs β_2-adrénergiques peut entraîner une réduction des taux sériques de potassium, possiblement par le biais d'un mécanisme de dérivation intracellulaire, situation susceptible d'augmenter le risque

d'arythmie. Cet effet est habituellement observé à des doses thérapeutiques plus élevées; la réduction est généralement passagère, ne nécessitant pas l'administration d'un supplément. Par conséquent, l'association de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés à de faibles concentrations sériques de potassium.

Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité d'une atteinte à la réponse surrénalienne dans les situations urgentes ou non urgentes susceptibles de produire un stress; un traitement approprié par un corticostéroïde doit alors être envisagé.

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

Comme les autres agents ß-adrénergiques, le salmétérol peut provoquer des changements métaboliques réversibles (par exemple, hyperglycémie, hypokaliémie). Des cas peu fréquents d'hyperglycémie ayant été signalés, cette donnée devrait être prise en compte par le médecin qui prescrit ADVAIR aux patients ayant des antécédents de diabète sucré.

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

Hématologique

Troubles éosinophiliques
Il est arrivé, quoique rarement, que des patients recevant du propionate de fluticasone en inhalation souffrent de troubles éosinophiliques systémiques, dont certains présentant les signes cliniques d'une angéite compatible avec la granulomatose éosinophile avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss), une affection souvent traitée à l'aide de corticostéroïdes à action systémique. Ces effets sont habituellement, mais pas toujours, associés à la réduction de la dose ou à l'arrêt de la corticothérapie par voie orale suivant l'instauration d'un traitement par le propionate de fluticasone. Dans le même tableau clinique, on a rapporté des cas de troubles éosinophiliques graves associés à d'autres corticostéroïdes en inhalation. Les médecins doivent être vigilants en cas d'éosinophilie, d'éruption liée à l'angéite, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques ou de neuropathie se produisant chez leurs patients. On n'a pas établi de rapport de causalité entre le propionate de fluticasone et ces affections sous-jacentes.

Hépatique/biliaire/pancréatique
L'effet des corticostéroïdes est plus marqué en présence de cirrhose.

Hypersensibilité
Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration de salmétérol, comme le démontrent les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée et de bronchospasme et les très rares cas de réactions anaphylactiques ou de choc anaphylactique qui ont été signalés.

Immunitaire

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

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

Ophtalmologique
Des cas de glaucome, de hausse de la pression intraoculaire et de cataractes consécutifs à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes en inhalation ont été signalés. L'administration à long terme de corticostéroïdes en inhalation pourrait entraîner la choriorétinopathie séreuse centrale. Chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS, on doit aussi envisager de surveiller les effets sur les yeux (cataracte, glaucome et choriorétinopathie séreuse centrale).

Le glaucome est un trouble rarement signalé, mais les corticostéroïdes en inhalation peuvent l'exacerber. Aussi est-il prudent de mesurer la pression intra-oculaire avant l'instauration du traitement et de la surveiller tout au long de celui-ci chez les sujets qui souffrent de glaucome établi et qui doivent recevoir un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation. Chez les sujets qui ne souffrent pas de glaucome, mais qui présentent un risque d'hypertension intra-oculaire (les personnes âgées, par exemple), on doit mesurer la pression intra-oculaire à intervalles appropriés.

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

Les effets d'un traitement par ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, par le propionate de fluticasone à 500 µg, par le salmétérol à 50 µg ou par un placebo sur la survenue de cataractes ou d'un glaucome ont été évalués chez un sous-groupe de 658 patients atteints de MPOC participant à une étude d'une durée de 3 ans (SCO30003). Les examens ophtalmologiques ont été effectués au début de l'étude, puis aux semaines 48, 108 et 158. Le nombre de cas de cataractes et de glaucome au début de l'étude était similaire dans les différents groupes de traitement (de 61 à 71 % et de 5 à 8 %, respectivement). De nouveaux cas de cataractes ont été diagnostiqués dans tous les groupes (26 % dans le groupe ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, 17 % dans le groupe propionate de fluticasone, 15 % dans le groupe salmétérol et 21 % dans le groupe placebo). Quelques nouveaux cas de glaucome ont été diagnostiqués (2 % dans le groupe ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, 5 % dans le groupe propionate de fluticasone, aucun dans le groupe salmétérol et 2 % dans le groupe placebo). On n'a pas noté de différence significative entre les groupes de traitement quant à la survenue d'un glaucome ou de cataractes.

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal
Comme avec tout autre traitement par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal, caractérisé par un accroissement immédiat de la respiration sifflante après l'administration d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS. On doit traiter cette affection immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (comme le salbutamol) pour soulager les symptômes d'asthme soudains. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instituer un autre traitement.

Pneumonie (patients atteints de MPOC)
Dans une étude d'une durée de 3 ans réalisée chez 6 184 patients souffrant de MPOC (SCO30003), on a relevé un nombre plus élevé de cas de pneumonie signalée comme effet indésirable chez les patients recevant ADVAIR DISKUS à 500/50 µg que chez ceux recevant le placebo (16 % dans le groupe ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, 14 % dans le groupe propionate de fluticasone à 500 µg, 11 % dans le groupe salmétérol à 50 µg et 9 % dans le groupe placebo). Les médecins doivent donc rester à l'affût de la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de MPOC, étant donné que la pneumonie et les exacerbations de la MPOC présentent souvent un tableau clinique similaire (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES, MPOC).

Chez les patients atteints de MPOC, il importe de traiter immédiatement les infections respiratoires même si elles sont bénignes, car ces patients peuvent être plus vulnérables aux infections pulmonaires dommageables que les personnes en santé. Il convient donc de les aviser de communiquer sans tarder avec leur médecin s'ils soupçonnent avoir contracté une infection.

Les médecins doivent recommander à leurs patients atteints de MPOC de se faire vacciner chaque année contre la grippe.

Populations particulières

Usage chez les femmes

Fertilité
On ne dispose pas de données sur les effets du médicament sur la fertilité chez l'humain (voir TOXICOLOGIE, Reproduction).

Femmes enceintes
Il n'existe pas d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur l'emploi d'ADVAIR et d'ADVAIR DISKUS chez la femme enceinte, et l'innocuité d'ADVAIR et d'ADVAIR DISKUS durant la grossesse n'a pas été bien établie. ADVAIR et ADVAIR DISKUS ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

On dispose de données limitées issues d'une étude épidémiologique d'observation portant sur l'emploi d'ADVAIR et d'ADVAIR DISKUS chez les femmes enceintes.

Les résultats d'une étude épidémiologique rétrospective fondée sur la base de données de recherche sur la pratique générale du Royaume-Uni (GPRD) n'ont pas révélé un risque accru de malformations congénitales d'importance après l'exposition au propionate de fluticasone pendant le premier trimestre de grossesse comparativement à d'autres corticostéroïdes en inhalation (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Au cours d'études chez l'animal, des effets typiques des ß-agonistes sont survenus chez le fœtus à des doses considérablement supérieures aux doses thérapeutiques. L'utilisation répandue d'autres β-agonistes n'a fourni aucune preuve que les effets observés chez les animaux sont pertinents chez les humains.

Comme d'autres glucocorticostéroïdes, le propionate de fluticasone est tératogène pour les rongeurs. Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants ne sont observés qu'à des doses procurant une exposition systémique élevée; l'administration par inhalation assure une exposition systémique minime. La pertinence de ces données chez les humains n'a pas encore été établie, car on n'a pas effectué d'essais cliniques contrôlés adéquats pour évaluer le risque fœtal chez l'humain. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes durant la grossesse doivent faire

l'objet d'un suivi attentif pour que soit décelé tout signe éventuel d'insuffisance surrénalienne.

Travail et accouchement
Il n'existe aucune étude bien contrôlée chez l'humain portant sur les effets du salmétérol sur le travail avant terme ou à terme. En raison de l'interférence que peuvent exercer les β-agonistes sur la contractilité utérine, l'emploi d'ADVAIR et d'ADVAIR DISKUS pendant le travail devrait être limité aux femmes pour qui l'utilité thérapeutique l'emporte nettement sur les risques.

Femmes qui allaitent
Comme les concentrations plasmatiques de salmétérol obtenues après l'inhalation de doses thérapeutiques sont très faibles (de 85 à 200 pg/mL) chez l'humain, les concentrations dans le lait maternel devraient également être faibles. Les études effectuées au cours de la lactation chez l'animal indiquent que le salmétérol est susceptible de passer dans le lait, mais à de très faibles concentrations.

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

Comme on ne dispose d'aucune donnée clinique chez l'humain sur l'usage d'ADVAIR et d'ADVAIR DISKUS au cours de l'allaitement, le médecin devra déterminer s'il y a lieu de mettre fin soit à l'allaitement, soit au traitement, et prendre sa décision en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie (≥ 4 ans) : La gravité de l'asthme peut varier avec l'âge chez les adolescents et les enfants. Par conséquent, on doit envisager de procéder à des évaluations périodiques afin de déterminer s'il est toujours indiqué de poursuivre le traitement d'entretien au moyen d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS.

Voir aussi la section Surveillance et épreuves de laboratoire.

L'innocuité et l'efficacité d'ADVAIR DISKUS chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies.

L'innocuité et l'efficacité d'ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie : Comme avec tout autre β_2-agoniste, une attention spéciale s'impose lorsque le salmétérol est utilisé chez des personnes âgées qui présentent une affection cardiovasculaire concomitante pouvant être aggravée par cette classe de médicaments.

Selon les données dont on dispose, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance de la maîtrise de l'asthme ou de la MPOC
On ne doit pas amorcer un traitement par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS chez un patient dont l'asthme ou la MPOC se détériore rapidement, car une aggravation soudaine de l'état du patient peut mettre sa vie en danger. L'utilisation croissante de bronchodilatateurs en inhalation à action rapide et à courte durée d'action pour maîtriser les symptômes indique une détérioration de l'asthme. Une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de menacer la vie du patient et exige une réévaluation du plan de traitement. Par ailleurs, un examen médical s'impose lorsque la prise d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS à la posologie prescrite n'a pas amené une maîtrise satisfaisante de l'asthme (chez les patients souffrant de maladie obstructive réversible des voies respiratoires). Avant d'amorcer un traitement par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS, on doit informer adéquatement le patient sur l'utilisation de ce médicament et lui indiquer ce qu'il doit faire en cas d'aggravation rapide de l'asthme.

Durant un traitement prolongé, on doit évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS et les paramètres hématologiques. Chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS, on doit aussi envisager de surveiller les effets sur les os et sur les yeux (cataracte, glaucome et choriorétinopathie séreuse centrale). On recommande de surveiller régulièrement la taille des enfants et des adolescents qui suivent un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

On peut s'attendre à ce que les effets indésirables d'ADVAIR et d'ADVAIR DISKUS rappellent, tant de par leur nature que de par leur intensité, ceux du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol. On n'a attribué à l'association médicamenteuse aucun effet indésirable autre que ceux déjà associés à ses constituants.

Le tableau 2 présente les données regroupées d'essais cliniques (23 études sur l'asthme et 7 études sur la MPOC) portant sur la fréquence des effets indésirables du médicament. Les termes définissant la fréquence sont les suivants : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (de ≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (de ≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (de ≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). La fréquence des effets indésirables du médicament établie d'après les données sur la déclaration spontanée de ceux-ci est abordée ailleurs (voir la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables du médicament d'après les données regroupées d'essais cliniques (23 études sur l'asthme et 7 études sur la MPOC)

Termes privilégiés du MedDRA	**Fréquence**
Troubles cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Arythmie	Rare
Tachycardie supraventriculaire	Rare
Extrasystoles supraventriculaires	Rare
Extrasystoles ventriculaires	Rare
Troubles oculaires	
Cataracte	Peu fréquent
Glaucome	Rare
Infections et infestations	
Candidose de la bouche	Fréquent
Pneumonie	Fréquent (patients atteints de MPOC)
Troubles immunitaires	
Réactions d'hypersensibilité cutanée	Peu fréquent
Dyspnée	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Trouble du métabolisme et de l'alimentation	
Hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie	Fréquent
Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles du système nerveux	
Céphalées (voir la section Mises en garde et précautions)	Très fréquent
Tremblements (voir la section Mises en garde et précautions)	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	
Anxiété	Peu fréquent
Troubles du sommeil	Peu fréquent
Hyperactivité psychomotrice	Rare
Irritabilité	Rare
Comportement anormal	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dysphonie ou enrouement	Fréquent
Irritation de la gorge	Peu fréquent
Troubles cutanés et sous-cutanés	

Contusion	Peu fréquent

Outre les effets indésirables figurant dans les données groupées, des symptômes de spasmes laryngés, d'irritation ou d'enflure, ayant entraîné des bruits stridoreux et des étouffements, ont été signalés rarement chez des patients prenant le salmétérol. De rares cas d'hypokaliémie cliniquement significative ont aussi été observés au cours du traitement de longue durée par le salmétérol aux doses recommandées.

Il est arrivé, quoique rarement, que des patients recevant du propionate de fluticasone en inhalation souffrent de troubles éosinophiliques systémiques, dont certains présentant les signes cliniques d'une angéite compatible avec la granulomatose éosinophile avec polyangéite, une affection souvent traitée à l'aide de corticostéroïdes à action systémique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Troubles éosinophiliques).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Par indication

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Asthme

L'utilisation des BALA en monothérapie accroît le risque d'événements graves liés à l'asthme (décès, hospitalisations et intubations) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

ADVAIR DISKUS en poudre pour inhalation

Les effets indésirables signalés le plus souvent au cours des essais cliniques portant sur l'administration de l'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol à l'aide de l'inhalateur DISKUS, qui ont réuni 1 824 adultes et adolescents atteints d'asthme, ont été les suivants : enrouement ou dysphonie, irritation de la gorge, céphalées, candidose de la bouche et de la gorge, et palpitations. Le tableau suivant présente de plus amples renseignements.

Tableau 3 Nombre (et pourcentage) de patients ayant présenté des effets indésirables liés au médicament (fréquence ≥ 1 %[1]) (population soumise à l'évaluation de l'innocuité)

Effet indésirable	Propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol en association dans un seul dispositif	Propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol administrés en concomitance	Propionate de fluticasone administré seul	Xinafoate de salmétérol administré seul	Placebo
Nombre de patients	644	486	339	180	175
Tout effet	110 (17 %)	81 (17 %)	50 (15 %)	9 (5 %)	5 (3 %)
Enrouement ou dysphonie	15 (2 %)	11 (2 %)	8 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Irritation de la gorge	14 (2 %)	10 (2 %)	8 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Candidose – bouche et gorge	15 (2 %)	9 (2 %)	5 (1 %)	0	0
Céphalées	16 (2 %)	11 (2 %)	3 (< 1 %)	0	0
Asthme[2]	9 (1 %)	11 (2 %)	3 (< 1 %)	0	0
Palpitations	7 (1 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Toux	6 (< 1 %)	2 (< 1 %)	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Troubles respiratoires	6 (< 1 %)	2 (< 1 %)	4 (1 %)	0	0
Candidose – foyer non précisé	6 (< 1 %)	3 (< 1 %)	4 (1 %)	0	2 (1 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (< 1 %)	5 (1 %)	2 (< 1 %)	0	0

[1] Dans tout groupe intégré

[2] L'asthme n'a pas été signalé comme un effet indésirable dans les essais prévoyant l'administration de xinafoate de salmétérol en monothérapie ou d'un placebo (à moins que l'effet indésirable n'ait été grave).

Dans le groupe traité par ADVAIR DISKUS, on n'a pas observé de lien apparent entre la dose de propionate de fluticasone et les effets indésirables liés au médicament (100/50 µg : 15 %, 250/50 µg : 19 % et 500/50 µg : 17 %).

ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation

Les effets indésirables signalés le plus souvent au cours des essais cliniques portant sur l'administration de l'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol en suspension pressurisée pour inhalation ont été les suivants : enrouement ou dysphonie, irritation de la gorge et céphalées. Tous les autres effets indésirables pouvant raisonnablement être liés au médicament à l'étude ont été signalés chez ≤ 1 % des sujets.

Tableau 4 Nombre (et pourcentage) de patients ayant présenté des effets indésirables liés au médicament (fréquence ≥ 1 %[1]) (population soumise à l'évaluation de l'innocuité)

Effet indésirable	Propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol en association dans un seul aérosol-doseur	Propionate de fluticasone administré seul	Xinafoate de salmétérol administré seul	Placebo
Nombre de patients	622	614	274	176
Tout effet	67 (11 %)	71 (11 %)	29 (11 %)	9 (5 %)
Enrouement ou dysphonie	13 (2 %)	7 (1 %)	3 (2 %)	0
Irritation de la gorge	13 (2 %)	14 (2 %)	10 (4 %)	3 (2 %)
Candidose – bouche et gorge	8 (1 %)	8 (1 %)	0	1 (< 1 %)
Céphalées	11 (2 %)	11 (2 %)	5 (2 %)	3 (2 %)
Toux	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Hypoptyalisme	6 (1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

[1] Dans tout groupe intégré

La fréquence des effets indésirables liés au médicament était semblable, qu'il s'agisse du traitement par l'association médicamenteuse en un seul aérosol-doseur ou du traitement par l'un ou l'autre des agents en monothérapie.

Administration à des enfants

Au total, 257 enfants ont pris part au programme d'études cliniques et ont reçu l'association composée de propionate de fluticasone à 100 μg et de xinafoate de salmétérol à 50 μg administrée au moyen de l'inhalateur DISKUS, ou le traitement concomitant (c.-à-d., le propionate de fluticasone et le salmétérol administrés au moyen de deux inhalateurs distincts). La candidose a été le seul effet indésirable lié au médicament, signalé à une fréquence égale ou supérieure à 2 % dans le groupe traité par

ADVAIR. L'association médicamenteuse a été généralement bien tolérée, son profil d'innocuité ayant été comparable à celui du traitement concomitant.

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

MPOC

Les données sur les effets indésirables du médicament présentées ci-dessous sont tirées de deux études de 24 semaines, d'une étude de 52 semaines et d'une étude de 3 ans.

Études de 24 semaines
Dans les essais cliniques ayant porté sur 2 054 adultes atteints de MPOC, les manifestations indésirables le plus fréquemment signalées après la prise d'ADVAIR DISKUS pendant 24 semaines étaient les infections des voies respiratoires supérieures, l'irritation de la gorge, les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques, comme le montre le tableau suivant. Dans la plupart des cas, l'intensité de ces effets indésirables était faible ou modérée.

Ce tableau présente toutes les manifestations indésirables (qu'elles aient été considérées comme liées ou non au médicament par le chercheur) qui se sont produites à une fréquence d'au moins 3 % dans l'un ou l'autre des groupes traités par ADVAIR DISKUS et à une fréquence plus élevée que celle notée dans le groupe placebo.

Tableau 5 Ensemble des manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 3 % dans les essais cliniques contrôlés ayant porté sur ADVAIR DISKUS chez des patients atteints de MPOC

Effet indésirable	ADVAIR DISKUS 500/50 µg (*n* = 169) %	ADVAIR DISKUS 250/50 µg (*n* = 178) %	Propionate de fluticasone 500 µg (*n* = 391) %	Propionate de fluticasone 250 µg (*n* = 399) %	Salmétérol 50 µg (*n* = 341) %	Placebo (*n* = 576) %
Tout effet	78	70	80	74	68	69
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures	17	12	18	16	11	15
Sinusite	3	3	3	6	4	2
Sinusite ou infection des sinus	4	2	2	2	1	2
Candidose de la bouche ou de la gorge	7	10	12	6	2	< 1
Infections respiratoires d'origine virale	8	6	9	5	5	4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Congestion, blocage du nez	4	3	7	4	4	3
Irritation de la gorge	11	8	9	9	7	6
Inflammation des voies respiratoires supérieures	9	2	7	5	5	5
Enrouement ou dysphonie	3	5	5	5	< 1	1
Troubles neurologiques						
Étourdissements	3	4	2	2	4	2
Céphalées	18	16	17	13	14	11
Troubles généraux						
Fièvre	4	4	3	3	1	3
Malaise et fatigue	4	3	3	3	2	3
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées et vomissements	4	2	4	4	3	3
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Crampes et spasmes	8	3	2	2	3	1

musculaires						
Douleur musculaire	4	0	3	2	1	< 1
Douleur musculosquelettique	12	9	9	10	12	10

Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques sur la MPOC (de 1 à 3 %)

Appareil cardiovasculaire : arythmie, hypertension, palpitations

Interaction médicamenteuse, surdosage et traumatisme : contusions, fractures, hématomes, lacérations et blessures

Oto-rhino-laryngologie : infections oto-rhino-laryngologiques, signes et symptômes oto-rhino-laryngologiques, signes et symptômes touchant les oreilles, épistaxis, laryngite, troubles des sinus de la face, pharyngite ou infections de la gorge, rhinorrhée ou écoulement post-nasal, anomalies des expectorations

Système endocrinien/métabolisme : diabète sucré, hypothyroïdie

Appareil digestif : constipation, douleur et malaise touchant les dents, diverticulose, symptômes dyspeptiques, infections gastro-intestinales, signes et symptômes touchant les gencives, hypoptyalisme, douleur et malaise à la bouche, lésions à la bouche, régurgitation et reflux

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Système immunitaire : infections bactériennes, candidose (foyer non précisé), infections virales

Système nerveux : anxiété, troubles réactionnels, troubles du sommeil, syncope, tremblements, vertiges

Foyer non précisé : douleurs squelettiques ou osseuses, œdème et enflure, douleur non localisée, trouble non précisé, lésions des tissus mous

Fonction visuelle : sécheresse des yeux, infections oculaires, troubles des glandes lacrymales, troubles de la pression oculaire, troubles visuels

Considérations périopératoires : complications postopératoires

Appareil respiratoire : troubles respiratoires, bronchite, hémorragie au niveau des voies respiratoires inférieures, signes et symptômes touchant les voies respiratoires inférieures, pneumonie

Peau : infections fongiques cutanées et infections cutanées

Étude de 52 semaines
Dans une étude réalisée chez 1 465 patients atteints de MPOC, l'effet indésirable lié au médicament ayant été signalé le plus fréquemment à la suite d'un traitement de 52 semaines par ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, par le propionate de fluticasone à 500 µg, par le salmétérol à 50 µg ou par un placebo était la candidose de la bouche et de la gorge (ADVAIR DISKUS à 500/50 µg : 6 %; propionate de fluticasone à 500 µg : 6 %; salmétérol à 50 µg : 1 %; placebo : 1 %).

Étude de 3 ans
L'étude SCO30003 a fourni des données concernant l'innocuité portant sur 6 184 sujets atteints de MPOC modérée ou sévère qui, après avoir été répartis au hasard, ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude et été traités pendant une période pouvant atteindre 3 ans; ces sujets formaient la population soumise à l'évaluation de l'innocuité. Le profil d'innocuité d'ADVAIR DISKUS durant la période de traitement de 3 ans s'est avéré comparable à celui qu'on a établi au cours d'études antérieures de plus courte durée, ce qui confirme la tolérabilité à long terme d'ADVAIR DISKUS. Les 3 traitements actifs ont été bien tolérés et les effets indésirables signalés étaient en général ceux qu'on observe habituellement en milieu clinique, exception faite de la pneumonie. La probabilité sur 3 ans de contracter une pneumonie signalée comme effet indésirable était de 12,3 % dans le groupe placebo, de 13,3 % dans le groupe salmétérol, de 18,3 % dans le groupe propionate de fluticasone et de 19,6 % dans le groupe ADVAIR DISKUS (rapport des risques instantanés pour ADVAIR DISKUS versus le placebo : 1,64, IC à 95 % : 1,33 – 2,01, $p < 0,001$). On n'a pas observé de hausse du nombre de décès par pneumonie chez les sujets traités par ADVAIR DISKUS; on a dénombré 7 décès attribués principalement à une pneumonie survenue durant le traitement dans le groupe placebo, 9 dans le groupe salmétérol, 13 dans le groupe propionate de fluticasone et 8 dans le groupe ADVAIR DISKUS.

Il n'y a pas eu de différence significative dans le risque de fracture (5,1 % pour le placebo, 5,1 % pour le salmétérol, 5,4 % pour le propionate de fluticasone et 6,3 % pour ADVAIR DISKUS; rapport des risques instantanés pour ADVAIR DISKUS versus le placebo : 1,22, IC à 95 % : 0,87 – 1,72, $p = 0,248$). La fréquence des effets indésirables prenant la forme de troubles touchant les yeux, les os et la fonction de l'axe HHS a été faible et on n'a observé aucune différence entre les traitements. On n'a pas noté d'augmentation des effets indésirables de nature cardiaque dans les groupes de traitement actif.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés à l'échelle mondiale lors de l'utilisation d'ADVAIR, d'ADVAIR DISKUS, du propionate de fluticasone et/ou du salmétérol, indépendamment de l'indication. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de

causalité avec ADVAIR, ADVAIR DISKUS, le propionate de fluticasone et/ou le salmétérol ou d'une combinaison de ces facteurs.

Troubles vasculaires

Très rares : hypertension et arythmie (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)

Troubles endocriniens

Rares : syndrome de Cushing, aspect cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne (notamment une inhibition de la réponse de la fonction de l'axe HHS au stress), retard de croissance (chez les enfants et les adolescents), diminution de la DMO, cataracte, glaucome

Infections et infestations

Rares : Candidose œsophagienne

Troubles immunitaires

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanée

Rares : urticaire, éruption cutanée, bronchospasme, œdème de Quincke (principalement un œdème du visage et de l'oropharynx)

Très rares : choc ou réaction anaphylactique

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Rares : bronchospasme paradoxal, symptômes des voies respiratoires hautes prenant la forme de spasmes, d'irritation ou d'enflure laryngés, ayant entraîné des bruits stridoreux et des étouffements

Très rares : irritation oropharyngée

Dans le cadre de la vaste expérience cumulée à l'échelle internationale depuis que le produit est commercialisé, on a rapporté des cas d'exacerbations graves de l'asthme, dont certains ont entraîné la mort. Ces exacerbations se sont produites, pour la plupart, chez des patients souffrant d'asthme sévère et/ou chez ceux dont l'asthme s'est détérioré rapidement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - **Respiratoire**).

Cependant, des exacerbations se sont également produites chez quelques patients souffrant d'asthme de moindre gravité. Les rapports ne nous ont pas permis de déterminer si ADVAIR ou ADVAIR DISKUS a contribué à l'apparition de ces événements ou s'il n'a tout simplement pas soulagé l'asthme qui se détériorait.

Trouble du métabolisme et de l'alimentation

Très rares : hyperglycémie

Troubles psychiatriques

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Employer ADVAIR avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments qui entraînent de l'hypokaliémie ou une augmentation de l'intervalle QTc, ou les deux (diurétiques, corticostéroïdes à fortes doses, antiarythmiques), car les effets cardiaques et vasculaires peuvent être potentialisés.

Propionate de fluticasone
Normalement, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone sont faibles après l'administration par inhalation, en raison d'un important métabolisme de premier passage et de la forte clairance systémique régie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP3A4) dans l'intestin et le foie. Par conséquent, il est peu probable que des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique se produisent avec le propionate de fluticasone.

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets bien portants prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale montre que le ritonavir (un inhibiteur très puissant de l'isoenzyme CYP3A4) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Depuis que le produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Depuis la commercialisation du produit à l'échelle mondiale, il y a toutefois eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

Xinafoate de salmétérol

L'administration concomitante d'une dose répétée de kétoconazole (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) et de salmétérol chez des sujets en santé a donné lieu à une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (C_{max} 1,4 fois plus élevée et ASC 15 fois plus élevée). Cette exposition plasmatique accrue au salmétérol peut causer une prolongation de l'intervalle QTc (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament-médicament

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Type de médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Agents sympathomimétiques	EC	Peuvent entraîner des effets indésirables sur l'appareil cardiovasculaire.	Les bronchodilatateurs en aérosol, du groupe des stimulants des récepteurs adrénergiques à action rapide et à courte durée d'action, peuvent être utilisés pour le soulagement des épisodes symptomatiques chez les patients asthmatiques qui prennent du salmétérol. Toutefois, l'utilisation accrue de ce type de médicaments pour maîtriser les symptômes de l'asthme indique une détérioration de l'état du patient et nécessite une réévaluation de son plan de traitement. L'usage régulier et concomitant de salmétérol et d'autres sympathomimétiques n'est pas recommandé.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	C	Potentialisation possible des effets vasculaires du salmétérol	Le salmétérol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement à l'aide de ces médicaments.
Méthylxanthines	EC	Inconnu	L'usage concomitant de méthylxanthines (par exemple, aminophylline ou théophylline), administrées par voie orale ou intraveineuse, et de salmétérol n'a pas été entièrement évalué.
Bêtabloquants	C	Leur action peut s'opposer à l'effet bronchodilatateur du salmétérol.	Les bêtabloquants non sélectifs ne devraient jamais être prescrits à des patients atteints d'asthme ou de MPOC. Les bêtabloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec précaution chez ces patients.
Acide acétylsalicylique	T		En présence d'hypoprothrombinémie, l'administration concomitante de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique impose la prudence.
Ritonavir	EC et pharmacovigilance	Effets systémiques, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne	L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450}	EC	Augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone et au xinafoate de salmétérol	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (par ex., kétoconazole, produits contenant du cobicistat) (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Légende : C = Énoncé de classe; EC = Essai clinique; T = Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

MPOC et asthme

ADVAIR et ADVAIR DISKUS ne doivent pas être utilisés dans le traitement des symptômes aigus de l'asthme ou de la MPOC. Il est essentiel d'en informer le patient. On doit prescrire aux patients un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.

Un traitement continu par ADVAIR ou ADVAIR DISKUS, administré deux fois par jour, procure une bronchodilatation qui dure 24 heures et peut remplacer l'administration régulière d'un bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action (4 heures) administré par voie orale ou par inhalation (par exemple, salbutamol). Les β_2-agonistes à action rapide et à courte durée d'action ne doivent servir qu'au soulagement des symptômes aigus de l'asthme ou de la MPOC (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On doit réévaluer régulièrement l'état du patient afin de s'assurer que la concentration d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS prescrite est toujours optimale; celle-ci ne doit d'ailleurs être modifiée qu'après consultation médicale. On doit avoir recours à la plus faible dose de propionate de fluticasone permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées, par ailleurs en bonne santé, ni chez les patients présentant une atteinte rénale. Le salmétérol étant éliminé principalement par métabolisme hépatique, on doit surveiller étroitement son administration chez les patients souffrant d'un trouble hépatique.

Asthme

On ne doit prescrire ADVAIR ou ADVAIR DISKUS à des patients asthmatiques que si l'emploi d'un médicament de prévention au long cours, comme un corticostéroïde en inhalation, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement par un corticostéroïde en inhalation et par un BALA.

Posologie recommandée et modification posologique

ADVAIR DISKUS en poudre pour inhalation

	Asthme		**MPOC**	
	Enfants de 4 à 11 ans	Adultes et adolescents de 12 ans et plus	Adultes de 18 ans et plus	
ADVAIR DISKUS *100*	Une inhalation 2 fois par jour	Une inhalation 2 fois par jour	--	OU
ADVAIR DISKUS *250*	--	Une inhalation 2 fois par jour	Une inhalation 2 fois par jour	OU
ADVAIR DISKUS *500*	--	Une inhalation 2 fois par jour	Une inhalation 2 fois par jour	

ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation

	Asthme	
	Adultes et adolescents de 12 ans et plus	
ADVAIR *125*	Deux inhalations 2 fois par jour	OU
ADVAIR *250*	Deux inhalations 2 fois par jour	

ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation a été conçu pour que chaque dose prescrite soit prise, au minimum, en deux inhalations deux fois par jour. Cependant, la dose prescrite d'ADVAIR DISKUS peut être prise en une seule inhalation deux fois par jour.

Emploi avec des dispositifs d'espacement

Les dispositifs d'espacement peuvent être employés chez les patients qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. La dose d'ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation devrait être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient. Dans le cas des patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un dispositif d'espacement, la poursuite du traitement avec un tel dispositif pourrait nécessiter un ajustement de la dose.

Deux études de pharmacocinétique de petite envergure portant sur l'emploi d'une dose unique ont été réalisées chez des sujets atteints d'asthme afin d'examiner l'efficacité de divers dispositifs d'espacement. Ces études ont révélé que l'exposition au propionate de fluticasone (PF) et au xinafoate de salmétérol (SAL) a été significativement plus élevée (jusqu'à 4 fois) après l'inhalation d'ADVAIR en suspension pressurisée à l'aide du dispositif d'espacement AeroChamber Max qu'après l'emploi de l'aérosol-doseur seul. L'exposition au PF et au SAL était également accrue lorsque ces composés étaient administrés à l'aide des dispositifs d'espacement AeroChamber Plus et Ventahaler, mais dans une moindre mesure que celle observée avec le dispositif AeroChamber Max. L'effet clinique et l'innocuité à long terme du recours à un dispositif d'espacement avec ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation n'ont pas été évalués dans le cadre de ces études.

Oubli d'une dose
Si le patient oublie une dose, dites-lui de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

Administration
ADVAIR et ADVAIR DISKUS ne doivent être administrés que par inhalation orale.

On doit aviser le patient que, pour tirer pleinement parti du traitement, il doit prendre régulièrement ADVAIR ou ADVAIR DISKUS, qu'il ait ou non des symptômes.

En général, pour contribuer à prévenir la candidose, il faut se rincer la bouche et se gargariser avec de l'eau après chaque inhalation. Le nettoyage des prothèses dentaires a le même effet.

SURDOSAGE

ADVAIR et ADVAIR DISKUS ne doivent être utilisés que deux fois par jour (le matin et le soir), à la dose recommandée. Des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - **Généralités**). L'administration de doses élevées de salmétérol par voie orale ou en inhalation (de 12 à 20 fois la dose recommandée) a été associée à une augmentation cliniquement significative de l'intervalle QTc, situation susceptible de provoquer une arythmie ventriculaire.

On ne possède pas de données tirées des essais cliniques sur la prise d'une surdose d'ADVAIR ou d'ADVAIR DISKUS. Toutefois, les données sur le surdosage propres à chacun des composés sont présentées ci-dessous.

L'inhalation de doses excessives de propionate de fluticasone peut entraîner une suppression temporaire de la fonction de l'axe HHS. Aucune mesure spéciale d'urgence n'est habituellement nécessaire, puisque la fonction surrénalienne redevient normale en quelques jours.

Les signes et symptômes habituels d'un surdosage de salmétérol sont caractéristiques d'une stimulation excessive des récepteurs β_2-adrénergiques, notamment tremblements, céphalées, tachycardie, élévations de la tension artérielle systolique, arythmies, hypokaliémie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite. Il n'existe pas de traitement spécifique pour un surdosage de propionate de fluticasone et de salmétérol. Le cas échéant, il convient d'instaurer un traitement de soutien et de surveiller l'état du patient s'il y a lieu. On peut envisager d'utiliser un bêtabloquant cardiosélectif avec précaution, en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut provoquer un bronchospasme.

Si des doses supérieures à celles approuvées sont prises pendant de longues périodes, une suppression corticosurrénalienne importante pourrait s'ensuivre. On a observé de très rares cas de crise aiguë d'insuffisance surrénalienne chez des enfants exposés à des doses

plus élevées que la posologie approuvée (généralement 1 000 µg par jour et plus) pendant des périodes prolongées (plusieurs mois ou années); les caractéristiques observées étaient notamment l'hypoglycémie et des séquelles prenant la forme d'un état de conscience réduite ou de convulsions. Les situations qui pourraient déclencher une crise aiguë d'insuffisance surrénalienne comprennent l'exposition à un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute réduction rapide de la posologie. On doit surveiller étroitement les patients recevant des doses supérieures aux doses approuvées, et réduire la dose graduellement.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ADVAIR et ADVAIR DISKUS contiennent du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol, qui possèdent des modes d'action distincts dans le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et de l'asthme (chez les patients atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires). Le salmétérol est un bronchodilatateur à longue durée d'action qui prévient les épisodes symptomatiques (respiration sifflante et oppression thoracique); le propionate de fluticasone est, quant à lui, un anti-inflammatoire administré par inhalation qui réduit l'irritabilité des voies respiratoires. ADVAIR et ADVAIR DISKUS peuvent se révéler plus pratiques pour les patients tenus de prendre en concomitance un β_2-agoniste à longue durée d'action et un corticostéroïde en inhalation. ADVAIR et ADVAIR DISKUS sont conçus pour entraîner une amélioration supérieure de la fonction respiratoire et de la maîtrise des symptômes par rapport au propionate de fluticasone ou au salmétérol employés seuls aux doses recommandées. Le mode d'action de chacun de ces médicaments est expliqué ci-dessous.

Le salmétérol est un agoniste sélectif des récepteurs β_2-adrénergiques à longue durée d'action (12 heures) et à délai d'action relativement long (10-20 minutes) possédant une longue chaîne latérale qui se fixe à l'exosite du récepteur. Le salmétérol offre une protection plus efficace contre la bronchoconstriction provoquée par l'histamine et produit un effet bronchodilatateur qui dure plus longtemps, soit au moins 12 heures, comparativement aux doses recommandées des agonistes classiques des récepteurs β_2-adrénergiques à action rapide et à courte durée d'action.

Des études *in vitro* sur le poumon humain ont montré que le salmétérol est un inhibiteur puissant et à action prolongée de la libération des médiateurs des mastocytes, comme l'histamine, les leucotriènes et la prostaglandine D_2.

Chez l'humain, le salmétérol inhibe les réactions immédiate et retardée aux allergènes inhalés. La réaction retardée est inhibée durant plus de 30 heures après la prise d'une seule dose, même lorsque l'effet bronchodilatateur a disparu. L'importance clinique de

ces résultats n'est pas encore élucidée. L'action du salmétérol est différente de l'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes.

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

Comparativement au dipropionate de béclométhasone, le propionate de fluticasone s'est révélé un agent plus puissant au niveau topique.

Pharmacodynamie

On a étudié les effets pharmacodynamiques et les propriétés pharmacocinétiques de l'association médicamenteuse contenue dans la poudre pour inhalation administrée à l'aide du dispositif DISKUS. À cet effet, la population, constituée de volontaires sains d'âge adulte et de sexe masculin ou féminin, a reçu une dose unique et des doses multiples du produit.

Ces études ont montré que les effets pharmacodynamiques systémiques du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol administrés en association sont essentiellement les mêmes que ceux qui sont observés lorsque ces composés sont administrés seuls ou en concomitance.

Rien n'indique que l'exposition systémique au salmétérol a été modifiée par l'exposition systémique concomitante au propionate de fluticasone. Dans une étude, on n'a pas observé de différence significative sur le plan de la C_{max} et du T_{max} plasmatiques du salmétérol chez les patients traités par l'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol à raison de 500 µg et de 100 µg, respectivement, 2 fois par jour (C_{max} : 0,23 ng/mL) par rapport à ceux qui ont reçu du xinafoate de salmétérol en monothérapie à raison de 100 µg 2 fois par jour (C_{max} : 0,22 ng/mL).

L'exposition systémique au propionate de fluticasone est semblable, que ce produit soit administré, à une même dose, en monothérapie ou en association avec le xinafoate de salmétérol.

Pharmacocinétique

Rien n'indique que l'inhalation concomitante de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol modifie le comportement pharmacocinétique de ces substances chez l'animal ou chez l'être humain. On peut donc se livrer à un examen pharmacocinétique distinct de chacun de ces agents.

Xinafoate de salmétérol

Le salmétérol agit localement au niveau des poumons; les concentrations plasmatiques ne permettent donc pas de prédire l'effet thérapeutique. Comme les doses thérapeutiques sont faibles, les concentrations de salmétérol dans la circulation générale sont faibles ou

non décelables suivant l'inhalation des doses recommandées (50 µg deux fois par jour). Le salmétérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique et peut par conséquent s'accumuler dans le plasma en présence d'atteinte hépatique. Aussi doit-on surveiller étroitement les patients atteints d'une affection hépatique.

Une étude *in vitro* a révélé que le salmétérol est en majeure partie métabolisé en α-hydroxysalmétérol (oxydation aliphatique) par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP3A4). Une étude sur l'administration d'une dose répétée de salmétérol et d'érythromycine chez des sujets en santé n'a fait ressortir aucune variation significative sur le plan clinique des effets pharmacodynamiques à des doses d'érythromycine de 500 mg trois fois par jour. Toutefois, une étude évaluant le potentiel d'interaction entre le salmétérol et le kétoconazole a donné lieu à une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans le cadre d'une étude croisée, contrôlée par placebo, évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse chez 15 sujets en santé, l'administration concomitante de salmétérol (50 µg deux fois par jour par inhalation) et de kétoconazole (400 mg une fois par jour par voie orale), un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, pendant 7 jours a donné lieu à une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (C_{max} 1,4 fois plus élevée et ASC 15 fois plus élevée). Aucune hausse de l'accumulation de salmétérol n'a été observée lors de l'administration d'une dose répétée. Trois sujets ont cessé de prendre du salmétérol en association avec du kétoconazole en raison de la prolongation de l'intervalle QTc ou de palpitations accompagnées de tachycardie sinusale. Dans le cas des 12 autres sujets, l'administration concomitante de salmétérol et de kétoconazole n'a pas donné lieu à un effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque, le potassium sanguin ou la durée de l'intervalle QTc (voir les sections MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Propionate de fluticasone

Les paramètres pharmacocinétiques du propionate de fluticasone mesurés suivant son administration par voie intraveineuse varient proportionnellement à la dose administrée. Le propionate de fluticasone se distribue largement dans l'organisme. Son volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 300 L et sa clairance, qu'on évalue à 1,1 L/min, est très élevée et révèle un métabolisme de premier passage important.

Les concentrations plasmatiques maximales de propionate de fluticasone sont réduites d'environ 98 % en moins de 3 ou 4 heures; seules de faibles concentrations plasmatiques sont associées à la demi-vie d'élimination terminale, qui est d'environ 8 heures.

Suivant l'administration de propionate de fluticasone par voie orale, de 87 à 100 % de la dose est excrétée dans les fèces. Après l'administration de 1 et de 16 mg, jusqu'à 20 % et 75 % de la dose respectivement est excrétée dans les selles sous forme inchangée. Il y a un important métabolite non actif. La biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone administré par voie orale est négligeable (< 1 %) en raison de son absorption

incomplète par le tractus gastro-intestinal et de son métabolisme de premier passage important.

On a estimé la biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone en comparant les données pharmacocinétiques de cet agent administré par inhalation et par voie intraveineuse obtenues dans la même étude. Chez des sujets adultes en santé, la biodisponibilité systémique absolue du propionate de fluticasone contenu dans une suspension pressurisée pour inhalation associant le propionate de fluticasone et le salmétérol et une préparation de poudre pour inhalation associant ces deux mêmes agents était de 5,3 % et de 5,5 %, respectivement. L'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait en grande partie par les poumons. Elle est rapide au début, puis ralentit par la suite.

Le propionate de fluticasone est lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 99 % en moyenne. Le propionate de fluticasone est en majeure partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4 sous forme de dérivé inactif de l'acide carboxylique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

ADVAIR DISKUS en poudre pour inhalation

Ne pas conserver ADVAIR DISKUS à plus de 25 ºC. Garder ce médicament dans un endroit sec, à l'abri d'une source de chaleur directe ou des rayons du soleil.

ADVAIR DISKUS doit être jeté de manière sécuritaire lorsque le compteur de doses affiche « 0 » ou 1 mois après avoir été retiré du sachet d'aluminium, selon la première éventualité.

ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation

Remettre le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. Conserver ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation à une température se situant entre 15 et 25 ºC. Protéger ce produit du gel et de la lumière directe du soleil.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ADVAIR DISKUS en poudre pour inhalation

ADVAIR DISKUS doit être conservé dans son sachet d'aluminium intact offrant une protection contre l'humidité et ne doit en être retiré qu'immédiatement avant sa première utilisation. Jeter ADVAIR DISKUS 1 mois après l'ouverture du sachet d'aluminium ou lorsque le compteur affiche « 0 » (après l'utilisation de toutes les coques), selon la première éventualité. L'inhalateur n'est pas réutilisable. Ne pas tenter de désassembler l'inhalateur.

ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation

Contenu sous pression. Le contenant peut exploser s'il est chauffé. Ne pas le mettre dans de l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'un poêle ou d'autres sources de chaleur. Même s'il semble vide, le contenant ne doit être ni perforé, ni incinéré, ni entreposé à une température dépassant 25 ºC.

Comme dans le cas de la plupart des médicaments pour inhalation en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament risque d'être moins marqué si la cartouche est froide.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ADVAIR DISKUS en poudre pour inhalation

ADVAIR DISKUS est un dispositif d'inhalation de poudre en plastique qui renferme une bande d'aluminium de 28 ou 60 coques régulièrement espacées. Chaque coque libère 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate) par inhalation. Chaque coque renferme également du lactose (sucre du lait), y compris des protéines du lait, comme véhicule.

L'inhalateur est emballé dans un sachet d'aluminium plastifié offrant une protection contre l'humidité.

ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation

ADVAIR se présente sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé qui consiste en une cartouche en aluminium munie d'une valve doseuse. Chaque cartouche est munie d'un adaptateur/dispositif d'actionnement mauve. Un capuchon anti-poussière protège l'embout buccal entre les utilisations.

ADVAIR comporte une suspension de propionate de fluticasone et de salmétérol dans le gaz propulseur HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane). Il ne contient aucun excipient. Chaque fois qu'elle est actionnée, la valve doseuse libère une dose de 125 ou 250 µg de propionate de fluticasone et une dose de 25 µg de salmétérol.

Offert en format de 120 doses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

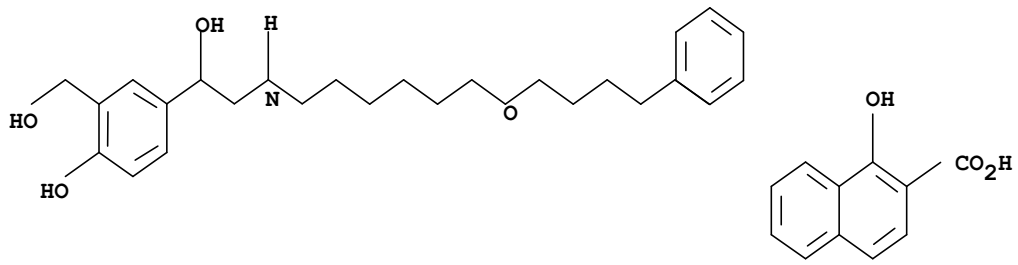
Substance pharmaceutique

Nom propre : xinafoate de salmétérol

Nom chimique : 4-hydroxy-α^1[[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol, 1-hydroxy-2-naphthoate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{25}H_{37}NO_4.C_{11}H_8O_3$ 603,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion est d'environ 123 °C

Solubilité :

Dans l'eau : ~ 0,07 mg/mL (à pH $\simeq$ 8)
Dans de la solution saline : ~ 0,08 mg/mL (0,9 % p/v)
Dans le méthanol : ~ 40 mg/mL
Dans l'éthanol : ~ 7 mg/mL
Dans le chloroforme : ~ 3 mg/mL
Dans l'isopropanol : ~ 2 mg/mL

pKa et pH :

Le salmétérol est amphotère. C'est pourquoi il est partiellement ionisé dans l'eau sur toute l'échelle de pH. Cependant, étant donné que les espèces ionisées sont faiblement solubles, il n'a pas été possible de déterminer avec précision les deux constantes de macrodissociation par titrage potentiométrique. Le pKa apparent correspondant à la

dissociation du groupement phénol (déterminé par spectrophotométrie dans l'ultraviolet) est de 9,3. Les quatre microconstantes se situent entre 8,9 et 9,7.

Le pH d'une solution aqueuse saturée de xinafoate de salmétérol (0,07 mg/mL) est d'environ 8.

Coefficient de partage :

Le coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau varie en fonction du pH; il a été déterminé par HPLC.

Log D = 3,2 à pH 9,2
Log D = 2,0 à pH 7,4
Log D = 0,6 à pH 4,0

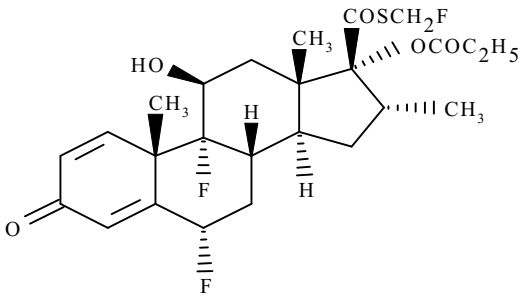
Substance pharmaceutique

Nom propre : propionate de fluticasone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{25}H_{31}F_3O_5S$ 500,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

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

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques sur l'asthme

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

ADVAIR DISKUS - propionate de fluticasone et salmétérol en poudre pour inhalation

Administration à des adolescents et à des adultes
Les essais cliniques menés chez des sujets de 12 ans et plus ont révélé que l'association médicamenteuse était significativement plus efficace que le placebo ou le salmétérol en monothérapie, et ce, pour tous les paramètres d'efficacité principaux. L'association médicamenteuse s'est également montrée significativement plus efficace que le propionate de fluticasone administré seul pour tous les paramètres d'efficacité principaux ($p < 0,001$), sauf dans un essai (l'élément en cause était la probabilité de poursuivre l'étude) ($p = 0,084$).

On a réalisé des essais cliniques en vue de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse à celles du propionate de fluticasone et du salmétérol administrés en concomitance à l'aide d'inhalateurs distincts. Dans deux de ces études, les résultats relatifs au principal critère d'efficacité, soit le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen de la 1re à la 12e semaine, témoignaient de l'équivalence clinique des deux schémas thérapeutiques (analyse portant sur tous les sujets; intervalle de confiance à 90 % relativement à la différence entre les traitements : plage de + 15 L/min.). On a obtenu des résultats comparables en retenant un intervalle de confiance à 95 % plutôt qu'à 90 %. L'essai portant sur la dose de 100/50 µg n'a pas révélé d'équivalence clinique, l'association médicamenteuse s'étant montrée légèrement plus efficace.

Dans des essais avec placebo et répartition aléatoire réalisés à double insu chez 700 patients de 12 ans et plus, le traitement au moyen d'un inhalateur DISKUS contenant du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol (100/50 µg ou 250/50 µg) a amené une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie, évaluée à l'aide du *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). On a observé des différences significatives sur le plan de la qualité de vie entre l'association médicamenteuse et le xinafoate de salmétérol à 50 µg en monothérapie, le propionate de fluticasone à 100 µg ou à 250 µg en monothérapie ainsi que le placebo. Les écarts entre l'association médicamenteuse et le salmétérol ou le placebo étaient cliniquement significatifs. Dans ces deux études, l'analyse de la survie a révélé que, chez les patients traités par l'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol (100/50 µg ou 250/50 µg) administrée au moyen de l'inhalateur DISKUS, la probabilité de demeurer dans l'étude avec le temps sans en être retiré en raison de l'aggravation de l'asthme était significativement plus grande que chez les patients qui recevaient le salmétérol ou la fluticasone en monothérapie ($p \leq 0,020$ et $p \leq 0,002$ respectivement). Dans les deux

études, un nombre moins élevé (significatif sur le plan statistique) de patients recevant l'association fluticasone-salmétérol (3 % et 4 %) que de patients recevant la fluticasone (11 % et 22 %), le salmétérol (35 % et 38 %) et le placebo (49 % et 62 %) ont été retirés de l'étude en raison de l'aggravation de l'asthme. L'association médicamenteuse a significativement réduit la cote des symptômes et le recours au salbutamol d'appoint comparativement aux autres traitements. Dans la première étude, les améliorations de la maîtrise de l'asthme ont été plus importantes dans le groupe sous traitement d'association que dans les groupes sous agents en monothérapie, peu importe quel était le traitement antiasthmatique initial (corticostéroïdes ou salmétérol en inhalation). Dans les deux études, la variation moyenne du VEMS mesuré avant la prise du médicament entre le début de l'étude et la 12^{e} semaine a été significativement plus grande dans le groupe recevant l'association médicamenteuse ($p < 0,001$ et $p = 0,003$ respectivement) que dans celui recevant le propionate de fluticasone seul, sans diminution apparente de l'effet bronchodilatateur de 12 heures après 12 semaines de traitement.

Au point d'évaluation (12 semaines), le VEMS des patients traités à l'aide de l'association médicamenteuse s'était amélioré de 25 % et de 23 % respectivement par rapport aux valeurs de départ.

Dans une étude à double insu avec répartition aléatoire et contrôle par traitement actif réalisée auprès de 267 patients âgés de 12 ans et plus dont l'asthme n'était pas maîtrisé malgré la prise d'un β_2-agoniste à courte durée d'action, l'association de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol à 100/50 µg administrée au moyen d'un seul inhalateur DISKUS s'est révélée plus efficace et d'une innocuité comparable, par rapport au salmétérol à 50 µg pris seul ou au propionate de fluticasone à 100 µg pris seul. ADVAIR DISKUS à 100/50 µg s'est révélé significativement plus efficace que le salmétérol en monothérapie, d'après le changement moyen par rapport aux valeurs de départ du VEMS matinal mesuré avant la prise de la dose, au point d'évaluation ($p = 0,036$). En outre, ADVAIR DISKUS a entraîné une augmentation significativement plus marquée de l'aire sous la courbe du VEMS mesuré en série à la semaine 12 par rapport au départ ($p = 0,021$), comparativement au propionate de fluticasone pris seul. L'association médicamenteuse a produit des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes pour ce qui est des paramètres de la fonction pulmonaire, des symptômes de l'asthme et des prises de VENTOLIN, comparativement à chacun des constituants pris seul.

On a aussi effectué deux études de 12 semaines à répartition aléatoire, à double placebo et à groupes parallèles pour comparer ADVAIR DISKUS à 100/50 µg au montélukast pris par voie orale à raison de 10 mg une fois par jour. Les études ont porté sur 855 patients âgés d'au moins 15 ans dont l'asthme persistant était mal maîtrisé malgré la prise régulière ou au besoin d'un β_2-agoniste à courte durée d'action comme seul traitement. Dans ces deux études, ADVAIR DISKUS a été significativement plus efficace ($p < 0,001$, VEMS matinal mesuré avant la prise de la dose) que le montélukast pris une fois par jour et a présenté un profil d'effets indésirables et une tolérabilité comparables.

Administration à des enfants
On a comparé l'efficacité d'ADVAIR DISKUS à 100/50 µg à celle d'un traitement concomitant par le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol administrés à l'aide de deux inhalateurs distincts chez des enfants de 4 à 11 ans. De la 1re à la 12e semaine, les changements moyens ajustés du DEP matinal par rapport aux valeurs de départ ont été de 33 L/min pour l'association et de 28 L/min pour le traitement concomitant. Dans les deux groupes de traitement, les patients ont répondu de façon similaire aux médicaments, soit par une réduction marquée des symptômes d'asthme et des prises de VENTOLIN pendant l'étude.

ADVAIR – propionate de fluticasone et salmétérol en suspension pressurisée pour inhalation

Administration à des adolescents et à des adultes
Les essais cliniques comparant ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation à ses constituants pris en monothérapie ont révélé une amélioration plus marquée avec ADVAIR qu'avec le propionate de fluticasone ou le salmétérol en monothérapie et ce, pour la plupart des paramètres d'efficacité. En outre, les résultats des essais cliniques portant sur ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation étaient comparables à ceux des essais portant sur ADVAIR DISKUS.

Comparé au salmétérol en monothérapie, ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation s'est avéré significativement plus efficace pour favoriser la stabilité de l'asthme (probabilité de demeurer dans l'étude et changement noté au point d'évaluation par rapport au départ du VEMS matinal mesuré avant la prise de la dose). ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation était comparable ou supérieur au salmétérol pour ce qui est de l'aire sous la courbe du VEMS mesuré en série pendant 12 heures par rapport au départ [ASC(dp)] aux semaines 1 et 12 du traitement, respectivement.

Quand on a comparé ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation au propionate de fluticasone en monothérapie, les patients recevant ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation ont présenté des hausses significativement plus marquées, par rapport au départ, pour ce qui est du VEMS matinal mesuré avant la prise de la dose et de l'aire sous la courbe [ASC(dp)] du VEMS mesuré en série aux semaines 1 et 12 du traitement, respectivement.

Les perceptions des patients concernant l'effet de l'asthme sur la qualité de vie ont été évaluées à l'aide du *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Les patients recevant ADVAIR à 125/25 µg en suspension pressurisée pour inhalation ont présenté une amélioration de la qualité de vie globale liée à l'asthme (moyenne des cotes pour les 4 aspects évalués par l'AQLQ : restriction des activités, symptômes de l'asthme, fonction affective et stimuli environnementaux) par rapport aux résultats obtenus dans les groupes placebo, propionate de fluticasone à 125 µg et salmétérol à 25 µg. Des améliorations cliniquement pertinentes (différence ≥ 0,5 point entre les groupes pour le changement par rapport au départ de la cote globale moyenne) ont été observées chez les patients recevant

ADVAIR à 125/25 µg en suspension pressurisée pour inhalation comparativement au placebo et au salmétérol à 25 µg.

Dans une étude de un an portant sur l'innocuité d'ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation à 125/25 µg et à 250/25 µg, on a observé une amélioration du VEMS (de 0,17 à 0,23 L au bout de 4 semaines) dans les deux groupes de traitement et cette amélioration s'est maintenue pendant les 52 semaines du traitement. Peu de patients (4 %) ont été retirés de l'étude en raison d'une aggravation de l'asthme tout au long de l'étude de un an.

Le délai d'action et la progression de l'amélioration de la maîtrise de l'asthme ont été évalués dans trois études. Après la prise de la première dose, le délai médian d'obtention d'une bronchodilatation cliniquement significative (amélioration d'au moins 15 % du VEMS) était de 30 à 60 minutes chez la plupart des patients. L'amélioration maximale du VEMS est survenue en moins de 4 heures et l'amélioration est demeurée cliniquement significative pendant 12 heures. On a aussi observé une amélioration significative pour ce qui est du DEP matinal, des cotes relatives aux symptômes de l'asthme et des prises de VENTOLIN au cours de la première journée du traitement, ainsi que du DEP du soir moins de 12 heures après l'instauration du traitement par ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation. L'amélioration s'est poursuivie pendant toutes les semaines de traitement subséquentes et ce, dans les trois études.

Dans la première semaine de traitement suivant la prise de la dose initiale, on a signalé une amélioration marquée par rapport aux valeurs de départ du VEMS mesuré avant la prise de la dose, et les valeurs ont continué de s'améliorer pendant les 12 semaines de traitement dans les trois études.

Études sur l'innocuité – traitement de l'asthme

Propionate de fluticasone
Une étude de deux ans effectuée auprès de patients asthmatiques ayant reçu du propionate de fluticasone en suspension pressurisée pour inhalation (préparation à base de CFC) à raison de 100 et de 500 µg deux fois par jour n'a révélé aucune différence statistiquement significative sur le plan de la DMO à tous les temps de mesure (24^{e}, 52^{e}, 76^{e} et 104^{e} semaines du traitement à double insu). La DMO a été mesurée par absorptiométrie biénergétique aux rayons X de la région lombaire au niveau de L1 et de L4.

Xinafoate de salmétérol – événements graves liés à l'asthme

Essai SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial)

SMART est une étude de pharmacovigilance d'une durée de 28 semaines menée aux États-Unis auprès d'adultes et d'adolescents afin de comparer l'innocuité du salmétérol (50 µg 2 fois par jour) à celle d'un placebo, tous deux pris en plus du traitement antiasthmatique habituel. Les données ont révélé que les décès liés à l'asthme ont été

significativement plus nombreux chez les patients qui avaient utilisé le salmétérol (13 décès chez les 13 176 patients traités par le salmétérol comparativement à 3 décès chez les 13 179 patients traités par le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : de 1,25 à 15,34]). L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'influence de l'utilisation concomitante d'une corticothérapie administrée par inhalation.

Innocuité d'ADVAIR DISKUS comparativement à celle du propionate de fluticasone en inhalation employé seul

À la suite de l'essai SMART, deux essais cliniques multicentriques d'une durée de 26 semaines portant sur l'innocuité ont été menés à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par agent actif. L'un a été réalisé auprès de 11 679 adultes et adolescents de 12 ans et plus (NCT01475721) et l'autre auprès de 6 208 enfants âgés de 4 à 11 ans (NCT01462344) afin d'évaluer l'innocuité d'ADVAIR DISKUS comparativement à celle du propionate de fluticasone en inhalation employé seul.

L'objectif principal de ces deux essais était d'évaluer si l'ajout d'un BALA à une corticothérapie en inhalation (ADVAIR DISKUS) était non inférieur à la corticothérapie en inhalation employée seule (propionate de fluticasone) au regard du risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisation, intubation endotrachéale et décès). L'essai mené auprès d'adultes et d'adolescents a été conçu pour exclure une marge de risque prédéterminée de 2,0 pour les événements graves liés à l'asthme tandis que l'essai mené chez les enfants a été conçu pour exclure une marge de risque de 2,7. Un comité décisionnel travaillant à l'insu a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Les sujets adultes et adolescents inscrits à l'essai NCT01475721 étaient atteints d'asthme persistant modéré ou sévère et présentaient des antécédents d'hospitalisation liée à l'asthme ou d'au moins 1 exacerbation de l'asthme dans l'année précédente, laquelle avait été traitée par une corticothérapie à action générale. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 au sein des groupes de stratification (médicament antiasthmatique utilisé précédemment et degré de maîtrise de l'asthme) afin de recevoir ADVAIR DISKUS (100 µg/50 µg, 250 µg/50 µg ou 500 µg/50 µg) 2 fois par jour ou le propionate de fluticasone en poudre pour inhalation (100 µg, 250 µg ou 500 µg) 2 fois par jour. Les enfants inscrits à l'essai NCT01462344 avaient reçu un diagnostic d'asthme et présentaient des antécédents d'au moins 1 exacerbation de l'asthme dans les 12 mois précédents, laquelle avait été traitée par une corticothérapie à action générale. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 au sein des groupes de stratification (médicament antiasthmatique utilisé précédemment, degré de maîtrise de l'asthme et nombre d'exacerbations de l'asthme l'année précédente) afin de recevoir ADVAIR DISKUS (100 µg/50 µg ou 250 µg/50 µg) 2 fois par jour ou du propionate de fluticasone en poudre pour inhalation (100 µg ou 250 µg) 2 fois par jour. Les patients atteints d'asthme instable ou menaçant le pronostic vital étaient exclus des deux essais cliniques.

Dans les deux essais, ADVAIR DISKUS s'est révélé non inférieur au propionate de fluticasone pour ce qui est du temps écoulé avant le premier événement grave lié à l'asthme selon les marges de risque prédéterminées (Tableau 7). Dans l'essai réalisé chez les enfants, le nombre d'hospitalisations liées à l'asthme était plus élevé dans le groupe

recevant ADVAIR DISKUS (27) que dans le groupe recevant le propionate de fluticasone (21).

Tableau 7 Événements graves liés à l'asthme survenus dans les deux essais de 26 semaines sur l'innocuité

	NCT01475721		NCT01462344	
	Adultes et adolescents (12 ans et plus)		Enfants (4 à 11 ans)	
	ADVAIR DISKUS (n = 5 834)	Propionate de fluticasone (n = 5 845)	ADVAIR DISKUS (n = 3 107)	Propionate de fluticasone (n = 3 101)
Événement grave lié à l'asthme (hospitalisation, intubation endotrachéale ou décès)[a]	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
ADVAIR DISKUS/ propionate de fluticasone - Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	1,03 (de 0,64 à 1,66)[b]		1,29 (de 0,73 à 2,27)[b]	
Décès lié à l'asthme	0	0	0	0
Intubation (endotrachéale) liée à l'asthme	0	2	0	0
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour ≥ 24 heures)	34	33	27	21

[a] Nombre de sujets ayant manifesté un événement dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date à laquelle le médicament à l'étude a été pris, selon l'éventualité la plus tardive. Les sujets pouvaient avoir eu un événement ou plus, mais seul le premier événement a été retenu pour les besoins de l'analyse.

[b] Le rapport des risques instantanés pour le temps écoulé avant le premier événement était basé sur un modèle de régression à risques proportionnels de Cox qui avait comme covariable le traitement assigné au hasard et dont les risques initiaux ont été stratifiés selon le médicament antiasthmatique utilisé précédemment et le degré de maîtrise de l'asthme. Si l'estimation de la partie supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % obtenue pour le risque relatif était inférieure à 2,0 (NCT01475721) ou à 2,7 (NCT01462344), on pouvait conclure à la non-infériorité.

Étude clinique additionnelle sur l'asthme

Emploi chez les adolescents et les adultes

L'étude SAM40027, aussi connue sous le nom d'étude GOAL (The Gaining Optimal Asthma ControL study) visait à déterminer si des patients pouvaient obtenir une maîtrise de leur asthme correspondant aux définitions issues des lignes directrices acceptées partout dans le monde (Global Initiative for Asthma/National Institutes of Health - GINA/NIH), en comparant l'efficacité d'une dose croissante de propionate de fluticasone employé seul ou en association avec le salmétérol, un β_2-agoniste à longue durée d'action.

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 8 Résumé des données démographiques des patients – études cliniques sur l'asthme

N° de l'étude	**Plan de l'étude (durée)**	**Posologie (µg), voie d'administration**	**Population de l'étude (*n* = nombre)**	**Âge moyen (plage)**	**Sexe**
SAM40027 GOAL (Bateman *et al.*, 2004)	Étude multicentrique stratifiée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et augmentation de la dose Phase 1 : 12-36 semaines Phase 2 : 16-40 semaines Phases 1 et 2 : 52 semaines	ADVAIR DISKUS 100/50, 250/50, 500/50 2 f.p.j. PF[1] DISKUS 100, 250, 500 2 f.p.j. Inhalation	3 416	40 ans (9-83)	1 428 H/ 1 988 F

[1] Propionate de fluticasone

Dans l'étude SAM40027, les deux groupes de traitement étaient bien appariés pour ce qui est de l'ensemble des caractéristiques démographiques. L'étude comportait deux phases : la phase 1 (majoration de la dose), durant laquelle la dose était majorée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que les patients obtiennent la « maîtrise totale » de leur asthme ou qu'ils atteignent la dose maximale du médicament de l'étude; et la phase 2, durant laquelle on poursuivait le traitement à une dose constante. Un large éventail de patients ont été admis à l'étude. Ils ont été stratifiés en 3 groupes selon le traitement antiasthmatique qu'ils prenaient dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire : strate 1 : patients qui n'avaient aucun antécédent de traitement par un corticostéroïde en inhalation (CSI) ou qui ne prenaient pas de CSI dans les 6 mois précédents; strate 2 : patients qui prenaient de faibles doses d'un CSI dans les 6 mois précédents (≤ 500 µg/jour de DPB ou l'équivalent, c.-à-d. ≤ 250 µg de PF); strate 3 : patients qui

prenaient des doses modérées de CSI dans les 6 mois précédents (> 500-1 000 µg/jour de DPB ou l'équivalent, c.-à-d. > 250-500 µg de PF).

Dans le cadre de l'étude SAM40027, deux degrés prédéfinis de maîtrise de l'asthme ont été évalués : « bonne maîtrise » (paramètre d'efficacité principal) et « maîtrise totale ».

La « bonne maîtrise » de l'asthme était définie par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- Cote des symptômes* > 1 permise ≤ 2 jours par semaine seulement,
- Prise du médicament de secours ≤ 2 jours et à ≤ 4 occasions par semaine,
- DEP matinal ≥ 80 % de la valeur théorique chaque jour

et de tous les critères suivants :

- aucun réveil nocturne,
- aucune exacerbation#,
- aucun effet indésirable entraînant la modification du traitement.

La « maîtrise totale » de l'asthme était définie par les critères suivants :

- absence complète de symptômes, aucune utilisation du médicament de secours,
- DEP matinal ≥ 80 % de la valeur théorique chaque jour,
- aucun réveil nocturne,
- aucune exacerbation# et
- aucun effet indésirable entraînant la modification du traitement.

La maîtrise de l'asthme devait être conservée, durant les semaines 5 à 12, 17 à 24 ou 29 à 36 de la phase 1, pendant au moins 6 des 7 dernières semaines ou pendant 7 des 8 dernières semaines du traitement pour que les paramètres d'évaluation composés définis ci-dessus puissent être atteints. Les mesures directes de l'inflammation des voies respiratoires et/ou l'hyperréactivité bronchique ne faisaient pas partie de ces paramètres d'évaluation composés.

Résultats de l'étude

Au terme de la phase 1, un plus grand nombre de patients prenant ADVAIR que de patients prenant le PF en inhalation seul ont obtenu une « bonne maîtrise » de leur asthme et ce, dans chacune des strates (voir le tableau 9 ci-dessous).

* Cote des symptômes : la cote 1 correspondait à des « symptômes se manifestant pendant une brève période de la journée ». Échelle globale : de 0 (aucun) à 5 (sévères).
# Selon la définition retenue, les exacerbations correspondaient à une détérioration de l'asthme nécessitant la prise d'un corticostéroïde oral, une visite à l'urgence ou une hospitalisation.

Tableau 9 Proportion de patients qui ont obtenu une « bonne maîtrise » de leur asthme durant l'étude SAM40027

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour ADVAIR vs PF	Nombre de sujets[2]
Proportion de sujets ayant obtenu une « bonne maîtrise » de leur asthme avec ADVAIR comparativement au PF seul durant la phase d'augmentation de la dose (phase 1, semaines 12 à 36)	Strate 1 : 71 % vs 65 % ($p = 0,039$)[1]	1 083
	Strate 2 : 69 % vs 52 % ($p < 0,001$)	1 160
	Strate 3 : 51 % vs 33 % ($p < 0,001$)	1 135

[1] Les résultats obtenus pour la strate 1 n'atteignaient pas la différence prédéfinie de 10 % entre les traitements utilisée pour indiquer une différence importante sur le plan clinique; ils sont présentés à titre de renseignement seulement.
[2] Excluant les sujets pour lesquels il manquait des covariables (VEMS initial). On considérait qu'il y avait « absence de maîtrise de l'asthme » si l'état d'un sujet n'était pas documenté ou s'avérait non évaluable.

Dans la strate 1 (patients n'ayant aucun antécédent de corticothérapie en inhalation ou n'ayant pas pris de CSI dans les 6 mois précédents), les résultats relatifs au paramètre principal n'ont pas atteint la différence prédéfinie de 10 % utilisée pour indiquer une différence importante sur le plan clinique (une différence de 6 % entre les traitements a été enregistrée). Cette observation concorde avec l'emploi recommandé des médicaments renfermant un BALA comme ADVAIR, qui ne doivent pas être prescrits comme traitement initial chez ces patients. ADVAIR ne doit être administré que si l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation à dose faible ou modérée ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un double traitement d'entretien.

Le tableau 10 (ci-dessous) présente la probabilité observée d'obtenir une « bonne maîtrise » de l'asthme de même que la différence absolue à ce chapitre, lorsqu'on compare ADVAIR et le PF seul.

Tableau 10 Probabilité d'obtenir une « bonne maîtrise » de l'asthme durant l'étude SAM40027

Strate	Probabilité d'obtenir une « bonne maîtrise » de l'asthme (ADVAIR vs PF seul)	Différence absolue – obtention d'une « bonne maîtrise » de l'asthme (ADVAIR vs PF seul)
Strate 1[+]	9 % (IC à 95 % : 0 % – 18 %)	6 % (IC à 95 % : 0 % – 11 %)
Strate 2	31 % (IC à 95 % : 19 % – 44 %)	16 % (IC à 95 % : 10 % – 22 %)
Strate 3	51 % (IC à 95 % : 31 % – 74 %)	17 % (IC à 95 % : 11 % – 23 %)

[+] Les résultats obtenus pour la strate 1 n'atteignaient pas la différence prédéfinie de 10 % entre les traitements utilisée pour indiquer une différence importante sur le plan clinique au regard de l'atteinte du paramètre principal (« bonne maîtrise » de l'asthme).

Des résultats semblables ont été observés pour ce qui est de la « maîtrise totale » de l'asthme. En effet, au terme de la phase 1, un plus grand nombre de patients prenant ADVAIR ont obtenu la « maîtrise totale » de leur asthme comparativement aux patients prenant le PF seul et ce, dans chacune des strates[+] ($p < 0,001$). Le tableau 11 (ci-dessous) présente la probabilité observée d'obtenir la « maîtrise totale » de l'asthme ainsi que la différence absolue à ce chapitre, lorsqu'on compare ADVAIR et le PF seul.

Tableau 11 Probabilité d'obtenir la « maîtrise totale » de l'asthme durant l'étude SAM40027

Strate	Probabilité d'obtenir la « maîtrise totale » de l'asthme (ADVAIR vs PF seul)	Différence absolue – obtention de la « maîtrise totale » de l'asthme (ADVAIR vs PF seul)
Strate 1[+]	34 % (IC à 95 %: 14 % – 58 %)	11 % (IC à 95 % : 5 % – 16 %)
Strate 2	65 % (IC à 95 %: 35 % – 101 %)	13 % (IC à 95 % : 8 % – 18 %)
Strate 3	124 % (IC à 95 % : 63 % – 209 %)	10 % (IC à 95 % : 6 % – 14 %)

[+] Les résultats obtenus pour la strate 1 n'atteignaient pas la différence prédéfinie de 10 % entre les traitements utilisée pour indiquer une différence importante sur le plan clinique au regard de l'atteinte du paramètre principal (« bonne maîtrise » de l'asthme).

En général, ces effets ont été observés plus tôt chez les patients sous ADVAIR que chez ceux sous PF seul et à une dose de CSI plus faible. Chez les patients qui ont obtenu une « bonne maîtrise » ou la « maîtrise totale » de leur asthme et ce, dans toutes les strates[+], le délai d'obtention de la première semaine de « bonne maîtrise » ou de « maîtrise totale » de l'asthme durant les semaines 1-12 était plus court dans les groupes sous ADVAIR que dans ceux sous PF seul ($p \leq 0{,}002$).

L'obtention d'une « bonne maîtrise » ou d'une « maîtrise totale » de l'asthme s'est traduite par une amélioration de la qualité de vie, évaluée à l'aide du *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Dans la strate 2 (semaine 52), 64 % et 53 % des patients ont signalé une diminution minime, voire inexistante de leur qualité de vie après le traitement par ADVAIR et le PF seul, respectivement, comparativement à 10 % et à 8 % des patients au début de l'étude. Dans la strate 3 (semaine 52), 57 % et 45 % des patients ont signalé une diminution minime voire inexistante de leur qualité de vie après le traitement par ADVAIR et le PF seul, respectivement, comparativement à 8 % et à 9 % des patients au début de l'étude. Un traitement stable et continu pendant 52 semaines s'est également traduit par un VEMS moyen significativement plus élevé à chacune des visites cliniques chez les patients sous ADVAIR comparativement à ceux sous PF seul ($p < 0{,}001$). Les différences entre les traitements à l'insu variaient de 0,13 L à 0,16 L dans la strate 2, et de 0,11 L à 0,15 L dans la strate 3 en faveur d'ADVAIR.

Dans le cadre de l'étude SAM40027, un effet indésirable était défini comme tout trouble médical indésirable survenant chez un sujet qui n'avait pas nécessairement un lien de causalité avec l'un ou l'autre des traitements à l'étude. Durant la période de traitement à l'insu, le pourcentage de patients qui ont manifesté un effet indésirable était similaire d'un groupe de traitement à l'autre dans chaque strate : strate 1 – 56 % dans le groupe sous PF et 55 % dans le groupe sous ADVAIR; strate 2 – 57 % dans le groupe sous PF et 60 % dans le groupe sous ADVAIR; strate 3 – 67 % dans le groupe sous PF et 69 % dans le groupe sous ADVAIR. Les effets indésirables liés au médicament signalés par au moins 1 % des sujets de l'un ou l'autre des groupes de traitement (toutes strates

[+] Les résultats obtenus pour la strate 1 n'atteignaient pas la différence prédéfinie de 10 % entre les traitements utilisée pour indiquer une différence importante sur le plan clinique au regard de l'atteinte du paramètre principal (« bonne maîtrise » de l'asthme).

confondues) ont été les suivants : enrouement (2 % sous PF vs 3% sous ADVAIR), candidose orale (2 % sous PF vs 2 % sous ADVAIR) et douleur pharyngolaryngée (1 % sous PF vs < 1 % sous ADVAIR). Un plus grand nombre de sujets ont subi un infarctus du myocarde et présenté une angine instable ou une angine de poitrine dans le groupe sous ADVAIR (n = 8) que dans le groupe sous PF seul (n = 3); cependant, aucun de ces effets n'a été jugé par les chercheurs comme étant lié au médicament de l'étude.

Essais cliniques sur la MPOC

Les données d'essais cliniques présentées ci-dessous sont tirées d'une étude de 52 semaines.

Étude de 52 semaines

Une étude clinique à long terme de 52 semaines réalisée auprès de 1 465 patients atteints de MPOC a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité d'ADVAIR DISKUS (propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol) à 500/50 µg à celles de ses constituants administrés seuls (propionate de fluticasone à 500 µg et salmétérol à 50 µg) et à celles d'un placebo, tous étant administrés deux fois par jour au moyen d'un inhalateur DISKUS. Pour être admis à l'étude, les patients devaient répondre aux critères suivants : antécédents établis de MPOC, VEMS mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur se situant entre 25 et 70 % de la valeur normale théorique, faible réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires (augmentation < 10 % du VEMS par rapport à la valeur normale théorique après l'administration de 400 µg de salbutamol) et rapport VEMS/CVF ≤ 70 % avant la prise d'un bronchodilatateur. Étaient exclus de l'étude les patients qui avaient d'autres maladies respiratoires en plus de la MPOC, ceux qui devaient avoir recours à l'oxygénothérapie de longue durée et ceux qui avaient pris des corticostéroïdes en inhalation ou à action systémique ou encore des antibiotiques au cours des 4 semaines précédant le début de l'étude.

La principale mesure d'efficacité était le VEMS mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur.

Les résultats ont indiqué que, tout au long de la période de traitement, le VEMS mesuré avant la prise du bronchodilatateur était plus élevé de 133 mL, de 73 mL et de 95 mL dans le groupe ADVAIR DISKUS 500/50, comparativement aux groupes placebo (p < 0,001), salmétérol à 50 µg (p < 0,001) et fluticasone à 500 µg (p < 0,001), respectivement.

Les chercheurs ont évalué la qualité de vie liée à la maladie en se servant du *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Dans le groupe ADVAIR DISKUS 500/50, ils ont observé un changement moyen brut de la cote totale s'échelonnant de -2,4 à la semaine 2 à -4,5 à la semaine 52. Ils ont constaté un changement significatif sur le plan clinique supérieur à 4,0 dès la semaine 8 dans le groupe ADVAIR DISKUS 500/50, mais non dans les groupes placebo, salmétérol à 50 µg et fluticasone à 500 µg.

La fréquence générale des manifestations indésirables et des effets indésirables liés à la MPOC était similaire dans les quatre groupes durant la période de traitement. L'effet indésirable lié au médicament le plus fréquemment signalé a été la candidose de la bouche et de la gorge (ADVAIR DISKUS à 500/50 µg : 6 %, fluticasone à 500 µg : 6 %, salmétérol à 50 µg : 1 % et placebo : 1 %). Une infection des voies respiratoires inférieures et une pneumonie sont survenues chez 7 % des patients des groupes placebo et salmétérol, comparativement à 12 % et à 14 % dans les groupes propionate de fluticasone à 500 µg et ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, respectivement.

Aucun effet significatif sur le plan clinique n'a été observé dans les groupes de traitement pour ce qui est de l'ECG, des signes vitaux et du nombre d'ecchymoses.

La densité osseuse et le taux de fracture n'ont pas été évalués au cours de cette étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Note : Pour connaître le tableau pharmacologique complet du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol, consulter la monographie de SEREVENT et de FLOVENT.

Chez l'animal

On a mené une étude pharmacologique d'innocuité chez des cobayes anesthésiés en vue de déterminer si le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée agissait sur les effets cardiovasculaires et pulmonaires du xinafoate de salmétérol administré par voie intraveineuse. On a administré deux doses de propionate de fluticasone (à raison de 10 mg/kg s.c.) ou de l'excipient (témoin) 24 et 3 heures avant l'injection de xinafoate de salmétérol.

Le salmétérol, administré en doses intraveineuses de 0,01 à 100 µg/kg (doses égales ou supérieures à celles qui produisent un effet pharmacologique ou à la quantité de médicament susceptible d'être absorbée par suite de l'inhalation de la substance en clinique), n'a eu que les effets correspondant au tableau pharmacologique connu du composé, soit une baisse de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque. L'administration antérieure de propionate de fluticasone n'a pas eu pour effet d'intensifier ces manifestations.

Comportement pharmacocinétique

On a mesuré la concentration plasmatique du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol administrés en concomitance dans le cadre d'études portant sur l'inhalation d'une dose unique, menées chez le rat et le chien. La concentration plasmatique consécutive à l'administration de la dose la plus faible prévue dans ces études (28/73 µg/kg chez le rat, 48/50 µg/animal chez le chien) était environ 30 fois et 26 fois plus élevée chez le rat, et 13 fois et de 3 à 5 fois plus élevée chez le chien, que la concentration maximale de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol susceptible d'être atteinte chez l'être humain.

Pour étudier les propriétés pharmacocinétiques du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol administrés par inhalation à raison de doses répétées, on a suivi l'évolution de la concentration plasmatique de ces substances lors d'études de toxicité réalisées chez le rat et le chien.

Chez ces deux espèces, le salmétérol n'a pas modifié la concentration plasmatique du propionate de fluticasone, pas plus que celui-ci n'a influé sur la concentration plasmatique du salmétérol, les deux agents ayant été administrés en concomitance.

Chez l'être humain
On a étudié les effets pharmacodynamiques et les propriétés pharmacocinétiques de l'association médicamenteuse contenue dans la poudre pour inhalation administrée à l'aide du dispositif DISKUS. À cet effet, la population, constituée de volontaires sains d'âge adulte et de sexe masculin ou féminin, a reçu une dose unique et des doses multiples du produit.

Ces études ont montré que les effets pharmacodynamiques systémiques du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol administrés en association sont essentiellement les mêmes que ceux qui sont observés lorsque ces composés sont administrés seuls ou en concomitance.

Rien n'indique que l'exposition systémique au salmétérol a été modifiée par l'exposition systémique concomitante au propionate de fluticasone. Dans une étude, on n'a pas observé de différence significative sur le plan de la C_{max} et du T_{max} plasmatiques du salmétérol chez les patients traités par l'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol à raison de 500 µg et de 100 µg, respectivement, 2 fois par jour (C_{max} : 0,23 ng/mL) par rapport à ceux qui ont reçu du xinafoate de salmétérol en monothérapie à raison de 100 µg 2 fois par jour (C_{max} : 0,22 ng/mL).

L'exposition systémique au propionate de fluticasone est semblable, que ce produit soit administré, à une même dose, en monothérapie ou en association avec le xinafoate de salmétérol.

Résultats à long terme dans la prise en charge de la MPOC
L'étude SCO30003 d'une durée de 3 ans visait à évaluer l'effet d'un traitement biquotidien par ADVAIR DISKUS à 500/50 µg, par le propionate de fluticasone à 500 µg, par le salmétérol à 50 µg ou par un placebo sur la mortalité toutes causes confondues chez une population de 6 112 patients atteints de MPOC (définie comme étant la population soumise à l'évaluation de l'efficacité, selon l'intention de traiter). Les patients étaient âgés de 40 à 80 ans, présentaient une MPOC modérée ou sévère, un VEMS initial (avant la prise d'un bronchodilatateur) < 60 % de la valeur théorique et une réversibilité théorique < 10 %. Ils ont été répartis au hasard dans les groupes de traitement à double insu. Durant l'étude, les patients étaient autorisés à prendre leurs médicaments habituels contre la MPOC, sauf les corticostéroïdes pour inhalation, les bronchodilatateurs à longue durée d'action et les corticostéroïdes à action systémique au

long cours. La survie après 3 ans, indépendamment de la durée du traitement, a été déterminée pour tous les patients.

Le critère d'évaluation principal de l'étude SCO30003 était l'effet d'ADVAIR DISKUS à 500/50 µg administré deux fois par jour, comparativement à celui du placebo, sur la mortalité toutes causes confondues après 3 ans. Au bout de la période de 3 ans, le taux de décès dans le groupe placebo et le groupe ADVAIR DISKUS à 500/50 µg a été de 15,2 % et de 12,6 % respectivement, ce qui équivaut à une réduction du risque absolu de 2,6 %. D'après les résultats de cette étude, tous corrigés de façon à tenir compte de deux analyses provisoires prévues à l'étude, le rapport des risques instantanés pour ADVAIR DISKUS à 500/50 µg versus le placebo était de 0,825 (IC à 95 % : 0,68 – 1,00, $p = 0,052$). On a également noté une tendance vers une meilleure survie chez les sujets traités par ADVAIR DISKUS à 500/50 µg versus le placebo durant la période de 3 ans, mais cette amélioration n'a pas atteint le seuil de signification statistique préétabli de $p \leq 0,05$.

Dans cette étude, ADVAIR DISKUS à 500/50 µg a réduit le taux d'exacerbation modérée ou sévère de 25 % comparativement au placebo (IC à 95 % : 19 % – 31 %, $p < 0,001$). ADVAIR DISKUS a réduit le taux d'exacerbation de 9 % par comparaison avec le propionate de fluticasone (IC à 95 % : 1 % – 16 %, $p = 0,024$) et de 12 % comparativement au salmétérol (IC à 95 % : 5 % – 19 %, $p = 0,002$).

La qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), s'est améliorée dans tous les groupes recevant le traitement actif par comparaison au groupe placebo. On a noté une variation moyenne corrigée de -4,3 unités à la 48e semaine de traitement par ADVAIR DISKUS à 500/50 µg. L'amélioration moyenne sur 3 ans pour ADVAIR DISKUS a été de -3,1 unités comparativement au placebo (IC à 95 % : -4,1 – -2,1; $p < 0,001$), de -2,2 unités en comparaison avec le salmétérol ($p < 0,001$) et de -1,2 unité comparativement au propionate de fluticasone ($p = 0,017$).

Durant la période de traitement de 3 ans de l'étude SCO30003, les mesures du VEMS ont été plus élevées dans le groupe sous ADVAIR DISKUS à 500/50 µg que dans le groupe sous placebo (différence moyenne sur 3 ans de 92 mL, IC à 95 % : 75 – 108 mL; $p < 0,001$). ADVAIR DISKUS a aussi été plus efficace que le propionate de fluticasone ou le salmétérol pour ce qui est d'améliorer le VEMS (différence moyenne sur 3 ans de 50 mL et de 44 mL, respectivement, $p < 0,001$ dans les deux cas). En moyenne sur 3 ans, on a observé chez les sujets traités par ADVAIR DISKUS une hausse de 29 mL du VEMS mesuré après la prise d'un bronchodilatateur par rapport aux valeurs initiales, tandis que les sujets sous placebo, propionate de fluticasone et salmétérol affichaient une baisse après 3 ans (-62 mL, -15 mL et -21 mL, respectivement).

Médicaments antiasthmatiques renfermant du propionate de fluticasone employés durant la grossesse

Une étude épidémiologique rétrospective d'observation de cohortes utilisant des dossiers électroniques de santé au Royaume-Uni a été menée afin d'évaluer le risque de malformations congénitales d'importance après l'exposition au propionate de fluticasone seul ou à une association propionate de fluticasone-salmétérol durant le premier trimestre de la grossesse, comparativement à des corticostéroïdes en inhalation ne renfermant pas de propionate de fluticasone. Aucun agent de comparaison placebo n'a été inclus dans cette étude compte tenu de l'affection dont souffraient les participantes. Comme il s'agissait d'une étude épidémiologique, les biais pourraient ne pas avoir été contrôlés dans la même mesure qu'ils l'auraient été dans le cadre d'une étude clinique.

Au sein de la cohorte de patientes asthmatiques, on a recensé 5 362 grossesses chez des patientes exposées à des corticostéroïdes en inhalation durant le premier trimestre. De ce nombre, on a fait état de 131 malformations congénitales d'importance, lesquelles ont été diagnostiquées avant l'âge de 1 an. Des 1 612 (30 %) grossesses ayant été exposées au propionate de fluticasone ou à l'association propionate de fluticasone-salmétérol, 42 cas de malformations congénitales d'importance ont été diagnostiqués. Parmi les 3 750 (70 %) grossesses qui ont été exposées à un corticostéroïde en inhalation ne renfermant pas de propionate de fluticasone, 89 cas de malformation congénitales d'importance ont été diagnostiqués. Le rapport de cotes ajusté pour les malformations congénitales d'importance diagnostiquées avant l'âge de 1 an était de 1,1 (IC à 95 % : de 0,5 à 2,3) pour les femmes atteintes d'asthme modéré exposées au propionate de fluticasone comparativement à celles exposées à un corticostéroïde en inhalation ne renfermant pas de propionate de fluticasone et de 1,2 (IC à 95 % : de 0,7 à 2,0) pour les femmes atteintes d'asthme considérable ou sévère. On n'a relevé aucune différence dans le risque de malformations congénitales d'importance après l'exposition durant le premier trimestre de grossesse entre le propionate de fluticasone seul et l'association propionate de fluticasone-salmétérol. Les risques absolus de malformations congénitales d'importance pour toutes les strates de gravité de l'asthme allaient de 2,0 à 2,9 par 100 grossesses exposées au propionate de fluticasone.

TOXICOLOGIE

Note : Pour connaître le tableau toxicologique complet du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol, consulter la monographie de SEREVENT et de FLOVENT.

Toxicité aiguë

Le tableau ci-dessous présente le détail des études ayant porté sur l'administration de doses uniques.

Espèce (race)	Voie d'administration	Exposition nominale - concentration (µg/L) (xinafoate de salmétérol: propionate de fluticasone)	Groupe initial M	Groupe initial F	Durée du traitement (en jours)
Rat (Wistar)	Poudre pour inhalation	0:0	10	10	1
		75:40	10	10	
		0:0	5	5	
		10:20	5	5	
		20:40	5	5	
Rat (Wistar)	Poudre pour inhalation	0:0	7	7	1
		1:2	7	7	
		2:4	7	7	
		5:10	7	7	
		10:20	7	7	
		20:40	7	7	
Rat (Wistar)	Poudre pour inhalation	0:0	10	0	1
		75:0	10	0	
		75:40	10	0	

Les rats ont bien toléré les fortes doses uniques de l'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol administrées par inhalation. Tous les résultats observés étaient prévus compte tenu des doses de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol administrées, à une exception près (légère myocardite auriculaire).

La légère myocardite auriculaire diagnostiquée s'est produite à des doses égales et supérieures à 28 µg/kg (salmétérol) et à 73 µg/kg (propionate de fluticasone), lesquelles ont entraîné une concentration plasmatique du médicament au moins 30 fois (salmétérol) et 26 fois (propionate de fluticasone) supérieure aux concentrations maximales obtenues chez l'être humain. La lésion, qui a pris la forme d'une dégénérescence et d'une infiltration de mononucléaires, touchait surtout l'oreillette gauche. On n'a pas observé pareille altération lors des études antérieures dans lesquelles les médicaments ont été administrés en monothérapie.

La lésion était présente 48 heures après l'administration de la dose unique, mais s'était complètement résorbée après 14 jours. On n'a pas noté d'intensification de l'activité enzymatique dans le plasma (aspartate aminotransférase, lactate déshydrogénase ou créatine-phosphokinase) 48 heures après l'exposition au traitement. On n'a pas relevé de différence marquée sur le plan de la fréquence ou du rythme cardiaques entre les rats traités par le salmétérol en monothérapie et ceux qui ont reçu cette substance en association avec le propionate de fluticasone; toutefois, les animaux exposés à l'association médicamenteuse ont subi une baisse légèrement plus marquée et plus prolongée de la tension artérielle. Lors des études portant sur l'administration de doses multiples à des rats, aucune lésion auriculaire n'est survenue.

Il est peu probable que cette observation soit pertinente chez l'être humain, car on a signalé l'apparition de la lésion précitée chez des rats ayant reçu, en concomitance, d'autres β_2-agonistes et corticostéroïdes d'emploi courant et bien tolérés en clinique.

Toxicité à long terme

Les résultats constatés au cours d'études toxicologiques d'une durée allant jusqu'à 13 semaines menées chez des rats et des chiens au moyen de doses multiples administrées par inhalation étaient généralement prévus, compte tenu des doses de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol utilisées. Dans la plupart des cas, les manifestations étaient caractéristiques des effets d'une surdose de β_2-agoniste ou de corticostéroïde.

Le tableau ci-dessous présente le détail des études toxicologiques à long terme.

Espèce (race)	**Voie d'administration**	**Exposition nominale – concentration (µg/L) (xinafoate de salmétérol: propionate de fluticasone)**	**Groupe initial**		**Durée du traitement (en semaines)**
			M	**F**	
Rat (Wistar)	Inhalation	0:0 2:0,2 20:2	6 7 7	6 7 7	2
Rat (Sprague-Dawley et Wistar)	Inhalation	0:0 0:2 20:0 20:0,02 20:0,2 20:2	5 5 5 5 5 5	5 5 5 5 5 5	2
Rat (Wistar)	Inhalation	0:0 2:4 2:10 4:20 10:20	26 21 21 26 26	26 21 21 26 26	2 ou 5
Rat (Wistar)	Inhalation	0:0 3:0 0:6 0,6:6 3:6	41 31 31 31 41	41 31 31 31 41	13
Chien (beagle)	Inhalation	0:0 15:15 150:150	2 2 2	2 2 2	2
Chien (beagle)	Inhalation	0:0 5:0 15:0 5:10 5:25 15:30 15:75	2 2 2 2 2 2 2	2 2 2 2 2 2 2	2
Chien (beagle)	Inhalation	0:0 15:0 0:30 3:30 15:30	6 4 4 4 6	6 4 4 4 6	13

La seule observation non signalée lors des études antérieures, qui portaient sur l'administration de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol en monothérapie, est une coronarite focale.

Une coronarite focale transitoire s'est manifestée de façon sporadique chez des rats Wistar exposés quotidiennement, pendant deux semaines, à l'association propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol. De courte durée, la lésion s'est entièrement résorbée malgré la poursuite du traitement et n'a jamais été mise en évidence lors des études de 5 et de 13 semaines. Elle s'est révélée spécifique à l'égard tant de l'espèce que de la race, puisqu'elle était absente chez le chien et chez le rat Sprague-Dawley.

Lors d'études de toxicité par inhalation de deux semaines menées chez le chien, l'accélération du pouls liée au salmétérol a été légèrement plus marquée dans les groupes ayant reçu l'association médicamenteuse, comparativement aux sujets qui recevaient le salmétérol en monothérapie. Cela dit, l'association médicamenteuse n'a eu aucun effet significatif sur l'ECG ni sur les caractères histopathologiques du cœur chez cette espèce.

Reproduction
La fréquence des anomalies mineures et majeures observées chez le rat et la souris par suite de l'administration concomitante de fortes doses de propionate de fluticasone par voie sous-cutanée et de salmétérol par voie orale est comparable à celle qu'on a relevée lors d'études portant sur l'administration de ces agents en monothérapie. Toutefois, deux altérations – transposition de l'artère ombilicale (gauche) et ossification incomplète de l'occipital – sont survenues à une fréquence plus élevée chez les rats ayant reçu la plus forte dose du traitement d'association (soit 100 µg/kg:10 mg/kg, propionate de fluticasone:xinafoate de salmétérol).

Pour les deux altérations, l'exposition correspondant à la dose sans effet (30 µg/kg:1 mg/kg, propionate de fluticasone:xinafoate de salmétérol) est environ 12 fois (salmétérol) et 4 fois (propionate de fluticasone) plus élevée que l'exposition maximale associée à une dose normale chez l'être humain, à savoir 50:50 µg (propionate de fluticasone:xinafoate de salmétérol).

Mutagénicité
Les études sur la mutagénicité réalisées à l'aide du propionate de fluticasone et du xinafoate de salmétérol en monothérapie n'ont fait ressortir aucun signe de génotoxicité.

L'association médicamenteuse n'a pas fait l'objet d'études de génotoxicité.

Cancérogénicité
Au cours d'études à long terme, le xinafoate de salmétérol a provoqué l'apparition de tumeurs bénignes du muscle lisse du mésovarium chez la rate et de l'utérus chez la souris. Ces résultats chez les rongeurs sont semblables à ceux qui ont été signalés dans des études antérieures ayant porté sur d'autres agonistes des récepteurs β-adrénergiques. La pertinence de ces observations chez les humains n'a pas été déterminée.

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

L'association propionate de fluticasone-xinafoate de salmétérol n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité.

RÉFÉRENCES

1. Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/fluticasone combination inhaler. A new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Invest* 1998;16(3):193-201.

2. Boulet LP, Cowie R, Johnston P, Krakovsky D, Mark S. Comparison of Diskus inhaler, a new multidose powder inhaler, with Diskhaler inhaler for the delivery of salmeterol to asthmatic patients. Canadian Study Group. *J Asthma* 1995;32(6):429-436.

3. Calverley MA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2007;356(8):775-789.

4. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999;6(1):45-51.

5. Dahl R, Lundback B, Malo JL, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P *et al.* A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest* 1993;104(5):1352-1358.

6. Falcoz C, Mackie AE, Moss J, Horton J, Ventresca GP, Brown A *et al.* Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled from the Diskhaler and the Diskus after repeat doses in healthy subjects and asthmatic patients. *J Allergy and Clin Immunol* 1999;99(0091-6749):s505.

7. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-224.

8. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84(suppl. A):25-29.

9. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6, 1re partie):1108-1116.

10. Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JB. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. European Study Group. *Thorax* 1993;48(2):148-153.

11. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A *et al.* Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2, 1re partie):527-534.

12. Taylor DR, Town GI, Herbison GP, Boothman-Burrell D, Flannery EM, Hancox B *et al.* Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998;53(9):744-752.

13. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(2):97-105.

14. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-1488.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrADVAIR DISKUS
propionate de fluticasone et salmétérol en poudre pour inhalation, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » d'ADVAIR DISKUS, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ADVAIR DISKUS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Asthme (patients de 4 ans et plus) :

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

ADVAIR DISKUS doit être utilisé chez les patients :

- dont l'asthme n'est pas maîtrisé de manière satisfaisante par un médicament antiasthmatique à long terme comme un corticostéroïde en inhalation (CSI) employé seul; ou
- dont la gravité de l'asthme justifie un traitement par un CSI et un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action (BALA).

ADVAIR DISKUS ne doit pas être le premier médicament antiasthmatique que vous utilisez, à moins d'avis contraire de votre médecin. Il est prescrit seulement lorsqu'un traitement régulier par un CSI et un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, ne contribue pas à soulager efficacement vos troubles respiratoires. ADVAIR DISKUS aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante dus à l'asthme.

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

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) :

La MPOC est un type d'affection pulmonaire qui se traduit souvent par un rétrécissement permanent des voies respiratoires et qui entraîne des difficultés à respirer. Chez de nombreux patients, ce rétrécissement résulte de nombreuses années de tabagisme. Si vous souffrez de MPOC, vous devez absolument cesser de fumer afin d'empêcher l'aggravation de votre état. Veuillez consulter votre médecin ou un autre professionnel de la santé pour obtenir de l'aide pour cesser de fumer.

ADVAIR DISKUS doit être pris dans le but de maîtriser à long terme les symptômes de la MPOC et pour prévenir la respiration sifflante chez les adultes souffrant de MPOC.

Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes, car il peut leur être nocif même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Les effets de ce médicament :

ADVAIR DISKUS contient deux ingrédients médicinaux, le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol.

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde en inhalation. Les corticostéroïdes sont utilisés contre les troubles respiratoires en raison de leur effet anti-inflammatoire. Ils atténuent l'enflure et l'irritation des parois des petits conduits respiratoires des poumons et, ce faisant, facilitent la respiration.

Le xinafoate de salmétérol est un BALA. Il provoque un relâchement des muscles situés dans les parois des petits conduits respiratoires des poumons. Il contribue ainsi à ouvrir les voies respiratoires et à faciliter le passage de l'air dans les poumons. L'effet du xinafoate de salmétérol dure au moins 12 heures. Lorsqu'il est pris régulièrement avec un corticostéroïde en inhalation, il aide à maintenir les petits conduits respiratoires dégagés.

Les corticostéroïdes contribuent également à prévenir les crises d'asthme. Prises régulièrement de manière simultanée, ces deux substances vous aideront à maîtriser vos problèmes respiratoires.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

ADVAIR DISKUS n'agit pas assez rapidement pour soulager une crise soudaine d'essoufflement ou de respiration sifflante due à l'asthme ou à la MPOC. Il convient d'utiliser un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, en pareil cas (p. ex. crises d'asthme).

Important :
N'utilisez pas ADVAIR DISKUS si :

- vous êtes allergique ou si vous avez déjà eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou au xinafoate de salmétérol;
- vous êtes allergique au lactose (sucre du lait) ou aux protéines du lait;
- vous avez des antécédents médicaux de tachyarythmie (trouble caractérisé par un rythme cardiaque rapide et/ou irrégulier);
- vous avez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée.

Les ingrédients médicinaux sont :
Le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
Le lactose (sucre du lait) et des protéines du lait.

La présentation :
ADVAIR DISKUS est une poudre pour inhalation administrée au moyen d'un dispositif d'inhalation en plastique qui renferme une bande d'aluminium de 28 ou 60 coques. Chaque coque libère 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate) par inhalation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ADVAIR DISKUS n'est pas destiné au traitement des crises d'asthme aiguës ou d'une intensification soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante chez les patients atteints de MPOC. Si vous présentez une crise soudaine de respiration sifflante et d'essoufflement dans l'intervalle qui sépare vos doses d'ADVAIR DISKUS, vous devez utiliser le médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, que le médecin vous a prescrit. Utilisez ce médicament selon les directives de votre médecin.

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

Si vous vous trouvez dans une des situations suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien **avant** et pendant le traitement par ADVAIR DISKUS, de sorte qu'il puisse déterminer si vous devez commencer ou continuer à prendre ce médicament :

- Vous présentez des problèmes aux yeux, comme un glaucome, des cataractes, une vision trouble ou d'autres changements de la vision;
- Vous souffrez d'une infection à la poitrine (p. ex. rhume, bronchite);
- Vous avez déjà cessé de prendre un autre médicament pour vos troubles respiratoires à cause d'une allergie ou de tout autre problème;
- On vous a dit que vous êtes allergique au lactose (sucre du lait) ou aux protéines du lait;
- Vous avez déjà souffert d'une infection à levures (muguet) dans la bouche;
- Vous êtes actuellement traité pour une affection de la thyroïde;
- Vous souffrez de diabète;
- Vous souffrez d'hypertension (pression artérielle élevée);
- Vous avez une maladie du cœur;
- Vous avez déjà souffert d'infections tuberculeuses (TB);
- Vous prenez d'autres « stéroïdes », que ce soit par voie orale ou par inhalation;
- Vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez;
- Vous prenez un médicament appelé « kétoconazole » pour traiter une infection fongique;
- Vous prenez des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir et produits contenant du cobicistat);
- Vous avez des problèmes de foie ou souffrez de cirrhose.

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

Les médicaments comme ADVAIR DISKUS peuvent provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

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

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

Autres mises en garde :

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

Votre asthme doit être l'objet d'une évaluation à intervalles réguliers, comme convenu avec votre médecin. Une fois votre asthme maîtrisé de façon durable, votre médecin pourrait ajuster la dose d'ADVAIR DISKUS. Ne cessez pas de prendre ADVAIR DISKUS et ne modifiez pas la dose, sauf avis contraire de votre médecin.

Lorsque les BALA sont utilisés seuls, en l'absence d'un CSI, ils augmentent le risque d'hospitalisation et de décès attribuables à des problèmes d'asthme. ADVAIR DISKUS renferme à la fois un CSI et un BALA. Les études ont montré que lorsqu'un CSI et un BALA sont employés en concomitance, il n'y a pas de risque accru significatif d'hospitalisations et de décès attribuables à des problèmes d'asthme.

Avertissez votre médecin immédiatement si :
- Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou du serrement de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de vos essoufflements;
- Vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement;
- Vous prenez une quantité de plus en plus grande de médicament « de soulagement » à action rapide.

Ces signes pourraient indiquer que votre asthme est peut-être en train de s'aggraver. Ne cessez pas de prendre ADVAIR DISKUS sans consulter votre médecin.

Mises en garde propres à la MPOC :
- Si vous présentez les symptômes d'une exacerbation, informez-en votre médecin immédiatement.
- Les patients atteints de MPOC risquent davantage de faire une pneumonie (infection des poumons). Les médicaments comme ADVAIR DISKUS peuvent aussi augmenter le risque de pneumonie. Or, les symptômes de la pneumonie et ceux des exacerbations de la MPOC sont souvent similaires. Il est donc important de consulter votre médecin dès que vous soupçonnez une infection, puisque la moindre infection pulmonaire doit être traitée sans attendre. Votre médecin pourrait également vous recommander de vous faire vacciner contre la grippe chaque année.

Vous devez éviter les contacts étroits avec les personnes qui souffrent d'un rhume ou d'une grippe et vous renseigner auprès de votre médecin au sujet du vaccin contre la grippe.

Les signes suivants vous avertissent que votre MPOC est peut-être en train de s'aggraver. Vous devriez communiquer avec votre médecin dès le moment où ils apparaissent.
- Augmentation ou diminution inhabituelle de la quantité de sécrétions;
- Accroissement inhabituel de la consistance et de la viscosité des sécrétions;
- Présence de sang dans les sécrétions;
- Changement de la couleur des sécrétions vers le brun, le jaune ou le vert;
- Augmentation inhabituelle de la gravité de l'essoufflement, de la toux ou de la respiration sifflante;
- Symptômes évocateurs d'un rhume (p. ex., mal de gorge);
- Fatigue ou fièvre inexpliquée;
- Serrements de poitrine;
- Enflure inexpliquée;
- Nécessité d'accroître le nombre d'oreillers afin de mieux dormir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits utilisés en médecine douce.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ADVAIR DISKUS englobent :
- les médicaments semblables à ADVAIR DISKUS qu'on utilise pour traiter les maladies respiratoires, en raison du risque accru d'effets secondaires possibles. Cela comprend les autres médicaments qui renferment un BALA ou un corticostéroïde;

- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida (p. ex., ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir et produits contenant du cobicistat);
- le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques);
- les bêtabloquants utilisés dans le traitement de l'hypertension [pression artérielle élevée] ou d'autres problèmes cardiaques (p. ex., propranolol) ou dans le traitement du glaucome;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase);
- les médicaments utilisés pour réduire la concentration de potassium dans le sang (c.-à-d. les diurétiques, qui stimulent l'excrétion d'urine) et qui sont employés pour abaisser la pression artérielle;
- les méthylxanthines (telle la théophylline), utilisées pour traiter l'asthme et la MPOC.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est très important que vous utilisiez ADVAIR DISKUS 2 fois par jour, et ce, tous les jours, même si vous n'avez pas de symptômes. C'est ce qui aidera à vous protéger des symptômes qui peuvent survenir le jour comme la nuit. **Cependant, vous ne devez pas l'utiliser plus de deux fois par jour.** Si vous prenez plus d'un médicament en inhalation, assurez-vous de bien connaître l'utilité de chacun d'eux et de savoir dans quelles circonstances vous devez les prendre.

Ne cessez pas de prendre ADVAIR DISKUS subitement, même si vous vous sentez mieux. Le médecin peut vous renseigner sur la façon d'arrêter lentement le traitement, le cas échéant. Ne modifiez pas la posologie, sauf avis contraire du médecin. Si vous devez être hospitalisé pour une intervention chirurgicale, apportez ADVAIR DISKUS et informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce médicament à moins d'avis contraire du médecin.

Dose habituelle – traitement de l'asthme :
Chez les patients de 12 ans et plus, la posologie habituelle est la suivante :

ADVAIR DISKUS *100* – Une inhalation 2 fois par jour

ou

ADVAIR DISKUS *250* – Une inhalation 2 fois par jour

ou

ADVAIR DISKUS *500* – Une inhalation 2 fois par jour.

Chez les patients de 4 à 11 ans, la posologie habituelle est la suivante :

ADVAIR DISKUS *100* – Une inhalation 2 fois par jour.

L'usage d'ADVAIR DISKUS chez les enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandé à l'heure actuelle, étant donné le peu de données cliniques obtenues à ce jour.

Dose habituelle – traitement de la MPOC :
Chez les adultes (18 ans et plus), la posologie habituelle est la suivante :

ADVAIR DISKUS *250* – Une inhalation 2 fois par jour

ou

ADVAIR DISKUS *500* – Une inhalation 2 fois par jour.

Si la présence de mucus vous incommode, tentez de dégager vos voies respiratoires le plus possible en toussant avant de prendre ADVAIR DISKUS. Ainsi, le médicament pourra pénétrer plus profondément dans vos poumons.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si, par mégarde, vous prenez **une dose plus élevée que la dose recommandée**, il se peut que vous sentiez votre cœur battre plus vite que d'habitude et que vous trembliez. Parmi les autres symptômes que vous pourriez manifester, citons les maux de tête, la faiblesse musculaire et les douleurs aux articulations.

Il peut être extrêmement dangereux d'abuser de ce médicament. Si vous avez utilisé pendant une période prolongée (mois ou années) une dose d'ADVAIR DISKUS plus élevée que la dose recommandée, vous devez demander conseil à votre médecin ou pharmacien. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire graduellement votre dose. Ne cessez pas de prendre votre médicament subitement.

Oubli d'une dose :
Il est **très important que vous utilisiez ADVAIR DISKUS régulièrement**. Si vous oubliez d'inhaler une dose, ne vous inquiétez pas; prenez la dose manquée dès que vous constatez cet oubli. **Toutefois**, si l'heure de votre prochaine dose habituelle arrive bientôt, attendez ce moment. Ne prenez pas une double dose. Par la suite,

continuez de prendre votre médicament au moment habituel.

Description d'ADVAIR DISKUS

L'inhalateur ADVAIR DISKUS est emballé dans un sachet d'aluminium plastifié offrant une protection contre l'humidité. **N'ouvrez pas le sachet d'aluminium avant d'être prêt à utiliser l'inhalateur.** Lorsque vous sortez l'inhalateur DISKUS de son sachet d'aluminium, il est en **position fermée**. Jetez le sachet de façon sécuritaire. Inscrivez la date à laquelle vous devez jeter l'inhalateur sur la première ligne vide de l'étiquette. Cette date se situe 1 mois après la date d'ouverture du sachet d'aluminium.

Les coques protègent la poudre pour inhalation des effets atmosphériques.

Lorsqu'il est neuf, l'inhalateur DISKUS contient 28 ou 60 doses de médicament, présentées sous forme de poudre et emballées individuellement. Le dispositif est muni d'un compteur de doses qui vous indique le nombre de doses restantes. Il compte à rebours de 28 ou 60 à 1 et **affiche des chiffres en rouge pour les cinq dernières doses.**

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

Comment utiliser correctement ADVAIR DISKUS

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

Quand vous devez prendre une dose de médicament, il vous suffit de suivre les six étapes simples illustrées ci-dessous :
1. Ouvrir, 2. Pousser, 3. Expirer, 4. Inhaler, 5. Fermer, 6. Rincer.

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

1. Ouvrir

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

2. Pousser

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

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

3. Expirer

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

4. Inhaler

Prenez le temps de lire attentivement cette section avant de commencer à inhaler votre dose de médicament.
Une fois que vous avez vidé l'air de vos poumons, placez l'embout dans votre bouche et serrez les lèvres autour. Inspirez régulièrement et profondément par la bouche jusqu'à ce que vos poumons soient remplis d'air.

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

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

5. Fermer

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

6. Rincer

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

Pour tirer tous les bienfaits de votre traitement, n'oubliez pas de prendre une inhalation d'ADVAIR DISKUS deux fois par jour, tous les jours, ou conformément aux directives de votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les médicaments n'ont pas le même effet chez toutes les personnes. Ce n'est pas parce que certains patients ont éprouvé des effets indésirables que vous en éprouverez aussi. Toutefois, si un effet indésirable vous incommode, veuillez communiquer avec votre médecin. Certains effets ont été signalés, dont les suivants; ils s'atténuent habituellement à mesure que le traitement se poursuit :

Effets sur le cœur
- Battements cardiaques plus rapides qu'à l'habitude

Effets sur les muscles et les articulations
- Douleur dans les articulations
- Crampes musculaires

Effets sur le système nerveux
- Sensation légère de tremblement
- Mal de tête
- Modifications du comportement (y compris l'agitation, l'anxiété et l'irritabilité)
- Troubles du sommeil
- Évanouissement
- Sensation de tournoiement (vertige)
- Étourdissements

Autres effets
- Enrouement et altération de la voix
- Ecchymoses (bleus) plus fréquentes

Il est très important de prendre votre médicament régulièrement pour maîtriser votre asthme et de consulter votre médecin pour savoir si votre état doit être l'objet d'une surveillance particulière.

Il convient de faire particulièrement attention aux situations suivantes :
- vous preniez des corticostéroïdes sous une autre forme (injection ou comprimé) et êtes passé à un CSI – il faut être à l'affût de l'apparition de fatigue, de faiblesse, de nausées et de vomissements ou d'une diminution de la pression artérielle.
- vous souffrez de diabète – une surveillance plus fréquente de votre glycémie et un ajustement de votre traitement antidiabétique peuvent s'avérer nécessaires.
- vous présentez une légère infection à levures de la bouche ou de la gorge (appelée *muguet* ou *candidose*) ou, rarement, de l'œsophage. Parmi les manifestations courantes, on note l'apparition de plaques blanchâtres, douloureuses et légèrement surélevées sur la langue et à l'intérieur des joues. Veillez à vous rincer la bouche et à vous gargariser avec de l'eau après avoir pris ADVAIR DISKUS, et crachez l'eau de rinçage et de gargarisme. Le nettoyage des prothèses dentaires peut avoir le même effet.
- ADVAIR DISKUS est prescrit à un enfant ou à un adolescent souffrant d'asthme – les médecins doivent surveiller régulièrement la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes. Des études ont montré par ailleurs que les enfants dont l'asthme n'est pas maîtrisé ne grandissent pas aussi vite que les autres enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins d'urgence**
		Seulement pour les effets secon-daires graves	**Dans tous les cas**	
Fréquent	Muguet : infection à levures dans la bouche ou la gorge; plaques blanchâtres et épaisses apparaissant dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge, mal de gorge		√	
	Pneumonie (chez les patients atteints de MPOC), symptômes tels que intensification de la toux et augmentation de la quantité de mucus (expectorations), fièvre accompagnée de tremblements et de frissons, essoufflement, douleur aiguë ou en coup de poignard dans la poitrine lors des respirations profondes, halètement*		√	
Peu fréquent	Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouflure ou urticaire n'importe où sur le corps			√
	Battements cardiaques rapides ou irréguliers qui ne disparaissent pas d'eux-mêmes		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins d'urgence**
		Seulement pour les effets secon-daires graves	**Dans tous les cas**	
Peu fréquent	Augmentation de la quantité de sucre dans le sang (très grande soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, vision floue et fatigue)		√	
	Vision floue ou douleur à l'œil (cataractes)		√	
Rare	Granulomatose éosinophile avec polyangéite : maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite sévère et aggravation des troubles pulmonaires ou respiratoires		√	
	Faible taux de potassium sanguin : faiblesse des muscles et spasmes musculaires		√	
	Face arrondie, diminution de la densité osseuse, vision floue ou douleur à l'œil (glaucome), ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins d'urgence**
		Seulement pour les effets secon-daires graves	**Dans tous les cas**	
Rare	Diminution de la fonction surrénalienne; les symptômes peuvent comprendre : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, pression artérielle basse		√	
	Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
	Aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise d'ADVAIR DISKUS			√
	Irritation inhabituelle de la bouche et de la gorge, causant une respiration sifflante très aiguë et la suffocation		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins d'urgence**
		Seulement pour les effets secon-daires graves	**Dans tous les cas**	
Rare	Candidose œsophagienne : infection à levures dans l'œsophage (conduit alimentaire); difficulté à avaler		√	
Très rare	Douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre		√	
Inconnu	Baisse de la capacité de lutter contre les infections. Les symptômes d'une infection peuvent comprendre la fièvre, la douleur, les frissons, la fatigue et le mal de gorge.	√		
	Aggravation des symptômes pulmonaires, notamment : intensification de l'essoufflement, de la respiration sifflante, de la toux et des serrements de poitrine s'accompagnant de fièvre et de davantage de sécrétions		√	

*Les symptômes de la pneumonie et des exacerbations de la MPOC se confondent souvent.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ADVAIR DISKUS cause un effet inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. Votre médicament peut leur être nocif.

Ne conservez pas ADVAIR DISKUS à plus de 25 °C. Gardez-le dans un endroit sec, à l'abri d'une source de chaleur directe ou des rayons du soleil. Conservez ADVAIR DISKUS dans son sachet d'aluminium non ouvert et ne le retirez du sachet que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser. Jetez ADVAIR DISKUS 1 mois après l'ouverture du sachet d'aluminium ou lorsque le compteur affiche « **0** », selon la première éventualité.

Important
Gardez votre inhalateur DISKUS au sec et à l'abri d'une source de chaleur directe ou des rayons du soleil. Laissez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **en ligne à https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
  - **en l'envoyant au**
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 1908C
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. **Ne le jetez pas** avant d'avoir fini de prendre votre médicament. On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

http://www.gsk.ca ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 17 juin 2020

©2020 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrADVAIR
propionate de fluticasone et salmétérol en suspension pressurisée pour inhalation, BP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » d'ADVAIR, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ADVAIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Asthme (patients de 12 ans et plus) :
L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par des crises au cours desquelles le patient a de la difficulté à respirer. Les voies respiratoires des personnes atteintes d'asthme sont « hyperréactives » ou très sensibles. Durant une crise d'asthme, elles se rétrécissent, ce qui rend plus difficile le passage de l'air dans les poumons.

ADVAIR doit être utilisé chez les patients :
- dont l'asthme n'est pas maîtrisé de manière satisfaisante par un médicament antiasthmatique à long terme comme un corticostéroïde en inhalation (CSI) employé seul; ou
- dont la gravité de l'asthme justifie un traitement par un CSI et un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action (BALA).

ADVAIR ne doit pas être le premier médicament antiasthmatique que vous utilisez, à moins d'avis contraire de votre médecin. Il est prescrit seulement lorsqu'un traitement régulier par un CSI et un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, ne contribue pas à soulager efficacement vos troubles respiratoires. ADVAIR aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante dus à l'asthme.

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

Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes, car il peut leur être nocif même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Les effets de ce médicament :
ADVAIR contient deux ingrédients médicinaux, le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol.

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde en inhalation. Les corticostéroïdes sont utilisés contre les troubles respiratoires en raison de leur effet anti-inflammatoire. Ils atténuent l'enflure et l'irritation des parois des petits conduits respiratoires des poumons et, ce faisant, facilitent la respiration.

Le xinafoate de salmétérol est un BALA. Il provoque un relâchement des muscles situés dans les parois des petits conduits respiratoires des poumons. Il contribue ainsi à ouvrir les voies respiratoires et à faciliter le passage de l'air dans les poumons. L'effet du xinafoate de salmétérol dure au moins 12 heures. Lorsqu'il est pris régulièrement avec un corticostéroïde en inhalation, il aide à maintenir les petits conduits respiratoires dégagés.

Les corticostéroïdes contribuent également à prévenir les crises d'asthme. Prises régulièrement de manière simultanée, ces deux substances vous aideront à maîtriser vos problèmes respiratoires.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
ADVAIR n'agit pas assez rapidement pour soulager une crise soudaine d'essoufflement ou de respiration sifflante. Il convient d'utiliser un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, en pareil cas (p. ex. crises d'asthme).

N'utilisez pas ADVAIR si :
- vous êtes allergique ou si vous avez eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou au xinafoate de salmétérol;
- vous avez des antécédents médicaux de tachyarythmie (trouble caractérisé par un rythme cardiaque rapide et/ou irrégulier);
- vous avez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée.

Les ingrédients médicinaux sont :
Le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol.

L'ingrédient non médicinal est :
Le HFA, un gaz propulseur ne contenant pas de CFC.

La présentation :
ADVAIR en suspension pressurisée pour inhalation se présente sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé

libérant 125 ou 250 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol par dose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ADVAIR n'est pas destiné au traitement des crises d'asthme aiguës. Si vous présentez une crise soudaine de respiration sifflante et d'essoufflement dans l'intervalle qui sépare vos doses d'ADVAIR, vous devez utiliser le médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, que le médecin vous a prescrit. Utilisez ce médicament selon les directives de votre médecin.

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

Si vous vous trouvez dans une des situations suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien **avant** et pendant le traitement par ADVAIR, de sorte qu'il puisse déterminer si vous devez commencer ou continuer à prendre ce médicament :

- Vous présentez des problèmes aux yeux, comme un glaucome, des cataractes, une vision trouble ou d'autres changements de la vision;
- Vous souffrez d'une infection à la poitrine (p. ex. rhume, bronchite);
- Vous avez déjà cessé de prendre un autre médicament pour vos troubles respiratoires à cause d'une allergie ou de tout autre problème;
- Vous avez déjà souffert d'une infection à levures (muguet) dans la bouche;
- Vous êtes actuellement traité pour une affection de la thyroïde;
- Vous souffrez de diabète;
- Vous souffrez d'hypertension (pression artérielle élevée);
- Vous avez une maladie du cœur;
- Vous avez déjà souffert d'infections tuberculeuses (TB);
- Vous prenez d'autres « stéroïdes », que ce soit par voie orale ou par inhalation;
- Vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez;
- Vous prenez un médicament appelé « kétoconazole » pour traiter une infection fongique;
- Vous prenez des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir et produits contenant du cobicistat);
- Vous avez des problèmes de foie ou souffrez de cirrhose.

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

Les médicaments comme ADVAIR peuvent provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

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

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

Asthme

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

Votre asthme doit être l'objet d'une évaluation à intervalles réguliers, comme convenu avec votre médecin. Une fois votre asthme maîtrisé de façon durable, votre médecin pourrait ajuster la dose d'ADVAIR. Ne cessez pas de prendre ADVAIR et ne modifiez pas la dose, sauf avis contraire de votre médecin.

Lorsque les BALA sont utilisés seuls, en l'absence d'un CSI, ils augmentent le risque d'hospitalisation et de décès attribuables à des problèmes d'asthme. ADVAIR renferme à la fois un CSI et un BALA. Les études ont montré que lorsqu'un CSI et un BALA sont employés en concomitance, il n'y a pas de risque accru significatif d'hospitalisations et de décès attribuables à des problèmes d'asthme.

Avertissez votre médecin immédiatement si :

- Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou du serrement de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de vos essoufflements;
- Vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement;
- Vous prenez une quantité de plus en plus grande de médicament « de soulagement » à action rapide.

Ces signes pourraient indiquer que votre asthme est peut-être en train de s'aggraver. Ne cessez pas de prendre ADVAIR sans consulter votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits utilisés en médecine douce.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ADVAIR englobent :

- les médicaments semblables à ADVAIR qu'on utilise pour traiter les maladies respiratoires, en raison du risque accru d'effets secondaires possibles. Cela comprend les autres médicaments qui renferment un BALA ou un corticostéroïde;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida (p. ex., ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir et produits contenant du cobicistat);
- le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques);
- les bêtabloquants utilisés dans le traitement de l'hypertension [pression artérielle élevée] ou d'autres problèmes cardiaques (p. ex., propranolol) ou dans le traitement du glaucome;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase);
- les médicaments utilisés pour réduire la concentration de potassium dans le sang (c.-à-d. les diurétiques, qui stimulent l'excrétion d'urine) et qui sont employés pour abaisser la pression artérielle;
- les méthylxanthines (telle la théophylline), utilisées pour traiter l'asthme.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est très important que vous preniez 2 inhalations d'ADVAIR 2 fois par jour, et ce, tous les jours, même si vous n'avez pas de symptômes. C'est ce qui aidera à vous protéger des symptômes qui peuvent survenir le jour comme la nuit. **Cependant, vous ne devez pas l'utiliser plus de deux fois par jour.** Si vous prenez plus d'un médicament en inhalation, assurez-vous de bien connaître l'utilité de chacun d'eux et de savoir dans quelles circonstances vous devez les prendre.

Il est très important que vous preniez ADVAIR régulièrement chaque jour. Ne cessez pas de prendre ADVAIR subitement, même si vous vous sentez mieux. Le médecin peut vous renseigner sur la façon d'arrêter lentement le traitement, le cas échéant. Ne modifiez pas la posologie, sauf avis contraire du médecin. Si vous devez être hospitalisé pour une intervention chirurgicale, apportez ADVAIR et informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce médicament à moins d'avis contraire du médecin.

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

Dose habituelle – traitement de l'asthme :
Chez les patients de 12 ans et plus, la posologie habituelle est la suivante :
ADVAIR *125* en suspension pressurisée pour inhalation – Deux inhalations 2 fois par jour
ou
ADVAIR *250* en suspension pressurisée pour inhalation – Deux inhalations 2 fois par jour.

L'usage d'ADVAIR chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandé à l'heure actuelle, étant donné le peu de données cliniques obtenues à ce jour.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si, par mégarde, vous prenez **une dose plus élevée que la dose recommandée**, il se peut que vous sentiez votre cœur battre plus vite que d'habitude et que vous trembliez. Parmi les autres symptômes que vous pourriez manifester, citons les maux de tête, la faiblesse musculaire et les douleurs aux articulations.

Il peut être extrêmement dangereux d'abuser de ce médicament. Si vous avez utilisé pendant une période prolongée (mois ou années) une dose d'ADVAIR plus élevée que la dose recommandée, vous devez demander conseil à votre médecin ou pharmacien. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire graduellement votre dose. Ne cessez pas de prendre votre médicament subitement.

Oubli d'une dose :
Il est **très important que vous utilisiez ADVAIR régulièrement**. Si vous oubliez d'inhaler une dose, ne vous inquiétez pas; prenez la dose manquée dès que vous constatez cet oubli. **Toutefois**, si l'heure de votre prochaine dose habituelle arrive bientôt, attendez ce moment. Ne prenez pas une double dose. Par la suite, continuez de prendre votre médicament au moment habituel.

Comment amorcer l'aérosol-doseur
Avant d'utiliser ADVAIR pour la première fois, retirez le capuchon de l'embout buccal en pressant doucement sur ses parois. Agitez bien le dispositif d'inhalation et libérez une dose dans l'air. Recommencez jusqu'à ce que le compteur de doses affiche le nombre 120; vous vous assurerez ainsi que l'aérosol-doseur fonctionne. Si vous n'avez pas utilisé votre aérosol-doseur depuis une semaine ou plus, retirez le capuchon protégeant l'embout buccal, agitez bien l'aérosol-doseur et libérez le produit dans l'air une fois, puis une deuxième fois. Chaque fois que l'aérosol-doseur est déclenché, le compteur de doses affichera un nouveau nombre, en comptant à rebours. Dans certaines circonstances, le fait d'échapper l'aérosol-doseur peut activer le compteur de doses.

Comment utiliser correctement ADVAIR
Il est important d'inhaler chaque dose comme le médecin, l'infirmière ou le pharmacien vous l'a montré. Votre médecin déterminera la concentration d'ADVAIR qui vous convient.

Après chaque utilisation, replacez toujours rapidement le capuchon sur l'embout buccal afin de le protéger de la poussière et des peluches. REMETTEZ LE CAPUCHON EN LE POUSSANT FERMEMENT EN PLACE. Le capuchon doit être placé dans le bon sens, sinon il ne s'ajustera pas convenablement. Ne le forcez pas. Le capuchon fera un bruit sec (clic) s'il est fixé dans le bon sens. S'il est sens dessus dessous, il sera impossible de le mettre correctement en place. Le cas échéant, retirez le capuchon, faites-le pivoter et essayez de nouveau.

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

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

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

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

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

Chaque fois que l'aérosol-doseur est déclenché, le compteur de doses affichera un nouveau nombre, en comptant à rebours.

Chaque dose prescrite est habituellement prise, au minimum, en deux inhalations. Avant de prendre la dose suivante, gardez l'aérosol-doseur bien droit et attendez 30 secondes

avant de répéter les étapes 2 à 4.

Remettez le capuchon en place dans le bon sens en le poussant fermement sur l'embout buccal afin de protéger ce dernier de la poussière et de la saleté. Si le capuchon ne fait pas un bruit sec, tournez-le dans l'autre sens et essayez de nouveau. Ne le forcez pas.

5. Rincer
Rincez-vous la bouche et gargarisez-vous avec de l'eau après chaque utilisation de l'aérosol-doseur, sans toutefois avaler l'eau.

Pour tirer tous les bienfaits de votre traitement, n'oubliez pas de prendre deux inhalations d'ADVAIR deux fois par jour, tous les jours, ou selon les directives de votre médecin.

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

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

Lorsque le compteur de doses indique le nombre 020, vous devriez faire renouveler votre ordonnance. Le compteur arrêtera à 000 lorsque toutes les doses recommandées auront été utilisées. Cessez d'utiliser l'aérosol-doseur lorsque le compteur de doses indique 000.

Ne tentez jamais de changer les chiffres du compteur ni de séparer le compteur de doses de la cartouche de métal. Le compteur de doses ne peut être remis à 120 et il est fixé de façon permanente à la cartouche métallique.

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

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

Pour nettoyer votre dispositif d'inhalation :
1. Retirez le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne retirez pas la cartouche de la gaine de plastique.
3. Nettoyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal ainsi que la gaine de plastique avec un chiffon sec, un papier mouchoir ou un coton-tige. Ne mettez pas la cartouche de métal dans l'eau.
4. Replacez le capuchon sur l'embout buccal.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les médicaments n'ont pas le même effet chez toutes les personnes. Ce n'est pas parce que certains patients ont éprouvé des effets indésirables que vous en éprouverez aussi. Toutefois, si un effet indésirable vous incommode, veuillez communiquer avec votre médecin. Certains effets ont été signalés, dont les suivants; ils s'atténuent habituellement à mesure que le traitement se poursuit :

Effets sur le cœur
- Battements cardiaques plus rapides qu'à l'habitude

Effets sur les muscles et les articulations
- Douleur dans les articulations
- Crampes musculaires

Effets sur le système nerveux
- Sensation légère de tremblement
- Mal de tête
- Modifications du comportement (y compris l'agitation, l'anxiété et l'irritabilité)
- Troubles du sommeil
- Évanouissement
- Sensation de tournoiement (vertige)
- Étourdissements

Autres effets

- Enrouement et altération de la voix
- Ecchymoses (bleus) plus fréquentes

Il est très important de prendre votre médicament régulièrement pour maîtriser votre asthme et de consulter votre médecin pour savoir si votre état doit être l'objet d'une surveillance particulière.

Il convient de faire particulièrement attention aux situations suivantes :

- Vous preniez des corticostéroïdes sous une autre forme (injection ou comprimé) et êtes passé à un CSI – il faut être à l'affût de l'apparition de fatigue, de faiblesse, de nausées et de vomissements ou d'une diminution de la pression artérielle.
- Vous souffrez de diabète – une surveillance plus fréquente de votre glycémie et un ajustement de votre traitement antidiabétique peuvent s'avérer nécessaires.
- vous présentez une légère infection à levures de la bouche ou de la gorge (appelée *muguet* ou *candidose*) ou, rarement, de l'œsophage. Parmi les manifestations courantes, on note l'apparition de plaques blanchâtres, douloureuses et légèrement surélevées sur la langue et à l'intérieur des joues. Veillez à vous rincer la bouche et à vous gargariser avec de l'eau après avoir pris ADVAIR, et crachez l'eau de rinçage et de gargarisme. Le nettoyage des prothèses dentaires peut avoir le même effet.
- ADVAIR est prescrit à un enfant ou à un adolescent souffrant d'asthme – les médecins doivent surveiller régulièrement la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes. Des études ont montré par ailleurs que les enfants dont l'asthme n'est pas maîtrisé ne grandissent pas aussi vite que les autres enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence**
		Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
Fréquent	Muguet : infection à levures dans la bouche ou la gorge; plaques blanchâtres et épaisses apparaissant dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge, mal de gorge		√	
	Pneumonie (chez les patients atteints de MPOC), symptômes tels que intensification de la toux et augmentation de la quantité de mucus (expectorations), fièvre accompagnée de tremblements et de frissons, essoufflement, douleur aiguë ou en coup de poignard dans la poitrine lors des respirations profondes, halètement*		√	
Peu fréquent	Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouflure ou urticaire n'importe où sur le corps			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Battements cardiaques rapides ou irréguliers qui ne disparaissent pas d'eux-mêmes		√	
	Augmentation de la quantité de sucre dans le sang (très grande soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, vision floue et fatigue)		√	
	Vision floue ou douleur à l'œil (cataractes)		√	
Rare	Granulomatose éosinophile avec polyangéite : maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite sévère et aggravation des troubles pulmonaires ou respiratoires		√	
	Faible taux de potassium sanguin : faiblesse des muscles et spasmes musculaires		√	
	Face arrondie, diminution de la densité osseuse, vision floue ou douleur à l'œil (glaucome), ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Diminution de la fonction surrénalienne; les symptômes peuvent comprendre : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, pression artérielle basse		√	
	Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
	Aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise d'ADVAIR			√
	Irritation inhabituelle de la bouche et de la gorge, causant une respiration sifflante très aiguë et la suffocation		√	
	Candidose œsophagienne : infection à levures dans l'œsophage (conduit alimentaire); difficulté à avaler		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre		√	
Inconnu	Baisse de la capacité de lutter contre les infections. Les symptômes d'une infection peuvent comprendre la fièvre, la douleur, les frissons, la fatigue et le mal de gorge.	√		
	Aggravation des symptômes pulmonaires, notamment : respiration sifflante, essoufflement, toux et serrements de poitrine		√	

*Les symptômes de la pneumonie et des exacerbations de la MPOC se confondent souvent.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ADVAIR cause un effet inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. Votre médicament peut leur être nocif.

Après utilisation, remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. Ne le forcez pas.

Conservez ADVAIR à une température de 15 à 25 ºC. Protégez ce produit du gel et de la lumière directe du soleil.

Comme dans le cas de la plupart des médicaments pour inhalation en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament risque d'être moins marqué si la cartouche est froide. Si l'aérosol-doseur devient très froid, retirez la cartouche de métal et réchauffez-la **dans votre main** pendant quelques minutes. Ne recourez **jamais** à d'autres sources de chaleur.

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

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **en ligne à https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
  - **en l'envoyant au**
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 1908C
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. **Ne le jetez pas** avant d'avoir fini de prendre votre médicament. On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

http://www.gsk.ca ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 17 juin 2020

©2020 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.