

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Alvesco[®]
(ciclésone en aérosol pour inhalation)

100 mcg et 200 mcg par pulvérisation (à la sortie de la valve)

Corticostéroïde pour inhalation buccale



Nycomed Canada Inc.
Oakville (Ontario)
L6M 4X8
www.nycomed.ca

Date de révision :
02 mars 2010

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	35

Pr Alvesco®
(ciclésone en aérosol pour inhalation)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / dosage	Tous les ingrédients non médicinaux
Inhalation buccale	Aérosol-doseur 100 microgrammes 200 microgrammes par pulvérisation (à la sortie de la valve)	Gaz propulseur HFA-134a (norflurane) et éthanol

Nota : Dans la présente monographie, sauf indication contraire, toutes les doses administrées sont des doses mesurées à la sortie de la valve.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Alvesco® (ciclésone) est indiqué pour :

- le traitement prophylactique de l'asthme corticosensible chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Pédiatrie :

À ce jour, il existe peu de données sur l'utilisation de Alvesco® chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Par conséquent, Alvesco® n'est pas recommandé pour traiter les patients âgés de moins de 6 ans.

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans) :

D'après les caractéristiques pharmacocinétiques observées chez les patients âgés de plus de 65 ans, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Alvesco® est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un de ses ingrédients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section de la monographie de produit intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Alvesco[®] est contre-indiqué chez les patients dont les voies respiratoires sont touchées par une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée.
- Alvesco[®] ne doit pas être administré pour traiter en première intention l'état de mal asthmatique ou toute autre crise aiguë d'asthme, ni pour traiter les patients atteints de bronchectasie modérée ou grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est essentiel d'expliquer aux patients que Alvesco[®] est un agent préventif qu'ils doivent prendre quotidiennement, aux intervalles recommandés par leur médecin, et qu'il ne doit pas être utilisé comme traitement aigu des crises d'asthme. Il est conseillé aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront de leur prise antérieure de corticostéroïdes. Le traitement à Alvesco[®] ne doit pas être interrompu brusquement, mais progressivement.

Surveillance de la maîtrise de l'asthme : Les patients atteints d'asthme grave sont exposés au risque de subir des crises aiguës et la maîtrise de leur asthme doit être évaluée régulièrement, notamment au moyen d'un test de la fonction pulmonaire. L'utilisation accrue de bronchodilatateurs à action brève pour soulager les symptômes d'asthme indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme. Si les patients trouvent que le traitement par un bronchodilatateur de secours à action brève devient moins efficace ou s'ils nécessitent un plus grand nombre d'inhalations que d'habitude, ils devraient consulter un médecin. Dans un tel cas, l'état des patients doit être réévalué et l'intensification du traitement anti-inflammatoire, envisagée (au moyen de doses plus élevées de Alvesco[®] ou de corticostéroïdes par voie orale). Les exacerbations d'asthme graves doivent être traitées conformément à la pratique médicale courante.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Endocrinien / métabolisme

Hypothyroïdisme : L'effet des corticostéroïdes est accru chez les patients atteints d'hypothyroïdisme.

Hématologique

Troubles éosinophiles : Dans de rares cas, les patients qui suivent une corticothérapie par inhalation peuvent manifester des troubles éosinophiles généraux, certains présentant les caractéristiques cliniques de la vascularite correspondant au syndrome de Churg et Strauss, une affection souvent traitée par une corticothérapie générale. Habituellement, mais pas toujours, ces événements sont associés à la réduction ou à l'arrêt de la corticothérapie par voie orale après l'instauration de la corticothérapie par inhalation, et des cas de troubles éosinophiles graves ont été signalés dans ce contexte clinique.

Les médecins doivent être attentifs à l'éosinophilie, à l'urticaire vasculitique, à l'aggravation des symptômes pulmonaires, aux complications cardiaques ou à la neuropathie se manifestant chez

leurs patients. Le lien de causalité entre le ciclésonide et ces affections sous-jacentes n'a pas été établi.

Hypoprothrombinémie : L'acide acétylsalicylique doit être utilisée avec prudence en association avec les corticostéroïdes pour traiter l'hypoprothrombinémie.

Hépatique / biliaire / pancréatique

Cirrhose : L'effet des corticostéroïdes s'intensifie chez les patients atteints de cirrhose.

Insuffisance hépatique : D'après les caractéristiques pharmacocinétiques observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez cette population. Les données sont limitées en ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Comme une exposition accrue est prévue chez ces patients, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler toute manifestation de possibles effets généraux.

Immunitaire

Les patients qui prennent des immunosuppresseurs sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent évoluer de façon plus grave ou même mortelle chez les enfants ou les adultes vulnérables qui prennent des corticostéroïdes. On doit veiller avec soin à ce que ces enfants et ces adultes qui n'ont pas contracté ces maladies n'y soient pas exposés. On ignore comment la dose de corticostéroïdes administrée, la voie d'administration et la durée d'administration influent sur le risque de contracter une infection disséminée. On ne sait pas non plus de quelle façon la maladie sous-jacente ou la corticothérapie antérieure contribuent à augmenter ce risque. Si le patient est exposé à la varicelle, un traitement préventif par injection d'immunoglobulines antivaricelle-zona peut être indiqué. S'il est exposé à la rougeole, un traitement préventif par injection intramusculaire d'immunoglobulines polyvalentes peut être indiqué. Si le patient contracte la varicelle, un traitement par des agents antiviraux peut être envisagé.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent apparaître. Une diminution de la résistance aux infections localisées a été observée durant la corticothérapie, ce qui peut nécessiter l'administration d'un traitement approprié ou l'interruption de l'administration du ciclésonide jusqu'à ce que l'infection soit éliminée.

Infection

Candidose et hygiène buccale : Les doses thérapeutiques de corticostéroïdes pour inhalation peuvent entraîner l'apparition de *Candida albicans* (muguet) dans la bouche et dans la gorge. Le taux de candidose signalé au cours des essais cliniques sur Alvesco[®] était faible (0,6 %, voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). L'apparition de candidose pharyngée et laryngée est inquiétante car on ignore dans quelle mesure elle pénètre dans les voies respiratoires. Une bonne hygiène buccale est primordiale pour minimiser la prolifération de micro-organismes comme *Candida albicans*. Les patients peuvent trouver utile de se rincer la bouche et de se gargariser avec de l'eau après avoir pris Alvesco[®]. La candidose symptomatique peut être traitée par un antifongique topique tandis que le patient continue de prendre Alvesco[®].

Rénal

Insuffisance rénale : Comme le métabolite actif n'est pas éliminé par le rein, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale; cependant, aucune étude particulière n'a été menée chez ce groupe de patients.

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal : Comme avec tout autre traitement par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par une augmentation immédiate de la respiration sifflante après la prise de Alvesco[®]. Ce bronchospasme doit être traité immédiatement par un bronchodilatateur pour inhalation à action rapide pour soulager les symptômes d'asthme aigu. Le traitement à Alvesco[®] doit être interrompu immédiatement, le patient, évalué et, au besoin, un traitement de remplacement, instauré.

Passage de la corticothérapie générale à la corticothérapie par inhalation

La plus grande prudence est nécessaire dans le cas de patients asthmatiques passant d'un corticostéroïde à action générale à un corticostéroïde pour inhalation puisque des morts attribuables à une insuffisance surrénalienne se sont produites pendant et après le passage de l'un à l'autre. Dans le cas de patients suivant une corticothérapie par voie orale, Alvesco[®] en aérosol pour inhalation doit d'abord être ajouté à la corticothérapie existante qui est ensuite diminuée progressivement. Les patients présentant une suppression corticosurrénale doivent être surveillés régulièrement et leur corticothérapie par voie orale, diminuée avec prudence. Certains patients passant d'un autre corticostéroïde pour inhalation ou d'un corticostéroïde par voie orale au ciclesonide pour inhalation restent exposés à un risque de diminution de la réserve surrénalienne durant une longue période suivant le passage au ciclesonide.

Après l'arrêt de la corticothérapie générale, plusieurs mois sont nécessaires pour le rétablissement du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Durant cette période de suppression de la fonction de l'axe HHS, les patients peuvent manifester des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lorsqu'ils sont exposés à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une infection, et plus particulièrement à une gastro-entérite. Bien que Alvesco[®] en aérosol pour inhalation puisse maîtriser les symptômes d'asthme pendant ces épisodes, il ne procure pas les corticostéroïdes à action générale nécessaires pour faire face à ces urgences. Le médecin peut envisager de fournir à son patient des corticostéroïdes par voie orale qu'il pourra utiliser dans des situations de stress (p. ex. aggravation des crises d'asthme, infections bronchopulmonaires, opérations chirurgicales). Pendant les périodes de stress ou les crises d'asthme graves, il est conseillé aux patients ayant cessé la corticothérapie générale de la reprendre immédiatement et de communiquer avec leur médecin pour recevoir d'autres directives. Il est également conseillé à ces patients de porter sur eux une carte d'avertissement formel indiquant qu'ils peuvent nécessiter un supplément de corticostéroïdes à action générale durant les périodes de stress ou pendant une crise d'asthme grave. Pour évaluer le risque d'insuffisance surrénalienne dans les situations d'urgence, des analyses usuelles de la fonction corticosurrénale, y compris la mesure du taux de cortisol en matinée et en soirée, doivent être effectuées périodiquement chez tous les patients. Le taux de cortisol matinal au repos sera considéré comme étant normal seulement s'il correspond au taux normal moyen ou s'il s'en rapproche.

Le passage de la corticothérapie générale à Alvesco® en aérosol pour inhalation peut révéler des troubles allergiques à l'extérieur des voies respiratoires ayant été inhibés par la corticothérapie générale, comme la rhinite, la conjonctivite et l'eczéma. Ces allergies doivent être traitées symptomatiquement par un antihistaminique, des préparations topiques, y compris des corticostéroïdes topiques, ou les deux à la fois.

Effets généraux

Des effets généraux causés par les corticostéroïdes pour inhalation peuvent se manifester, particulièrement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets sont nettement moins susceptibles de se produire qu'avec les corticostéroïdes par voie orale. Les effets généraux possibles comprennent la suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, des cataractes et une augmentation de la pression intra-oculaire, avec ou sans glaucome. Par conséquent, il est important que la dose de corticostéroïde pour inhalation soit titrée à la plus faible dose nécessaire pour que l'asthme soit maîtrisé efficacement.

Effets à long terme : Chez l'humain, les effets à long terme du cyclésonide, et en particulier les effets locaux sur les processus de développement et immunologiques dans la bouche, le pharynx, la trachée et les poumons, sont encore inconnus. En outre, aucun renseignement n'est disponible sur les effets généraux possibles du médicament à long terme (voir le paragraphe intitulé *Surveillance et essais de laboratoire*).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration du cyclésonide à des femmes enceintes n'a fait l'objet d'aucune étude bien conçue ou comportant une comparaison appropriée. Cependant, les concentrations sériques de cyclésonide sont généralement très faibles après l'administration par inhalation; ainsi, l'exposition du fœtus au médicament devrait être négligeable et le potentiel de toxicité pour la reproduction, faible. Comme les autres corticostéroïdes pour inhalation, le cyclésonide ne doit être administré à la femme enceinte que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par la mère, le fœtus ou le nourrisson. Les enfants nés de mères ayant reçu des corticostéroïdes pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénale.

Pendant les essais cliniques, l'exposition au cyclésonide durant la grossesse était très limitée : il ne s'agissait que de cas individuels.

Femmes qui allaitent : On ignore si le cyclésonide et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel. Toutefois, chez le rat, un très faible taux de cyclésonide ou de son métabolite (moins de 0,05 % de la dose) était excrété dans le lait après l'administration par voie intraveineuse ou orale. Comme les autres corticostéroïdes pour inhalation, Alvesco® ne doit être administré à la femme qui allaite que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par la mère ou le nourrisson.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 6 ans) : À ce jour, il existe peu de données sur l'utilisation de Alvesco® chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Par conséquent, Alvesco® n'est pas

recommandé pour traiter les patients âgés de moins de 6 ans.

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans) : D'après les caractéristiques pharmacocinétiques observées chez les patients âgés de plus de 65 ans, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez cette population.

Surveillance et essais de laboratoire

Comme dans le cas de tous les corticostéroïdes pour inhalation, pendant le traitement de longue durée, le fonctionnement de l'axe HHS (p. ex. le taux de cortisol sanguin) et les effets sur les yeux (examens visant à déceler les cataractes, l'augmentation de la pression intra-oculaire et le glaucome) doivent être évalués périodiquement par un spécialiste. Voir le paragraphe intitulé *Effets généraux*.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La corticothérapie par inhalation peut être associée à une augmentation liée à la dose de l'incidence de complications oculaires, de diminution de la densité osseuse, de suppression de la réactivité au stress de l'axe HHS et d'inhibition du rythme de croissance chez l'enfant. Bien que ces événements aient été associés à la corticothérapie pour inhalation, aucune différence significative n'a été observée entre Alvesco[®] pour inhalation et le placebo en ce qui concerne le fonctionnement de l'axe HHS et le taux de cortisol sérique. Voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Le glaucome peut être exacerbé par les corticostéroïdes pour inhalation administrés pour le traitement de l'asthme ou de la rhinite. Chez les patients atteints de glaucome avéré qui nécessitent une corticothérapie prolongée par inhalation, il est prudent de mesurer la pression intra-oculaire avant l'instauration du traitement et de la surveiller par la suite. Chez les patients qui ne sont pas atteints de glaucome avéré mais qui risquent d'être atteints d'hypertension intra-oculaire, la pression intra-oculaire doit être surveillée à intervalles réguliers. Chez tous les patients qui suivent une corticothérapie prolongée par inhalation, la pression intra-oculaire doit faire l'objet d'une surveillance à intervalles réguliers (voir le paragraphe intitulé *Surveillance et essais de laboratoire*).

Chez les patients âgés prenant des corticostéroïdes pour inhalation, la prévalence de cataractes nucléaires et sous-capsulaires postérieures est probablement faible mais augmente en fonction des doses quotidiennes et cumulatives à vie. Des cofacteurs comme le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets et le diabète peuvent accroître le risque.

Chez l'enfant et l'adolescent, une diminution du rythme de croissance peut survenir lorsqu'une affection chronique comme l'asthme n'est pas suffisamment maîtrisée ou par suite de l'administration d'une corticothérapie. Les médecins doivent surveiller de près la croissance de tous les enfants qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration, et sopeser les avantages de la corticothérapie et de la maîtrise de l'asthme par rapport à la

possibilité d'un arrêt de croissance en présence d'un ralentissement apparent de la croissance de l'enfant ou de l'adolescent. Dans une étude d'une durée de 1 an, il a été démontré que comparativement au placebo, Alvesco[®] n'a aucun effet sur le taux de croissance lorsqu'il est administré à des enfants à des doses allant jusqu'à 200 microgrammes par jour (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

L'ostéoporose et les fractures osseuses constituent des complications du traitement de l'asthme par les corticostéroïdes administrés par voie orale ou parentérale. La corticothérapie par inhalation a également été associée à une perte osseuse liée à la dose, bien que le risque soit beaucoup moins grand avec celle-ci qu'avec la corticothérapie par voie orale ou parentérale.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Utilisation chez l'adolescent et l'adulte :

La base de données sur l'innocuité de Alvesco observée au cours d'essais cliniques consiste en un total de 9 162 patients (740 adolescents et 8 422 adultes) traités à Alvesco à raison de 100 à 1 600 microgrammes par jour dans le cadre d'études cliniques dont la durée variait de 2 semaines à 1 an. La méthodologie utilisée dans la majorité des essais de courte durée était celle de l'essai à répartition aléatoire mené en aveugle. Trois études de longue durée ont été effectuées selon une méthodologie ouverte.

Environ 6,6 % des patients participant aux essais cliniques contrôlés par placebo ont manifesté des réactions indésirables que l'investigateur ou le commanditaire de l'étude ont évaluées comme étant peut-être liées au traitement à Alvesco[®] (comparativement à 6,5 % des patients recevant le placebo). Dans la majorité des cas (56,4 %), ces effets étaient bénins et ne nécessitaient pas l'arrêt du traitement à Alvesco[®]. Environ 6,2 % des patients traités à Alvesco[®] ont mis fin à leur participation à l'essai clinique en raison d'un effet indésirable comparativement à 16,4 % des patients dans le groupe recevant le placebo. Dans les deux groupes de traitement, l'asthme était le principal effet indésirable entraînant l'interruption du traitement (4,4 % dans le groupe traité à Alvesco[®] et 13,8 % dans celui recevant le placebo).

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1 % ou plus des patients au cours des essais cliniques contrôlés par placebo :

Tableau 1 – Effets indésirables fréquents¹ (≥ 1 % - < 10 %) signalés au cours des essais cliniques contrôlés par placebo

	Alvesco[®] n = 1850 (%)	Placebo n = 934 (%)
Respiratoires Bronchospasme paradoxal ²	1,8	1,9

¹ Effets indésirables fréquents évalués par l'investigateur ou le commanditaire comme étant peut-être liés au traitement.

² Le bronchospasme paradoxal est un effet indésirable connu de tous les médicaments pour inhalation qui peut être lié au principe actif du médicament, aux excipients ou, dans le cas des aérosols-doseurs, au refroidissement causé par le gaz propulseur ou l'évaporation. Le bronchospasme paradoxal comprend les termes suivants : sensation d'oppression dans la poitrine, douleurs thoracique, asthme, bronchospasme, toux, dyspnée, troubles respiratoires obstructifs, respiration sifflante.

Renseignements sur la relation dose-réponse : L'incidence de réactions indésirables éventuellement liées au traitement était généralement comparable entre les groupes prenant Alvesco[®], sauf dans le cas des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux qui étaient généralement liés à la dose. Cela peut être attribuable au fait que les groupes recevant une dose plus élevée comprenaient généralement des patients atteints d'asthme plus grave.

Populations particulières : Aucun signal d'éventuels problèmes d'innocuité liés au sexe ou à l'âge n'a été observé au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables suivants (évalués par l'investigateur ou le commanditaire comme étant peut-être liés au traitement) ont été signalés au cours des essais cliniques sur Alvesco[®] (études contrôlées par placebo, études utilisant deux médicaments actifs et études ouvertes) :

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, courants (≥ 1 % - < 10 %)

Respiratoire : Bronchospasme paradoxal (1,6 %), dysphonie (1,0 %)

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques, peu courants (≥ 0,1 % - < 1%)

Cardiovasculaire : Palpitations (0,1 %)

Oculaire : cataracte sous-capsulaire (0,1 %)

Gastro-intestinal : Nausées (0,2 %), sécheresse de la bouche (0,1 %), dyspepsie (0,1 %)

Infections : Candidose buccale (0,6 %), candidose (0,1 %), infection fongique de la bouche (0,1 %), pharyngite (0,1 %)

Lésion : Contusion (0,1 %)

Investigations : Élévation du taux d'ALT (0,1 %), augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase (0,1 %), prise de poids (0,1 %)

Système nerveux : Céphalée (0,4 %), dysgueusie (0,3 %), étourdissements (0,1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Douleur pharyngo-laryngienne (0,4 %), irritation de la gorge (0,3 %), sécheresse de la gorge (0,1 %)

Cutané : Éruption cutanée (0,1 %)

L'incidence d'effets indésirables oropharyngés locaux chez les patients traités à Alvesco[®] était faible et comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Voir le tableau 2.

Tableau 2– Effets indésirables locaux¹ signalés au cours des études cliniques contrôlées par placebo

	Alvesco[®] n = 1850 (%)	Placebo n = 934 (%)
Gastro-intestinaux		
Sécheresse de la bouche	0,2	0,1
Infections locales		
Candidose buccale	0,5	0,4
Infection fongique de la bouche, sans autre indication	0,1	0,0
Système nerveux		
Dysgueusie	0,4	0,1
Respiratoires		
Dysphonie / enrrouement	0,9	0,4
Sécheresse de la gorge	0,2	0,0
Pharyngite	0,1	0,0
Irritation de la gorge	0,1	0,0

¹Effets indésirables considérés par l'investigateur ou le commanditaire comme étant peut-être liés au traitement.

Utilisation chez l'enfant :

La base de données sur l'innocuité de Alvesco[®] observée au cours d'essais cliniques menés auprès d'enfants consiste en un total de 3 754 enfants âgés de 4 à 11 ans traités à Alvesco[®] à raison de 50 à 200 microgrammes par jour dans le cadre d'études cliniques dont la durée variait de 2 semaines à 1 an. L'incidence d'effets indésirables possiblement associés au traitement était semblable, quant à la fréquence et à la nature des effets, à l'incidence observée chez les adultes et les adolescents. L'effet indésirable du médicament signalé le plus souvent était les céphalées (0,5 %).

Résultats hématologiques et biologiques anormaux : L'examen du pourcentage de patients présentant des valeurs normales au début de l'étude et des valeurs supérieures ou inférieures aux limites normales à la fin du traitement n'a montré aucune tendance en ce qui a trait aux variations des valeurs hématologiques et biochimiques. Voir le paragraphe ci-dessus intitulé *Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques, peu courants.*

Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables spontanés signalés à la suite de l'utilisation du ciclésone après la commercialisation du médicament sont décrits ci-dessous. Comme il s'agit d'effets signalés de

façon spontanée, il n'est pas possible de connaître leur incidence exacte. Les effets suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament et un lien de causalité avec le traitement par le ciclésionide ne peut être exclu :

Une réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée comme l'œdème de Quincke accompagné d'une enflure des lèvres, de la langue et du pharynx ainsi qu'une augmentation de la pression intra-oculaire chez des patients vulnérables ont été rarement signalées.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques menés après la commercialisation

Des cas peu fréquents de vomissements, de goût acide dans la bouche, de toux après l'inhalation et d'eczéma ainsi que de rares cas de douleurs abdominales et d'hypertension ont été signalés dans la base de données des essais cliniques en cours.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les données *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme qui intervient dans le métabolisme du métabolite actif du ciclésionide (M1) chez l'humain.

Les taux sériques du ciclésionide et de son métabolite actif M1 sont faibles. Cependant, l'administration simultanée d'un inhibiteur puissant de la famille enzymatique du cytochrome P 450 3A4 (p. ex. l'itraconazole, le ritonavir ou le nelfinavir) doit être envisagée avec prudence car elle peut entraîner une augmentation des taux sériques du ciclésionide et de son métabolite actif, comme on l'a observé avec l'administration concomitante de ciclésionide pour inhalation buccale et de kétoconazole (voir le paragraphe intitulé *Interactions médicament-médicament*). Le risque de réaction clinique indésirable (p. ex. le syndrome de Cushing) ne peut être exclu.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments qui figure dans le tableau suivant est fondée sur les résultats d'études cliniques portant sur les interactions avec d'autres médicaments :

Tableau 3 – Résumé des résultats des essais cliniques portant sur les interactions entre le ciclésionide et d'autres médicaments

Ciclésionide	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	L'exposition du métabolite actif du ciclésionide (M1) augmentait environ 3,5 fois.	L'administration simultanée doit être envisagée avec prudence. Le risque d'effet clinique indésirable ne peut être exclu.
Érythromycine	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée dans cette étude.	Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

Le ciclesonide ne devrait pas influencer le métabolisme des autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

Les effets du ciclesonide sur les aliments n'ont pas été établis. Les corticostéroïdes pour inhalation sont peu susceptibles d'interagir avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les effets du ciclesonide sur les herbes médicinales n'ont pas été établis.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du ciclesonide sur les analyses de laboratoire n'ont pas été établis. Les corticostéroïdes pour inhalation sont peu susceptibles d'interagir avec les analyses de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

- La posologie d'attaque recommandée d'un traitement à Alvesco[®] pour la plupart des patients, qu'ils aient suivi une monothérapie par un bronchodilatateur ou un traitement par un corticostéroïde pour inhalation, est de 400 microgrammes une fois par jour.
- La dose recommandée varie entre 100 et 800 microgrammes par jour.
- Alvesco[®] peut être administré à raison de 1 ou 2 pulvérisations une fois par jour, le matin ou le soir.
- Certains patients atteints d'asthme plus grave pourraient le maîtriser plus adéquatement en prenant une dose quotidienne de 800 microgrammes (administrée à raison de 400 microgrammes deux fois par jour).
- Comme pour tous les corticostéroïdes pour inhalation, il faut ajuster la dose de Alvesco[®] en fonction de la réponse de chaque patient.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

- La posologie d'attaque recommandée d'un traitement à Alvesco[®] pour la plupart des patients, qu'ils aient suivi une monothérapie par un bronchodilatateur ou un traitement par un corticostéroïde pour inhalation, est de 100 à 200 microgrammes une fois par jour.
- La dose recommandée varie entre 100 et 200 microgrammes par jour administrés à raison de 1 ou 2 pulvérisations une fois par jour, le matin ou le soir.
- Comme pour tous les corticostéroïdes pour inhalation, il faut ajuster la dose de Alvesco[®] en fonction de la réponse de chaque patient.

À ce jour, il existe peu de données sur l'efficacité de Alvesco[®] chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Par conséquent, Alvesco[®] n'est pas recommandé pour traiter les patients âgés de moins de 6 ans.

Les symptômes peuvent commencer à diminuer dans les 24 heures suivant le traitement à

Alvesco[®]. Sur le plan clinique, il a été démontré que Alvesco[®] améliore la fonction pulmonaire comme l'indiquent la mesure du VEMS et du DEP, la meilleure maîtrise des symptômes d'asthme, la diminution des exacerbations et le moins grand besoin de recourir aux bêta-2 stimulants pour inhalation.

Il est important de maîtriser les symptômes d'asthme et d'optimiser la fonction pulmonaire le plus vite possible. S'il ne constate aucune amélioration après une ou deux semaines, le patient doit consulter son médecin. En raison de sa nature prophylactique, Alvesco[®] doit être pris régulièrement, même lorsque le patient ne présente aucun symptôme. Le patient doit savoir qu'il ne profitera des bienfaits de Alvesco[®] que s'il le prend régulièrement, même lorsqu'il ne présente aucun symptôme. Lorsque les symptômes du patient sont bien maîtrisés, la dose de Alvesco[®] doit être titrée à la plus faible dose nécessaire pour que l'asthme continue d'être maîtrisé efficacement. On doit conseiller aux patients de consulter un médecin si leurs symptômes d'asthme s'aggravent ou s'ils ont besoin de recourir plus souvent à leur médicament de secours.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés et chez ceux atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Dose oubliée

Il est très important de prendre régulièrement le cyclésonide. Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose au moment habituel.

Administration

Alvesco[®] s'utilise uniquement en inhalation buccale. Afin que le médicament soit convenablement dosé et administré, un médecin ou un autre professionnel de la santé doit expliquer au patient comment utiliser l'aérosol pour inhalation (voir la section RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). La technique d'inhalation du patient doit être vérifiée régulièrement pour s'assurer qu'il utilise la bonne méthode et que l'activation de l'inhalateur est synchronisée avec l'inhalation afin de garantir la libération optimale du médicament dans les poumons.

Les patients qui trouvent difficile de coordonner l'aérosol-doseur peuvent utiliser un dispositif d'espacement (AeroChamber Plus[®]) avec Alvesco[®].

Si l'inhalateur est neuf ou n'a pas été utilisé pendant plus d'une semaine, trois pulvérisations doivent être libérées dans l'air. Il n'est pas nécessaire de l'agiter puisque Alvesco[®] est une solution en aérosol. L'embout buccal doit être nettoyé chaque semaine à l'aide d'un papier-mouchoir ou d'un chiffon sec. Aucune partie de l'inhalateur ne doit être lavée ni immergée dans l'eau.

On doit conseiller au patient d'utiliser la technique suivante pour s'administrer le médicament :

- Expliquer au patient qu'il doit enlever le capuchon de l'embout buccal, mettre l'inhalateur dans sa bouche, serrer les lèvres contre l'embout buccal et inhaler lentement et profondément.

- Après avoir commencé à inhaler par la bouche, le patient doit appuyer sur le dessus de l'inhalateur.
- Ensuite, le patient doit retirer l'inhalateur de sa bouche et retenir son souffle pendant environ 10 secondes, ou tant qu'il se sent à l'aise.
- Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur.
- Enfin, le patient doit expirer lentement et replacer le capuchon de l'embout buccal.

Le passage d'un corticostéroïde par voie orale à Alvesco®

Le patient doit être dans une phase relativement stable. Pendant environ 10 jours, celui-ci doit recevoir une dose élevée de Alvesco® en association avec le corticostéroïde par voie orale. Puis, la dose de corticostéroïde par voie orale doit être réduite progressivement au minimum. Le retrait graduel du corticostéroïde à action générale commence par la réduction de 1,0 mg de la dose quotidienne de prednisone (ou de tout autre corticostéroïde équivalent) à intervalles de sept jours si le patient fait l'objet d'une surveillance étroite. S'il n'est pas possible de surveiller étroitement le patient, le retrait du corticostéroïde à action générale doit se faire de façon plus progressive en réduisant d'environ 1,0 mg la dose quotidienne de prednisone (ou de son équivalent) tous les dix jours. Si des symptômes de sevrage apparaissent, on doit rétablir pendant une semaine la dose précédente du médicament à action générale avant de tenter de la diminuer de nouveau.

SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 microgrammes de Alvesco® pour inhalation ont été administrées à des volontaires en santé et elles ont été bien tolérées.

La possibilité que des effets toxiques aigus se manifestent à la suite d'une surdose de cyclésonide pour inhalation est faible. Le seul effet pouvant se produire à la suite de l'inhalation de grandes quantités du médicament en peu de temps est la suppression temporaire de la fonction surrénalienne dont les symptômes peuvent comprendre la faiblesse, les nausées et l'hypotension. Dans ces cas, le traitement à Alvesco® doit se poursuivre à une dose suffisante pour maîtriser l'asthme. Le rétablissement de la fonction surrénalienne peut être vérifié en mesurant le taux de cortisol plasmatique.

Si des doses supérieures à celles recommandées sont administrées de façon continue pendant de longues périodes, une certaine suppression surrénalienne peut se produire et, par conséquent, la surveillance de la réserve surrénalienne doit être envisagée. Il peut être nécessaire de diminuer progressivement la dose inhalée. Le traitement à Alvesco® doit se poursuivre à une dose suffisante pour maîtriser l'asthme.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le cyclésonide présente une faible affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et il est pharmacologiquement inactif. Une fois inhalé, le cyclésonide est converti par les estérases pulmonaires en son métabolite actif, 21 des-méthylpropionyl-cyclésonide (M1), un glucocorticoïde puissant qui se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes dans les poumons et exerce une activité anti-inflammatoire locale prononcée.

Pharmacodynamique

Le métabolite actif du cyclésonide (M1) présente une affinité élevée pour les récepteurs. Le cyclésonide possède une combinaison unique de propriétés qui limite l'exposition générale au médicament actif, dont la conversion au métabolite actif principalement dans les poumons, une forte accumulation dans les poumons, la formation réversible d'acides gras conjugués du M1 dans les coupes des tissus pulmonaires, une clairance élevée, une faible biodisponibilité orale, un taux élevé de fixation aux protéines et une faible affinité pour les récepteurs des métabolites autres que le M1. Les effets cliniques du cyclésonide sur le fonctionnement de l'axe HHS et sur le taux de cortisol sérique ont été étudiés et, à des doses thérapeutiques, aucune différence significative n'a été décelée entre le cyclésonide pour inhalation et le placebo. Voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Pharmacocinétique

Le cyclésonide se présente sous la forme d'une solution en aérosol contenant un gaz propulseur, le HFA-134a, et de l'éthanol et libérant une dose mesurée de 50 mcg, 100 mcg ou 200 mcg de médicament. Les doses sont formulées proportionnellement au dosage et à la puissance de la pulvérisation. Elles font preuve d'une exposition générale bioéquivalente pour les trois différents dosages. Le cyclésonide présente une pharmacocinétique linéaire pour tout l'éventail des doses recommandées, l'augmentation de l'exposition générale étant proportionnelle à la dose. Lorsqu'une dose unique de 3 200 mcg de cyclésonide était administrée, une augmentation supérieure à l'augmentation proportionnelle de l'exposition générale était observée.

La caractérisation pharmacocinétique du cyclésonide était axée sur son métabolite actif (M1), puisqu'il s'agit de la fraction active. Tandis que la concentration générale de M1 est pertinente pour l'établissement du profil d'effets généraux, il n'existe pas forcément de lien étroit entre l'exposition générale et l'efficacité du traitement de l'asthme par les corticostéroïdes pour inhalation en raison de leur mode d'action topique. Comme le cyclésonide est peu absorbé dans le tractus gastro-intestinal et qu'il est soumis à un fort métabolisme de premier passage, l'exposition générale dépend de la fraction du médicament qui est absorbée dans les poumons. Le tableau suivant décrit les caractéristiques pharmacocinétiques du métabolite actif M1 chez des patients en santé âgés de 22 à 43 ans après une inhalation unique et des inhalations répétées de 400 mcg de cyclésonide administrés une fois par jour. Il a également été démontré que les données pharmacocinétiques des patients en santé et des patients asthmatiques étaient similaires. Voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE pour obtenir de plus amples renseignements.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif du ciclésotide (M1) chez des sujets en santé après l'inhalation de 400 mcg de ciclésotide (n = 18), valeurs moyennes (écart-type)

	Métabolite actif (M1)			
	C _{max} (µg/L)	ASC* (µg*h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Dose unique	0,30 (0,13)	1,72 (0,73)	1,08 (0,62)	5,23 (1,28)
État d'équilibre	0,37 (0,06)	2,18 (0,42)	0,94 (0,44)	6,72 (1,04)

*Dose unique = ASC_(0-inf); état d'équilibre = ASC_(0-24 h)

Absorption : Des études sur l'administration orale et intraveineuse de doses de ciclésotide radiomarqué ont montré une faible absorption par voie orale (24,5 %). Lorsque le ciclésotide est inhalé, la biodisponibilité orale du médicament et de son métabolite actif est négligeable (moins de 0,5 % dans le cas du ciclésotide et moins de 1 % dans celui de son métabolite actif). D'après une expérience menée au moyen de la scintigraphie gamma, l'accumulation du ciclésotide dans les poumons de sujets en santé est de 52 %. La biodisponibilité générale du métabolite actif est supérieure à 50 % lorsque le ciclésotide est administré au moyen de l'aérosol-doseur. Comme la biodisponibilité orale du métabolite actif est inférieure à 1 %, la portion du médicament inhalé qui est avalée ne contribue pas efficacement à l'absorption générale. Le ciclésotide subit un fort métabolisme de premier passage. Voir le tableau 4 pour obtenir des renseignements sur les caractéristiques pharmacocinétiques (ASC, T_{max} et C_{max}) du ciclésotide après l'administration d'une dose unique et de doses répétées du médicament.

Distribution : Après l'administration du ciclésotide par voie intraveineuse à des sujets en santé, le volume de distribution était de 2,9 L/kg, en moyenne. La clairance sérique totale du ciclésotide est élevée (moyenne de 2,0 L/h/kg), ce qui indique une extraction hépatique élevée. Le pourcentage de ciclésotide lié aux protéines plasmatiques humaines s'élève à 99 % et celui de son métabolite actif est supérieur à 98 %. Seul le médicament non lié qui passe dans la circulation générale (environ de 1 à 2 %) peut entraîner d'autres effets pharmacodynamiques généraux. Aucune accumulation du métabolite actif n'a été observée dans les globules rouges, tel qu'indiqué par le rapport élevé de 1,5 à 1,6 entre le plasma et le sang entier 0,5 à 6 heures après l'administration de la dose.

Métabolisme : Le ciclésotide est un promédicament hydrolysé en un métabolite pharmacologiquement actif par des enzymes, les estérases, qui se trouvent principalement dans les poumons. Les études sur l'enzymologie du métabolisme du médicament par des microsomes hépatiques humains ont montré que ce composé est métabolisé principalement en des métabolites hydroxylés inactifs par une catalyse de l'isoenzyme CYP3A4. Des conjugués lipophiles des esters d'acides gras du métabolite actif dans le poumon ont été décelés à l'aide de techniques *in vitro*.

Excrétion : Après l'administration par voie orale et intraveineuse, le ciclésotide est éliminé essentiellement par les fèces (78 et 68 %, respectivement), ce qui indique que l'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination. Après l'administration par voie intraveineuse, la clairance du ciclésotide était de 152 ± 37 L/h et celle du métabolite actif, M1 (en supposant qu'il y ait eu une

conversion complète), de 228 ± 65 L/h. La demi-vie estimée à partir de la dernière phase de l'élimination après l'administration par inhalation du ciclésone était d'environ 6 h.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : La comparaison des résultats de deux études, l'une menée auprès de patients âgés et l'autre menée auprès de sujets jeunes et en santé, a montré une augmentation environ 2 fois plus élevée du taux et de l'étendue de l'exposition au métabolite actif chez les patients âgés.

Cependant, dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique effectuée auprès de la population de 9 études, l'âge n'avait aucun effet sur la clairance ni sur le volume de distribution du métabolite actif.

Pédiatrie : Dans deux études cliniques de 12 semaines portant sur l'innocuité et l'efficacité de Alvesco[®] menées auprès de patients asthmatiques âgés de 4 à 11 ans, des échantillons de sérum ont été prélevés chez 53 patients et une analyse pharmacocinétique a été effectuée. Les caractéristiques pharmacocinétiques du métabolite actif M1 se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Insuffisance hépatique : La diminution de la fonction hépatique peut influencer sur l'élimination des corticostéroïdes. Au cours d'une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique et de cirrhose du foie, une exposition générale plus élevée (de 1,8 à 2,8 fois) au métabolite actif a été observée. Voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Insuffisance rénale : En raison du faible taux d'élimination des métabolites du ciclésone par le rein, aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le récipient contient un liquide sous pression et ne doit pas être percé. Il est recommandé de conserver Alvesco[®] à la température ambiante, entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Alvesco[®] est une solution en aérosol. Ses autres ingrédients sont le gaz propulseur HFA-134a (norflurane) et l'éthanol. L'inhalateur est composé d'un flacon d'aluminium fermé par une valve doseuse, un poussoir de commande et un capuchon.

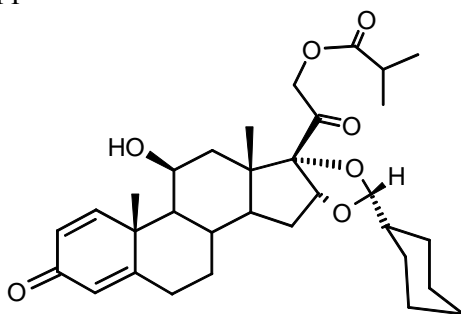
Alvesco[®] est offert en deux dosages : 100 mcg par pulvérisation (à la sortie de la valve) et 200 mcg par pulvérisation (à la sortie de la valve). Alvesco[®] est disponible en flacon contenant 30 ou 120 pulvérisations.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	ciclésouide
Nom chimique :	[11 bêta, 16 alpha (R)]-16, 17-[(Cyclohexylméthylène)-bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-méthyl-1-oxopropoxy)pregna-1, 4-diène-3,20-dione
Formule moléculaire :	C ₃₂ H ₄₄ O ₇
Masse moléculaire :	540,7 g/mol
Formule développée :	



Aspect physique :	Poudre blanche ou blanc jaunâtre
Solubilité :	Inférieure à 0,5 mg/L dans l'eau (à la température ambiante); soluble dans l'éthanol, l'acétone, le chlorure de méthylène et le chloroforme

ESSAIS CLINIQUES

Utilisation chez l'adolescent et l'adulte

Données démographiques et méthodologie

Environ 4 600 patients ont été traités à Alvesco[®] (ciclésouide) dans le cadre de 21 études de courte durée pouvant aller jusqu'à 12 semaines et environ 1 700 ont été traités à Alvesco[®] au cours de 5 études de longue durée pouvant aller jusqu'à 1 an. La plupart des essais étaient à double insu, certains étaient contrôlés par placebo tandis que d'autres faisaient appel à des groupes témoins recevant un traitement actif par du dipropionate de bécloéthasone, du budésouide ou du propionate de fluticasone. Des patients atteints d'asthme léger, modéré ou grave participaient à ces études. L'âge des patients variait de 11 à 88 ans et l'âge médian dans le groupe prenant Alvesco[®] était de 43 ans. Le pourcentage de patients de sexe masculin et féminin

dans le groupe prenant Alvesco[®] était de 46 et de 54 %, respectivement, et la majorité (plus de 90 %) des patients dans chaque groupe était de race blanche.

Résultats des études

Sur le plan clinique, il a été démontré que Alvesco[®] est bien toléré et qu'il traite efficacement l'asthme d'intensité variée.

Essais contrôlés par placebo :

Au cours d'études à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo, il a été démontré que Alvesco[®] améliore la fonction pulmonaire comparativement au placebo, comme l'indiquent la mesure du VEMS et du DEP, la meilleure maîtrise des symptômes d'asthme et la diminution des exacerbations et du recours aux bêta-2 stimulants pour inhalation. Le traitement à Alvesco[®] aux doses recommandées n'entraînait aucune suppression de l'axe HHS comme l'indiquaient la mesure des concentrations de cortisol sérique et urinaire sur 24 heures ou les résultats de l'épreuve de stimulation par de la cosyntropine. Voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Le tableau ci-dessous présente les résultats relatifs aux paramètres primaires de deux études d'efficacité à répartition aléatoire et à double insu comparant Alvesco[®] à un placebo. Des patients asthmatiques traités préalablement par du dipropionate de bécloéthasone administré à raison de 400 à 1 000 mcg par jour ou l'équivalent ont été répartis aléatoirement dans les groupes prenant Alvesco[®] ou dans ceux recevant un placebo. Le DEP matinal moyen était demeuré essentiellement le même après 12 semaines de traitement dans les groupes prenant Alvesco[®], mais il avait diminué de 18 et de 28 L/min, respectivement, dans les groupes recevant le placebo. À la fin de l'étude, les variations de 20 à 27 L/min (selon la dose) du DEP matinal entre les groupes recevant le placebo et ceux traités par Alvesco[®] étaient significatives sur le plan statistique ($p \leq 0,0012$). Des différences significatives sur le plan statistique par rapport au placebo ont également été démontrées pour le pourcentage de patients n'ayant noté aucun manque d'efficacité (voir le tableau 5) et pour la variable secondaire du VEMS (de 140 à 220 mL, selon la dose; $p \leq 0,011$).

Tableau 5 – Résultats des études cliniques contrôlées par placebo sur Alvesco[®], d'une durée de 12 semaines

	Inclusion	Branches de traitement / dose ¹ (mcg)	N ^{bre} de patients (PVT)	Variation du DEP matinal		Pourcentage de patients n'ayant noté aucun manque d'efficacité ¹	
				T _{dernier} – T ₀ L/min	Valeur p c. placebo	%	Valeur p c. placebo
[Réf 5]	VEMS >60 à 90 % par rapport aux chiffres théoriques Traitement préalable par un CSI	ALV 100 1 f.p.j.	113	2 ± 5	0,0012	62	0,005
		ALV 400 1 f.p.j.	113	3 ± 5	0,0006	77	< 0,001
		Placebo	119	- 18 ± 5		45	
[Réf 1]	VEMS de 60 à 90 % par rapport aux chiffres théoriques Traitement préalable par un CSI	ALV 200 1 f.p.j.	104	- 4 ± 4	< 0,0001	70	< 0,0001
		ALV 800 1 f.p.j.	108	- 0,7 ± 4	< 0,0001	69	< 0,0001
		Placebo	109	- 28 ± 4		37	

ALV = Alvesco[®], CSI = corticostéroïde pour inhalation, DEP = débit de pointe

¹Le manque d'efficacité était défini comme une exacerbation clinique ou une détérioration définie de la fonction pulmonaire et (ou) des cotes de symptômes d'asthme.

Les études menées auprès de patients adolescents montraient une efficacité comparable à celle observée chez les patients adultes.

Études de longue durée :

L'innocuité à long terme et le maintien de l'efficacité de Alvesco[®] ont été démontrés au cours de 4 études de prolongation de longue durée allant de 40 semaines à 1 an. Trois d'entre elles étaient des études ouvertes durant lesquelles les patients recevaient des doses variables de Alvesco[®] selon leurs besoins (éventail des doses : de 100 à 1 600 mcg). L'une des études était un essai à double insu de 52 semaines dans le cadre duquel les patients étaient répartis aléatoirement dans un groupe recevant une dose variable de Alvesco[®] (de 400 à 800 mcg) ou une dose variable de dipropionate de bécloéthasone en aérosol-doseur contenant du HFA (de 400 à 800 mcg). Il a été démontré que la maîtrise de l'asthme obtenue au cours des études précédentes de 12 semaines a persisté pendant la période de prolongation de 40 à 52 semaines, comme l'indiquent les mesures du VEMS, les exacerbations d'asthme et les cotes d'efficacité données par les patients et les investigateurs. Au cours de ces études, aucune suppression importante du fonctionnement de l'axe HHS n'a été observée durant la période de traitement de 1 an, comme l'indique la mesure des concentrations de cortisol urinaire et sérique sur 24 heures.

L'effet potentiel de Alvesco[®] sur l'opacification du cristallin a été étudié dans le cadre d'un essai à double insu de 52 semaines au cours duquel des patients atteints d'asthme persistant modéré ou grave étaient traités à Alvesco[®] administré à raison de 800 mcg par jour (n = 743, PVTm) ou par du dipropionate de bécloéthasone en aérosol-doseur contenant du HFA administré à raison de 800 mcg par jour (n = 742, PVTm). Cette étude a montré qu'il n'existait aucune différence significative entre Alvesco[®] et le dipropionate de bécloéthasone en aérosol-doseur contenant du HFA en ce qui concerne l'opacification du cristallin. De plus, aucune variation significative sur le plan clinique de la cote de meilleure acuité visuelle corrigée et de la pression intra-oculaire médiane n'a été signalée avec Alvesco[®] par rapport au début de l'étude et les résultats étaient comparables avec ceux du dipropionate de bécloéthasone en aérosol-doseur contenant du HFA. Aucun cas de glaucome n'a été rapporté.

Utilisation chez l'enfant

Données démographiques et méthodologie

Plus de 2 900 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été traités à Alvesco[®] dans le cadre de 9 études de courte durée pouvant aller jusqu'à 12 semaines et environ 900 ont été traités à Alvesco[®] au cours de 4 études de longue durée pouvant aller jusqu'à 1 an. La plupart des études étaient à double insu, certaines étaient contrôlées par placebo tandis que d'autres faisaient appel à des groupes témoins recevant un traitement actif par du budésonide ou du propionate de fluticasone. Des patients classés comme étant atteints d'asthme léger, modéré ou grave et qui avaient déjà été traités par des corticostéroïdes pour inhalation ou des bronchodilatateurs administrés en monothérapie ont participé à ces études.

Résultats des études

Dans des études à double insu contrôlées par placebo et par un traitement actif, Alvesco[®] s'est révélé supérieur au placebo et comparable au budésonide et au propionate de fluticasone, des comparateurs actifs, pour ce qui est d'améliorer le VEMS et le DEP matinal mesuré à la maison,

d'atténuer les symptômes d'asthme, de réduire la nécessité de recourir à un médicament de secours, de diminuer les exacerbations et d'améliorer la qualité de vie des enfants asthmatiques. L'efficacité de Alvesco[®] était comparable à celle du propionate de fluticasone dans un rapport de 1 microgramme pour 1 microgramme et au budésonide dans un rapport de 1 microgramme pour 2 microgrammes.

Les résultats relatifs au paramètre d'évaluation primaire de l'efficacité fondé sur le pourcentage du VEMS par rapport aux chiffres théoriques obtenus dans deux études à répartition aléatoire et à double insu où l'on comparait Alvesco[®] et un placebo chez des patients âgés de 6 à 11 ans sont présentés dans le tableau 6. Dans la première étude, la supériorité du cyclésonide administré à raison de 100 µg/j et de 200 µg/j par rapport au placebo n'a pas été démontrée (p = 0,140 et 0,248 respectivement). Cependant, dans la deuxième étude, la différence entre le cyclésonide administré à raison de 200 µg/j et le placebo était significative sur le plan statistique (p = 0,041).

Tableau 6 – Résultats des essais contrôlés par placebo sur Alvesco[®], d'une durée de 12 semaines (patients âgés de 6 à 11 ans), dont le paramètre d'évaluation primaire était fondé sur le pourcentage du VEMS par rapport aux chiffres théoriques

N° de l'étude	Inclusion ¹	Branches de traitement / dose (mcg)	N ^{bre} de patients (PVT)	Pourcentage du VEMS par rapport aux chiffres théoriques	
				T _{dernier} – T ₀	Valeur p c. placebo ³
1	VEMS >40 à 90 % par rapport aux chiffres théoriques Traitement préalable par un CSI ou un bronchodilatateur administré en monothérapie	ALV 100 1 f.p.j.	114	15	0,140 0,248
		ALV 200 1 f.p.j.	103	15	
		Placebo	108	12	
2	VEMS >40 à 90 % par rapport aux chiffres théoriques Traitement préalable par un CSI ou un bronchodilatateur administré en monothérapie	ALV 100 1 f.p.j.	112	12	0,232 0,041
		ALV 200 1 f.p.j.	127	14	
		Placebo	109	10	

ALV = Alvesco[®], CSI = corticostéroïde pour inhalation

¹Critères d'inclusion permettant aux patients d'être admis à la période préliminaire pendant laquelle ils étaient traités par un médicament de secours seulement.

² Nombre de patients chez lesquels des valeurs appariées ont été obtenues à T_{dernier} et T₀.

³ Analyse de covariance, test bilatéral, α = 0,05

Les résultats relatifs au paramètre d'évaluation primaire de l'efficacité fondé sur le DEP matinal mesuré à la maison obtenus dans une troisième étude à répartition aléatoire et à double insu où l'on comparait Alvesco[®] et un placebo sont présentés dans le tableau 7. Dans cette étude, une amélioration statistiquement significative du DEP matinal entre le début de l'étude et la 12^e semaine a été observée chez les patients prenant Alvesco[®] et ce, à toutes les doses, comparativement à ce qui a été noté chez les patients recevant le placebo. Les résultats de cette étude relatifs au paramètre d'évaluation secondaire fondé sur le pourcentage du VEMS par

rapport aux chiffres théoriques sont également indiqués dans le tableau 7. Une analyse exploratoire a montré une amélioration statistiquement significative du pourcentage du VEMS par rapport aux chiffres théoriques chez les patients traités à Alvesco[®], comparativement à ce qui a été observé chez ceux recevant le placebo.

Tableau 7 – Résultats de l'essai contrôlé par placebo sur Alvesco[®], d'une durée de 12 semaines (patients âgés de 6 à 11 ans), dont le paramètre d'évaluation primaire était fondé sur le DEP matinal

N ^o de l'étude	Inclusion ¹	Branches de traitement / dose (mcg)	N ^{bre} de patients (PVT)	DEP matinal [L/min]		N ^{bre} de patients (PVT)	Pourcentage du VEMS par rapport aux chiffres théoriques	
				S _{dernière} – S ₀	Valeur p c. placebo		T _{dernier} – T ₀	Valeur p c. placebo
3	DEP par rapport aux chiffres théoriques : >40 à 90 % en cas de traitement préalable par un bronchodilatateur administré en monothérapie; inférieur de 50 à 100 % en cas de traitement préalable par un CSI ou un autre médicament de prévention	ALV 100 1 f.p.j.	312	14,8	0,0295	281	5,7	0,0007
		ALV 200 1 f.p.j.	311	17,4	0,0056	270	6,8	< 0,0001
		Placebo	146	5,4		124	1,5	

ALV = Alvesco[®], CSI = corticostéroïde pour inhalation

¹Critères d'inclusion permettant aux patients d'être admis à la période préliminaire pendant laquelle ils étaient traités par un médicament de secours seulement.

Les résultats relatifs au paramètre d'efficacité primaire obtenus dans les études à répartition aléatoire et à double insu où l'on comparait Alvesco[®] et le budésonide ou le propionate de fluticasone sont présentés dans le tableau 8. L'augmentation du VEMS était comparable chez les patients traités à Alvesco[®] à raison de 200 microgrammes et chez ceux recevant le propionate de fluticasone à raison de 200 microgrammes ou le budésonide à raison de 400 microgrammes.

Tableau 8 – Résultats des essais d'une durée de 12 semaines comparant Alvesco® à d'autres traitements actifs (patients âgés de 6 à 11 ans)

N° de l'étude	Inclusion ¹	Branches de traitement / dose (mcg)	N ^{bre} de patients (PP)	VEMS (L)	
				T _{dernier} - T ₀	Non-inférieur ²
4	VEMS >50 à 90 % par rapport aux chiffres théoriques Traitement préalable par un CSI	ALV 200 1 f.p.j. BUD 400 1 f.p.j.	317 162	0,22 0,25	Oui
5	VEMS par rapport aux chiffres théoriques : de 50 à 90 % en cas de traitement préalable par un bronchodilatateur administré en monothérapie; de 80 à 100 % en cas de traitement préalable par un CSI; de 50 à 100 % en cas de traitement préalable par un autre médicament de prévention	ALV 200 1 f.p.j. PF 100 2 f.p.j.	124 122	0,16 0,16	Oui
6	VEMS par rapport aux chiffres théoriques : de 50 à 90 % en cas de traitement préalable par un bronchodilatateur administré en monothérapie; de 80 à 100 % en cas de traitement préalable par un CSI; de 50 à 100 % en cas de traitement préalable par un autre médicament de prévention	ALV 100 1 f.p.j. ALV 200 1 f.p.j. PF 100 2 f.p.j.	214 212 224	0,22 0,25 0,28	Non Oui
7 [Réf 11]	VEMS par rapport aux chiffres théoriques : de 50 à 90 % en cas de traitement préalable par un bronchodilatateur administré en monothérapie; de 80 à 100 % en cas de traitement préalable par un CSI; de 50 à 100 % en cas de traitement préalable par un autre médicament de prévention	ALV 100 1 f.p.j. PF 100 2 f.p.j.	176 181	0,30 0,28	Oui

ALV = Alvesco®, CSI = corticostéroïde pour inhalation, BUD = budésonide, PF = propionate de fluticasone

¹Critères d'inclusion permettant aux patients d'être admis à la période préliminaire pendant laquelle ils étaient traités par un médicament de secours seulement.

²Moyennes estimées par la méthode des moindres carrés

Dans deux études cliniques contrôlées par placebo et menées auprès de patients âgés de 4 à 11 ans, 60 patients ont subi une épreuve de stimulation par une faible dose (1 microgramme) de cosyntropine après 12 semaines de traitement à Alvesco® à raison de 50, 100 ou 200 microgrammes administrés une fois par jour ou par un placebo. Après le traitement, des taux de cortisol anormaux étaient observés à la même fréquence (7 %) dans le groupe traité à Alvesco® et dans celui recevant le placebo. Les variations moyennes du taux de cortisol maximal après l'épreuve de stimulation étaient comparables dans le groupe traité à Alvesco® et

dans celui recevant le placebo. Dans quatre études à long terme d'une durée de 52 semaines au cours desquelles les patients étaient traités par une dose variable de Alvesco[®] (de 50 à 200 microgrammes par jour), la mesure des concentrations de cortisol urinaire et sérique sur 24 heures n'a révélé aucun signe de suppression du fonctionnement de l'axe HHS.

Dans une étude d'une durée de 1 an, il a été démontré que le ciclésone n'a aucun effet sur le taux de croissance lorsqu'il est administré à des enfants âgés de 5 à 8,5 ans à des doses allant jusqu'à 200 microgrammes par jour. L'estimation ponctuelle du rythme de croissance à la suite de l'administration de ciclésone à raison de 200 microgrammes était inférieure de 0,15 cm/année par rapport à celle observée chez les patients recevant le placebo (intervalle de confiance à 95 % – de 0,33 à 0,03 cm/année). On peut en conclure que, pour ce qui est du rythme de croissance, les résultats obtenus avec Alvesco[®] administré une fois par jour à des doses allant jusqu'à 200 microgrammes n'étaient pas différents sur le plan statistique de ceux observés chez les patients recevant le placebo. En outre, aucune différence significative n'a été notée entre Alvesco[®] et le placebo en ce qui concerne le fonctionnement de l'axe HHS mesuré par le taux de cortisol urinaire.

Dans une étude de 12 semaines, le taille corporelle, mesurée par stadiomètre, a été comparée chez les patients traités à Alvesco[®] à raison de 200 microgrammes par jour et chez ceux recevant le budésone à raison de 400 microgrammes par jour. La taille corporelle moyenne a augmenté dans les deux groupes (de 1,2 cm dans le groupe traité à Alvesco[®] à raison de 200 microgrammes par jour et de 0,7 cm dans le groupe recevant le budésone à raison de 400 microgrammes par jour). Une comparaison effectuée entre les deux traitements a montré une augmentation de la taille nettement plus importante chez les enfants traités à Alvesco[®] que chez ceux traités par le budésone ($p = 0,0025$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE HUMAINE :

Pharmacodynamique

Mécanisme d'action : Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Effets sur l'axe HHS : À des doses thérapeutiques, aucune différence importante n'a été observée entre le ciclésone pour inhalation et un placebo pour ce qui est du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et des taux de cortisol sérique (voir les détails ci-dessous).

Au cours d'une étude contrôlée par placebo et faisant appel à des groupes témoins recevant un traitement actif, on a comparé l'ASC du cortisol plasmatique sur 24 heures chez 26 adultes asthmatiques à la suite d'un traitement de 7 jours. Comparativement au placebo, le taux de cortisol plasmatique moyen sur 24 heures ($ASC_{(0-24)}/24$ heures à la suite du traitement par le ciclésone administré à raison de 400, 800 et 1 600 mcg par jour avait diminué de 11, 10 et

11 %, respectivement. Ces différences entre le groupe prenant le placebo et celui prenant le ciclésone n'étaient pas significatives sur le plan statistique.

Le ciclésone était administré par inhalation buccale à des volontaires en santé à une dose de 800 microgrammes, deux fois par jour (dose totale de 1 600 mcg/jour), pendant 7 jours. La réponse à la stimulation par de la corticotrophine était mesurée en fonction de l'ASC du cortisol sérique durant une période de 90 minutes. Aucune variation significative par rapport au début de l'étude n'a été observée.

Dans une autre étude contrôlée par placebo et faisant appel à des groupes témoins recevant un traitement actif, le ciclésone était administré à des doses de 400 microgrammes ou de 800 microgrammes par jour pendant 12 semaines. Les concentrations de cortisol sérique étaient mesurées avant et après l'épreuve de stimulation par une faible dose (1 mcg) et une forte dose (25 mcg) de cosyntropine. Après la stimulation par de la cosyntropine, aucune variation importante du taux de cortisol sérique et de l'excrétion du cortisol urinaire n'a été observée entre les groupes traités par le ciclésone et celui recevant le placebo.

Le ciclésone étant un corticostéroïde, une suppression du cortisol plasmatique peut être observée à des doses plus élevées. Si des doses supérieures à celles recommandées sont administrées de façon continue pendant de longues périodes, la surveillance de la réserve surrénalienne doit être envisagée.

Pharmacocinétique

Dépôts dans les poumons et l'oropharynx : L'accumulation pulmonaire du ciclésone a été évaluée chez des sujets en santé par scintigraphie gamma, à l'aide de ciclésone marqué au ^{99m}Tc administré au moyen d'un aérosol-doseur. L'accumulation de la préparation de ciclésone radiomarqué était faible dans la bouche et le pharynx (38 %) et forte dans les poumons, 52 % du ciclésone inhalé au moyen de l'aérosol-doseur se déposant dans les poumons.

Le dépôt du ciclésone dans l'oropharynx et l'activation subséquente de son métabolite actif M1 ont été évalués de façon plus approfondie chez des sujets en santé. L'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (sur une base molaire dans une solution de rinçage à l'éthanol à 50 % (vol/vol) après rinçage de la bouche) une heure après l'inhalation du médicament (ASC_(0,1h)) servait à mesurer l'exposition au médicament dans l'oropharynx. Des sujets en santé (n = 18) recevaient 800 microgrammes de budésone (à la sortie de la valve) et 800 microgrammes de ciclésone (à la sortie de la valve) au moyen d'un aérosol-doseur. L'activation du métabolite M1 du ciclésone dans l'oropharynx était faible (8 %). L'exposition oropharyngée au métabolite M1 était égale à 4 % de l'ASC du budésone et l'exposition à la molécule mère était égale à 34 % de l'ASC du budésone.

Métabolisme pulmonaire : Le ciclésone est principalement hydrolysé par les estérases en son métabolite actif M1. Des études *in vitro* de tissus pulmonaires humains en coupes millimétriques ont montré la formation prononcée et réversible d'acides gras conjugués du métabolite actif.

Biodisponibilité générale : Dans le cas des corticostéroïdes pour inhalation, il faut distinguer la

biodisponibilité pulmonaire (fraction de la dose du médicament qui atteint son lieu d'action et vitesse à laquelle s'effectue ce processus) de la biodisponibilité générale (fraction de la dose du médicament qui pénètre dans la circulation sanguine et vitesse à laquelle s'effectue ce processus). La biodisponibilité générale correspond à la somme des biodisponibilités orale et pulmonaire.

L'absorption et la biodisponibilité par voie orale du cyclésonide et de son métabolite actif M1 ont été étudiées chez des sujets masculins en santé (n = 6) pour évaluer la fraction du médicament avalé qui passe dans la circulation générale. Dans le cadre d'une étude croisée, des sujets ont reçu une dose unique de 6,9 mg de cyclésonide marqué au carbone 14 (¹⁴C) par voie orale et une dose unique de 0,64 mg de cyclésonide marqué au ¹⁴C par voie intraveineuse.

D'après l'ensemble des ASC plasmatiques radioactives normalisées en fonction de la dose obtenues après l'absorption par voie orale, l'absorption de la radioactivité liée au médicament (¹⁴C) était de 24,5 %. Après l'administration par voie orale, la concentration sérique de la molécule mère, le cyclésonide, était inférieure au seuil permettant de la quantifier. La biodisponibilité orale du métabolite M1 était inférieure à 1 % (comparativement à l'administration par voie intraveineuse), ce qui indique un effet de premier passage marqué.

La biodisponibilité générale du cyclésonide et de son métabolite M1 a également été évaluée après l'administration de 10 000 microgrammes de cyclésonide par voie orale et de l'inhalation de 1 600 microgrammes de cyclésonide (à la sortie de la valve) au moyen d'un aérosol-doseur, et les résultats ont été comparés à ceux obtenus après la perfusion de 800 microgrammes de cyclésonide.

Après l'inhalation de cyclésonide à l'aide d'un aérosol-doseur, la biodisponibilité générale du métabolite M1 était d'environ 50 % (comparativement à l'administration de cyclésonide par voie intraveineuse). Comme le cyclésonide et son métabolite M1 sont tous deux fortement liés aux protéines (99 % et plus de 98 %, respectivement), l'exposition générale au médicament libre, laquelle a une incidence sur les effets généraux, est bien plus faible (environ 1 à 2 % de la dose absorbée par les poumons).

Études portant sur des doses uniques et répétées :

Dose unique croissante :

Les paramètres pharmacocinétiques de doses uniques croissantes allant jusqu'à 3 600 microgrammes de cyclésonide inhalés à l'aide d'un aérosol-doseur ont été étudiés chez des sujets masculins en santé (n = 12). Dans cette étude, l'ASC et la C_{max} du métabolite actif M1 et de la molécule mère augmentaient davantage que l'augmentation proportionnelle à la dose.

Dose répétée :

Des sujets en santé (15 de sexe masculin et 3 de sexe féminin) inhalaient, à l'aide d'un aérosol-doseur, 400 microgrammes de cyclésonide une fois par jour, le matin, pendant 7 jours. Le 1^{er} et le 7^e jour (état d'équilibre), des échantillons de sang ont été prélevés immédiatement avant et jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament afin d'établir les paramètres pharmacocinétiques du métabolite M1.

Après l'administration de doses répétées (état d'équilibre), les paramètres pharmacocinétiques du métabolite M1 étaient similaires à ceux obtenus avec une dose unique de ciclésionide. Aucune accumulation du métabolite M1 ne s'est produite avec le temps.

Pharmacocinétique des populations :

Une évaluation de la pharmacocinétique des populations effectuée à partir de données de phase I a démontré un effet de proportionnalité à la dose.

Populations particulières :

Personnes âgées :

La comparaison des résultats de deux études, l'une menée auprès de patients âgés et l'autre menée auprès de sujets jeunes et en santé, a montré une augmentation environ 2 fois plus élevée du taux et de l'étendue de l'exposition au métabolite actif chez les patients âgés. Cependant, dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique effectuée auprès de la population de 9 études, l'âge n'avait aucun effet sur la clairance ni sur le volume de distribution du métabolite actif.

Insuffisance hépatique :

Au cours d'une étude de phase I, l'exposition générale au ciclésionide et à son métabolite M1 était comparée chez des patients en santé et chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'ASC du métabolite M1 augmentait chez les insuffisants hépatiques par des facteurs allant jusqu'à 2,8.

PHARMACOLOGIE ANIMALE:

Pharmacodynamique

Le ciclésonide a démontré une activité semblable à celle des glucocorticoïdes dans une série de systèmes *in vitro* étudiant les réponses des lymphocytes aux stimuli mitogènes. Le métabolite actif M1 est 100 fois plus puissant que le ciclésonide, sa molécule mère. La liaison des épimères R et S du ciclésonide et de leurs métabolites actifs aux récepteurs des glucocorticoïdes dans le cytosol des tissus pulmonaires du rat a été étudiée et l'affinité de liaison de la dexaméthasone [affinité relative de liaison (ARL)=100] a été calculée. L'épimère R et l'épimère S avaient une faible affinité de liaison (ARL = 12 et ARL = 2, respectivement), tandis que les métabolites actifs R-M1 et S-M1 présentaient une affinité de liaison 100 fois plus élevée (ARL = 1 200 et ARL = 230). Dans cette étude, l'affinité relative du budésonide pour les récepteurs des glucocorticoïdes était de 900. Bien que les deux épimères soient convertis en métabolites M1 plus actifs, l'épimère R (le ciclésonide) a été choisi pour la mise au point du médicament en raison de son affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes 6 fois plus élevée que celle de l'épimère S.

In vivo, le ciclésonide inhibe plus efficacement que le budésonide les fuites muqueuses dans la trachée causées par la bradykinine après l'administration topique. Dans plusieurs modèles d'asthme allergique chez le rat, le ciclésonide a pu atténuer les symptômes précoces causés par l'allergène, l'influx cellulaire dans les voies respiratoires ainsi que l'hypersensibilité des tissus pulmonaires et des voies respiratoires proportionnellement à la dose administrée par voie intrapulmonaire ou par inhalation. Le ciclésonide et son métabolite M1 inhibaient la formation de granulomes causés par les boulettes de coton, d'œdèmes pulmonaires causés par les gels de type Sephadex et d'œdèmes de l'oreille causés par l'huile de croton après l'administration topique. En outre, dans l'épreuve de la boulette de coton, le rapport entre l'action locale et l'action générale était de 4,6 dans le cas du budésonide et de plus de 150 dans le cas du ciclésonide lorsque l'involution du thymus était utilisée comme mesure de l'effet général. Par conséquent, on s'attend à ce que le ciclésonide ait une puissance d'action locale tout en produisant peu d'effets généraux.

Pharmacocinétique

Après l'administration de 1 mg/kg de ciclésonide radiomarqué par voie intraveineuse et orale à des rats mâles, la radioactivité totale subissait une élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 7 à 8 heures. D'après les données de l'ASC sérique de la radioactivité totale, environ 28 % de la dose administrée par voie orale était absorbée.

Des études de distribution quantitative dans les tissus menées chez le rat ont montré une affinité prononcée du ciclésonide radiomarqué pour les poumons. L'essentiel de cette radioactivité peut être attribuée au métabolite biologiquement actif et à ses conjugués lipophiles des esters d'acides gras.

Peu importe l'espèce ou la voie d'administration, la radioactivité liée au médicament était excrétée principalement dans les fèces (de 80 à 87 % de la dose administrée). La plus grande partie de la radioactivité était éliminée en 24 heures chez le rat et en 48 heures chez le chien. Le

taux total de récupération de la radioactivité de la dose administrée était de 89 à 91 % chez le rat et de 90 à 92 % chez le chien.

TOXICOLOGIE

Les études toxicologiques menées sur le ciclésone montraient des effets habituellement associés à l'administration de doses élevées de glucocorticoïdes; aucun effet inattendu n'a été observé au cours des études toxicologiques menées sur le ciclésone.

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë du ciclésone administré par voie orale et intrapéritonéale ont été menées chez le rat et la souris.

Les valeurs approximatives de la DL₅₀ étaient nettement plus élevées que les doses qui seraient administrées aux humains :

Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	Intrapéritonéale	0, 50, 100, 200	> 200
Souris	Orale	0, 2 000	> 2 000
Rat	Intrapéritonéale	0, 50, 100, 200	> 200
Rat	Orale	0, 2 000	> 2 000

Toxicité chronique

L'administration du ciclésone par inhalation a été évaluée dans une série d'études d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez le rat et jusqu'à 12 mois chez le chien, et les doses sans effet nocif observé (DSENO) ont été établies.

Espèce	Durée	Méthode d'administration	DSENO (mcg/kg/jour)
Rat	4 semaines	Inhalateur de poudre sèche	50,5
Rat	4 semaines	Aérosol-doseur	Mâles : 50,3; femelles : 55,2
Rat	6 mois	Inhalateur de poudre sèche	Mâles : 44,5; femelles : 49,6
Chien	4 semaines	Inhalateur de poudre sèche	50
Chien	4 semaines	Aérosol-doseur	61
Chien	4 semaines	Aérosol-doseur	15 (dose la plus élevée étudiée)
Chien	13 semaines	Aérosol-doseur	53
Chien	12 mois	Inhalateur de poudre sèche	47

Chez le rat, on a observé des effets typiques et comparables à ceux des glucocorticoïdes qui étaient entièrement ou partiellement réversibles pendant les périodes de rétablissement : légère diminution du poids corporel, du poids de la rate et de celui du thymus, altérations mineures des taux d'érythrocytes et de lymphocytes, de la numération globulaire, des taux d'urée, de créatinine et de corticostérone sériques et de l'ionogramme urinaire, développement accru des structures alvéolaires dans la glande mammaire, atrophie des composantes lymphocytaires du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques et atrophie du cortex surrénalien.

Seuls des effets exagérés semblables à ceux des glucocorticoïdes, comme l'atrophie des composantes lymphocytaires du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques, la suppression du taux de cortisol sérique et l'atrophie du cortex surrénalien, ont aussi été observés chez le chien.

La dose maximale de ciclésone recommandée chez les adultes et les adolescents est de 400 mcg, deux fois par jour. En supposant un taux d'accumulation de 50 %, cette dose quotidienne totale de 800 mcg correspond à 8 mcg/kg/jour chez un humain de 50 kg, soit environ un sixième de la DSENO établie au cours de ces études toxicologiques où des doses répétées étaient administrées. La comparaison des expositions humaines au métabolite actif du ciclésone aux DSENO établies au cours des études où des animaux étaient exposés de façon prolongée au médicament montre un éventail suffisant de coefficients d'exposition allant de 2,1 à 3.

Les premiers effets observés pendant ces études toxicologiques, soit une diminution de la prise de poids corporel, une déplétion lymphocytaire, une atrophie des glandes surrénales et, chez le rat, une activation des paramètres érythrocytaires, étaient causés par l'action pharmacologique excessive des glucocorticoïdes, ce qui met en évidence la série d'actions reconnues des corticostéroïdes et observées avec d'autres glucocorticoïdes. Comme la conversion enzymatique de l'ester du ciclésone en son métabolite actif doit se faire et comme le ciclésone et son métabolite ont un taux élevé de fixation aux protéines plasmatiques, les résultats indiquent que le ciclésone peut être administré chez l'humain à des doses thérapeutiques qui ne devraient produire aucun effet local (bouche, œsophage, estomac) ni général associé aux glucocorticoïdes.

Action mutagène

Les tests effectués *in vitro* sur la génotoxicité du ciclésone se sont révélés négatifs :

- le test de Ames permettant de déceler les mutations génétiques dans les bactéries;
- le test HPRT permettant de déceler les mutations génétiques dans les bactéries;
- le test permettant de repérer les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et le test du micronoyau réalisé *in vitro* sur des cellules V79 de hamster chinois.

En outre, le test de Ames sur le ciclésone racémique s'est également révélé négatif.

Quatre tests du micronoyau ont été effectués de façon indépendante, *in vivo*, chez la souris; ces tests portaient sur un éventail de doses de glucocorticoïdes, dont le ciclésone, administrées par voie orale. Les doses-seuils ont été établies pour tous les glucocorticoïdes testés à une dose entraînant la formation de micronoyaux *in vivo*. Cette formation de micronoyaux se retrouve dans la littérature. Une réponse positive à des doses élevées de glucocorticoïdes dans les tests du micronoyau *in vivo* n'indique pas un potentiel génotoxique.

Action carcinogène

Deux études d'une durée de 2 ans ont été menées sur l'action carcinogène du ciclésone, l'une chez la souris (gavage oral) et l'autre, chez le rat (inhalation).

Dans l'étude menée chez la souris, les doses administrées par gavage oral étaient de 150, 450 et 900 mcg/kg/jour. L'histologie du tube digestif a montré une très faible incidence de petits adénomes gastriques isolés et localisés (un mâle et trois femelles dans le groupe recevant une dose élevée, un mâle dans chacun des groupes recevant une faible dose et une dose moyenne). Une incidence plus élevée de lésions hyperplasiques localisées situées sur la muqueuse antrale ou à la jonction de cette muqueuse et du duodénum a été observée, particulièrement chez les souris mâles recevant des doses moyennes et élevées. De plus, l'incidence de métaplasies squameuses localisées à la jonction antrale était légèrement plus élevée chez les femelles recevant des doses moyennes et élevées. Aucune tumeur maligne associée au composé n'a été signalée. Les adénomes gastriques bénins observés chez la souris seraient peu susceptibles de constituer un problème d'innocuité chez l'humain puisque ces tumeurs néoplasiques bénignes se sont manifestées chez une seule espèce (la souris), à un seul endroit (dans l'antrum pylorique), par une seule voie d'administration (le gavage oral) et à des doses nettement plus élevées que celles qui seront avalées par l'humain. Les souris auxquelles on a administré une dose de 900 mcg/kg/jour dans l'étude sur l'action carcinogène du ciclésone ont reçu plus de 100 fois la dose maximale prévue. De plus, les effets du véhicule PEG 400 associés au ciclésone peuvent avoir entraîné une altération de l'environnement gastrique qu'on ne retrouverait pas chez l'humain recevant du ciclésone par inhalation. Ainsi, les tumeurs néoplasiques bénignes observées dans l'antrum pylorique sont peu susceptibles de constituer un problème d'innocuité chez l'humain recevant le ciclésone sans ce véhicule.

Dans l'étude sur l'action carcinogène du ciclésone chez le rat, les doses inhalées administrées en une heure au moyen d'un aérosol-doseur étaient de 14, 34,9 et 89,3 mcg/kg/jour chez le mâle et de 16,2, 40,4 et 99,1 mcg/kg/jour chez la femelle. Après 2 ans d'exposition quotidienne, les résultats de l'étude sur l'action carcinogène de l'inhalation chez le rat indiquent l'absence de potentiel tumorigène dans le cas du ciclésone pour inhalation.

Reproduction et tératologie

Chez le rat, aucun effet sur la fertilité, le développement embryofœtal ou les résultats des études prénatales et postnatales n'a été observé, à l'exception d'une perte ou d'une prise pondérale chez les animaux recevant 300 mcg/kg/jour et 900 mcg/kg/jour (toutes les études ont été menées avec des doses de 100, 300 et 900 mcg/kg/jour). Chez le lapin, des effets embryotoxiques (diminution du poids de la portée, ossification incomplète) et tératogènes (division du voile du palais, courbure des pattes, fontanelle large, peau parcheminée) ont été observés à des doses variant de 5 à 100 mcg/kg/jour administrées par voie sous-cutanée. Les effets du ciclésone observés chez le lapin sont les mêmes que ceux signalés dans le cas des autres glucocorticostéroïdes. Toujours dans le cas du lapin, l'absence d'effets toxiques a été établie à 25 mcg/kg/jour chez la mère et à 1 mcg/kg/ chez l'embryon et le fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C, Engelstaetter R, Boulet LP. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 330-337.
2. Derom E, Van De Velde V, Marissens S, Engelstaetter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pul Pharmacol Ther* 2005; 18: 328-336.
3. Dietzel K, Engelstaetter R, Keller A. Ciclesonide: an on-site-activated steroid. *Progr Respir Res* 2001; 31: 91-93.
4. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: Efficacy and Safety in Asthma. *J Pediatr* 2006; 148: 377-383.[M5 V179 P76]
5. Langdon CG, Adler M, Mehra S, Alexander M, Drollmann A. Once-daily ciclesonide 80 or 320 µg for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. *Respir Med*. 2005; 99: 1275-1285.
6. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, Kundu S, Williams JE, Engelstaetter R, Banerji DD. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 465-472.
7. Nave R, Bethke TD, van Marle SP, Zech K. Pharmacokinetics of [¹⁴C] ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(7): 479-486.
8. Nave R, Drollman A, Steinijans VW, Zech K, Bethke TD. Lack of pharmacokinetic drug-drug interaction between ciclesonide and erythromycin. *Int J of Clin Pharmacol Ther* 2005; 43(6): 264-270.
9. Nave R, Meyer W, Fuhst R, Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 390-396.
10. Nave R, Zech K, Bethke TD. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects. *Eu J of Clin Pharmacol* 2005; 61: 203-208.
11. Pedersen S, Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstaetter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 µg/day and Fluticasone Propionate 176 µg/day in children with asthma.

Pediatr Pulmonol 2006; 41(10): 954-961.[M5 V179 P148]

12. Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlösser N, Aumann J, Kafé H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. Eur Respir J 2001; 17: 1083-1088.
13. Rohatagi S, Arya V, Zech K, Nave R, Hochhaus G, Jensen BK, Barrett JS. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. J Clin Pharmacol 2003; 43: 365-378.

® Marque déposée de Nycomed GmbH. Utilisée sous licence.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Alvesco[®]
ciclésionide en aérosol pour inhalation**

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Alvesco[®] 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'Alvesco[®]. 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 :

Alvesco[®] est utilisé pour contribuer à atténuer les problèmes respiratoires chez les patients asthmatiques âgés de 6 ans et plus.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des poumons. Les patients atteints d'asthme présentent des accès de difficultés respiratoires; les voies aériennes de leurs poumons sont très sensibles. Au cours d'une crise d'asthme, ces dernières deviennent plus étroites, et la circulation de l'air dans les poumons est alors difficile.

Pour maîtriser l'asthme, il faut éviter les irritants qui favorisent le déclenchement de crises et prendre les médicaments appropriés. Par exemple, les patients doivent éviter de s'exposer aux acariens, à la moisissure, aux animaux, à la fumée du tabac et au pollen.

Les effets de ce médicament :

Alvesco[®] est un médicament pour inhalation. Alvesco[®] est un corticostéroïde pouvant contribuer à atténuer les problèmes respiratoires. Il soulage l'inflammation et l'irritation des petites voies aériennes des poumons.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Évitez de prendre Alvesco[®] si vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients. (Voir les sections intitulées « *L'ingrédient médicina est* » et « *Les ingrédients non médicinaux sont* ».)
- N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise de dyspnée soudaine. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament (c'est-à-dire d'un médicament de secours à action rapide), présenté dans un aérosol-doseur de couleur différente de celui que vous avez peut-être déjà reçu. Si vous utilisez plusieurs médicaments, faites attention de ne pas les confondre.
- Ne prenez pas ce médicament si vos voies respiratoires sont touchées par une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée.

L'ingrédient médicina est :

L'ingrédient médicina d'Alvesco[®] est le ciclésionide.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Alvesco[®] contient de l'éthanol et du HFA-134a (un agent propulseur).

Les formes posologiques sont :

Alvesco[®] est disponible en deux doses pour inhalation : 100 microgrammes et 200 microgrammes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous présentez les signes d'alerte suivants, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital dès que possible :

- Vous présentez une aggravation soudaine de votre essoufflement et une respiration sifflante peu après avoir pris un médicament à action rapide ou Alvesco[®], un aérosol pour inhalation.
- Vous ne ressentez aucun soulagement 10 minutes après avoir pris un médicament à action rapide, ou le soulagement dure moins de 3 heures.
- Vous obtenez un résultat inférieur à 60 % des chiffres théoriques ou de votre meilleur résultat personnel au débitmètre pour débit de pointe.
- Vous êtes essoufflé au repos.
- Votre pouls est supérieur à 120 battements par minute.

Les signes d'alerte suivants traduisent une aggravation de l'asthme. S'ils s'appliquent à votre cas, votre traitement doit faire l'objet d'une réévaluation par votre médecin.

- Une modification de vos symptômes comme une intensification de la toux, une respiration sifflante, une oppression dans la poitrine ou une augmentation inhabituelle de la gravité de la dyspnée.
- Un réveil nocturne dû à une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante ou un essoufflement.
- L'utilisation de plus en plus fréquente d'un médicament à action rapide.
- L'obtention d'un résultat équivalant à 60 à 80 % des chiffres théoriques ou de votre meilleur résultat au débitmètre pour débit de pointe.

Grossesse:

Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir ou si vous allaitez.

AVANT d'utiliser Alvesco[®], informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tous les troubles de santé que vous avez actuellement ou avez eus dans le passé;

- si vous présentez une infection bronchopulmonaire (p. ex., un rhume, une bronchite);
- de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous avez déjà dû interrompre la prise d'un autre médicament contre l'asthme en raison d'allergies ou d'autres troubles;
- si vous avez des antécédents d'infections tuberculeuses;
- si vous prenez ou avez déjà pris d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- si vous avez déjà eu du muguet (une infection fongique) dans la bouche;
- si vous prenez des médicaments ayant un effet suppresseur sur le système immunitaire;
- si vous présentez des anomalies thyroïdiennes (hypothyroïdie);
- si vous êtes atteint de glaucome ou si vous risquez de l'être;
- si vous présentez une cirrhose (maladie du foie);
- si vous prenez des corticostéroïdes par voie orale. Dans de rares cas, l'arrêt de la corticothérapie par voie orale, après avoir commencé à prendre un corticostéroïde pour inhalation comme Alvesco[®], a entraîné un état hémalogique grave;
- si vous avez une hypoprothrombinémie et que vous prenez de l'acide acétylsalicylique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il a été démontré que les médicaments contenant du kétoconazole (un antifongique azolé) interagissent avec Alvesco[®].

Les médicaments contenant de l'itraconazole (un antifongique azolé) ou du ritonavir et du nelfinavir (les médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH ou le sida) peuvent provoquer des interactions avec Alvesco[®].

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin vous a expliqué comment et à quelle fréquence vous devez prendre Alvesco[®]. Suivez ses directives à la lettre.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :

La posologie habituelle d'Alvesco[®] varie de 100 à 400 microgrammes par jour. Alvesco[®] peut être pris à raison de 1 ou 2 bouffées une fois par jour, le matin ou le soir.

Certains patients atteints d'asthme plus grave auront besoin de 800 microgrammes par jour, pris à raison de 400 microgrammes deux fois par jour.

Enfants âgés de 6 à 11 ans :

La dose recommandée varie entre 100 et 200 microgrammes par jour pris à raison de 1 ou 2 pulvérisations une fois par jour, le matin ou le soir.

Prenez Alvesco[®] conformément aux directives de votre médecin. Vous devez prendre Alvesco[®] quotidiennement.

Pour maîtriser votre asthme, il est très important que vous preniez votre médicament régulièrement. Vous devez continuer à prendre Alvesco[®] régulièrement, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Ne prenez pas plus de doses et n'utilisez pas votre inhalateur plus fréquemment que prescrit.

N'ajustez pas votre posologie sans en parler d'abord à votre médecin, même si vous estimez que votre asthme est bien maîtrisé.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vos symptômes d'asthme s'aggravent ou si vous ressentez le besoin d'utiliser votre médicament de secours de plus en plus souvent.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne conservez pas la partie non utilisée de votre médicament, sauf avis contraire.

Vos symptômes d'asthme peuvent commencer à diminuer dans les 24 heures suivant le début de votre traitement avec Alvesco[®]. Toutefois, s'ils ne se sont pas atténués dans un délai de 1 à 2 semaines, veuillez consulter votre médecin. Vous devez continuer à prendre Alvesco[®] régulièrement, même si vous ne présentez pas de symptômes. **Ne cessez pas de prendre Alvesco[®] brusquement** – même si vous vous sentez mieux. Votre médecin peut vous fournir l'information sur la manière de cesser progressivement la prise du médicament, le cas échéant.

Comment utiliser Alvesco[®] de façon appropriée :

Avant d'employer un inhalateur n'ayant jamais été utilisé ou ayant été utilisé il y a plus d'une semaine, il est préférable de libérer trois pulvérisations dans l'air pour s'assurer qu'il fonctionne bien.

Il n'est pas nécessaire de secouer Alvesco[®] avant l'emploi.

1. Retirez le capuchon de l'embout buccal.



2. Placez l'inhalateur dans votre bouche et refermez vos lèvres autour de l'embout buccal.
3. Commencez à inspirer lentement et profondément par la bouche.

4. Pendant l'inspiration, appuyez sur le dessus de l'inhalateur.



5. Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre souffle pendant environ 10 secondes, ou tant que vous vous sentez à l'aise.
6. Expirez lentement. Remettez le capuchon sur l'embout buccal. Ne pas expirer dans l'inhalateur.



Nettoyez l'embout une fois par semaine à l'aide d'un linge sec, à l'intérieur et à l'extérieur. À l'aide d'un linge sec replié, essuyez l'extrémité du petit trou qui sert à pulvériser le médicament. Ne pas utiliser d'eau ou d'autres liquides.

N'oubliez pas : Ce médicament est réservé à votre utilisation personnelle. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il peut se révéler nuisible pour autrui, et ce, même si la personne qui le prend présente les mêmes symptômes que vous.

Surdose :

Si vous prenez accidentellement une dose supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée, communiquez immédiatement avec votre médecin, avec le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou avec le centre antipoison.

Dose oubliée :

Il est très important que vous utilisiez Alvesco® chaque jour. Si toutefois vous oubliez une dose, il n'y a pas lieu de vous inquiéter : prenez simplement la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Très rarement, certains patients commencent à avoir mal à la gorge ou à la langue après avoir pris ce médicament ou s'aperçoivent que leur voix devient un peu enrouée. Chez certains patients, une infection de la bouche et de la gorge appelée candidose (muguet) peut se produire. Communiquez avec votre médecin, mais n'interrompez pas votre traitement, sauf avis contraire. Vous rincer la bouche ou vous gargariser avec de l'eau immédiatement après chaque dose peut vous aider. N'avalez pas l'eau après le rinçage. Le nettoyage des prothèses dentaires peut également aider.

Certains patients prenant des corticostéroïdes présentent des effets secondaires. Ces effets sont plus susceptibles de se manifester chez un patient prenant de fortes doses de ce type de médicament.

De même, les corticostéroïdes en comprimé sont associés à une incidence d'effets secondaires plus importante que les corticostéroïdes pour inhalation. Parmi les effets secondaires susceptibles de se produire figurent notamment l'enflure du visage, la perte de densité osseuse, l'augmentation du risque de fractures et les troubles oculaires.

Pour maîtriser votre asthme, il est très important que vous preniez votre médicament régulièrement.

La plupart des personnes qui prennent Alvesco® ne présentent aucune complication. Au cours des essais cliniques sur le médicament, certains patients ont présenté des effets secondaires bénins et spontanément résolutifs. Ils n'ont pas dû interrompre la prise d'Alvesco®. Certains patients ont présenté :

- un enrouement et des difficultés d'élocution;
- une toux après l'inhalation;
- nausées ou vomissements;
- infection fongique dans la bouche;
- céphalée;
- goût acide dans la bouche, sensation de brûlure, inflammation, irritation, sécheresse de la bouche ou de la gorge;
- éruption cutanée ou eczéma

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ou si vous présentez un malaise ou un symptôme inexplicable lors de la prise d'Alvesco®, veuillez communiquer avec un médecin ou un pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Respiration sifflante et douleur ou oppression dans la poitrine soudaines			X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique, par exemple : • Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge • Éruption cutanée nodulaire ou « urticaire » n'importe où sur le corps			X
Peu fréquent	Battements de cœur irréguliers (palpitations)		X	
Rare	Hypertension	X		
Rare	Gêne ou douleur abdominale	X		

Si vous présentez un essoufflement et une respiration sifflante qui s'aggravent soudainement peu après avoir pris Alvesco[®], avisez votre médecin le plus rapidement possible. Comme c'est le cas pour d'autres médicaments pour inhalation, le patient peut voir sa respiration sifflante empirer peu après avoir inhalé le produit. Lors des essais cliniques menés sur Alvesco[®], ces réactions se sont révélées bénignes et ont disparu rapidement. Prenez votre médicament à action rapide pour traiter cette réaction.

Certaines personnes peuvent être allergiques aux médicaments. Si vous présentez l'un des symptômes suivants peu après avoir pris Alvesco[®], **cessez** de prendre ce médicament et informez votre médecin immédiatement :

- respiration sifflante et douleur ou oppression dans la poitrine soudaines;
- enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
- éruption cutanée nodulaire ou « urticaire » n'importe où sur le corps.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le flacon contient du liquide pressurisé. Évitez de le percer ou de le faire brûler. Conservez le produit à température ambiante (de 15

à 30 °C) et ne l'exposez pas à une température supérieure à 50 °C. Ne le mettez pas au congélateur.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou
 - en le postant à :
**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701 C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à 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.

Les effets indésirables peuvent être signalés directement au Service d'information médicale et de pharmacovigilance de Nycomed au :

1-866-295-4636

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à <http://www.nycomed.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Nycomed Canada Inc., au 1-866-295-4636.

Nycomed Canada Inc. a rédigé ce feuillet.

Dernière révision : 02 mars 2010

[®] Marque déposée de Nycomed GmbH. Utilisée sous licence.