

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrQVAR^{MD}

Dipropionate de bécloéthasone
Aérosol pour inhalation - Aérosol-doseur
50 mcg et 100 mcg

**Corticostéroïde pour inhalation orale
Exempt de chlorofluorocarbures (CFC)
(sans CFC)**

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
29 décembre 2020

Numéro de contrôle #: 241786

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrQVAR^{MD}

Dipropionate de béclo méthasone
Aérosol pour inhalation - Aérosol-doseur
50 mcg et 100 mcg

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le dipropionate de béclo méthasone est un ester double de la béclo méthasone, corticostéroïde synthétique apparenté à la dexaméthasone. La béclo méthasone diffère de la dexaméthasone en ce qu'elle possède un atome de chlore de configuration alpha en position 9 plutôt qu'un atome de fluor, et que son groupe méthyle en position 16 présente la configuration bêta plutôt qu'alpha.

L'inflammation bronchique est une composante importante de la pathogenèse de l'asthme, qui affecte autant les voies respiratoires de gros calibre que les voies de petit calibre. Les glucocorticoïdes possèdent de nombreux effets anti-inflammatoires; ils inhibent les cellules inflammatoires et la libération de médiateurs de l'inflammation. On présume que ces actions anti-inflammatoires jouent un rôle important dans la maîtrise des symptômes et l'amélioration de la fonction pulmonaire en présence d'asthme par le dipropionate de béclo méthasone (DPB). Une fois inhalé, le DPB agit probablement comme anti-inflammatoire topique là où il se dépose dans l'arbre bronchique.

Deux études ayant évalué la façon dont se dépose le médicament dans l'arbre bronchique ont signalé qu'environ 50 % à 60 % de la dose de QVAR (dipropionate de béclo méthasone) marqué au ^{99m}Tc provenant de l'actionneur (40 % de la dose provenant de la valve) s'est déposée dans les poumons. Les données d'imagerie laissent croire que QVAR, dipropionate de béclo méthasone formulé dans de l'hydrofluoroalcane-134a (HFA-DPB), se dépose abondamment dans les voies respiratoires centrales, intermédiaires et périphériques. Au contraire, dans le cas du dipropionate de béclo méthasone formulé dans les chlorofluorocarbures (CFC-DPB), seulement 4 % à 7 % environ de la dose provenant de l'actionneur (5 % de la dose provenant de la valve) se dépose dans les poumons, et celle-ci n'atteint que les voies centrales. Plus de 90 % de la dose de CFC-DPB se dépose dans l'oropharynx. La différence entre les deux types de dépôt s'explique par la taille plus petite des particules de QVAR comparativement à celle des particules de CFC-DPB. Cette différence est responsable de l'ajustement posologique recommandé lorsqu'on substitue QVAR à CFC-DPB (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

QVAR (dipropionate de béclo méthasone) est indiqué pour le traitement prophylactique de l'asthme bronchique répondant aux stéroïdes chez les patients de 5 ans ou plus.

QVAR peut être efficace pour le traitement des asthmatiques sous corticothérapie générale ou dont l'état dépend de stéroïdes et peut permettre l'administration d'un traitement de rechange ou une réduction importante de la posologie des corticostéroïdes généraux.

Le dipropionate de béclométhasone N'EST PAS indiqué pour soulager le bronchospasme aigu.

CONTRE-INDICATIONS

QVAR (dipropionate de béclométhasone) est contre-indiqué comme traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres épisodes asthmatiques aigus, et il l'est également chez les patients souffrant de bronchiectasie modérée ou grave nécessitant un traitement énergique.

QVAR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée des voies respiratoires.

Ce médicament est également contre-indiqué chez toute personne hypersensible à l'un de ses ingrédients.

MISES EN GARDE

Lorsqu'on substitue QVAR (dipropionate de béclométhasone) à une corticothérapie orale, il faut d'abord ajouter ce médicament au traitement oral déjà en cours et diminuer graduellement la posologie du corticostéroïde oral par la suite.

Plusieurs mois sont nécessaires pour que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se rétablisse après l'interruption d'une corticothérapie générale. Il faut porter une attention particulière aux patients chez qui l'on remplace la corticothérapie générale par l'administration de corticostéroïdes en inhalation. Des décès sont survenus en raison d'insuffisance surrénalienne chez des asthmatiques durant ou après le passage d'une corticothérapie générale à la prise de corticostéroïdes par inhalation, dont la biodisponibilité est moins générale.

Les patients qui recevaient antérieurement des doses d'entretien quotidiennes de 20 mg ou plus de prednisone (ou de son équivalent) peuvent être très sensibles aux problèmes associés à l'insuffisance surrénalienne, en particulier une fois presque terminé le sevrage de la corticothérapie générale. En effet, durant cette période où l'axe HHS est déprimé, le patient peut présenter des signes et ressentir des symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas de traumatisme, de chirurgie ou d'infection, en particulier s'il s'agit de gastro-entérite ou d'une autre affection entraînant une perte importante d'électrolytes. Bien que les stéroïdes administrés par inhalation puissent soulager les symptômes asthmatiques durant ces épisodes, ils NE REMPLACENT PAS les stéroïdes généraux, nécessaires lors de ces urgences.

La substitution de corticostéroïdes administrés par inhalation à la corticothérapie générale peut faire apparaître un état allergique que le traitement précédent supprimait, comme une rhinite, une conjonctivite ou un eczéma.

Il faut avertir les patients chez qui l'on a interrompu une corticothérapie générale de reprendre le traitement (à fortes doses) en cas de stress ou de crise asthmatique grave et de consulter immédiatement leur médecin afin de savoir quoi faire ensuite. Il faut aussi aviser ces patients de porter sur eux une carte qui indique qu'ils peuvent avoir besoin d'une corticothérapie générale complémentaire en cas de stress ou de crise d'asthme grave.

Comme dans le cas d'autres inhalothérapies, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation immédiate du sifflement après l'administration. Cet état doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur à action rapide administré par inhalation, afin de soulager les symptômes asthmatiques aigus. L'administration de QVAR doit alors être interrompue sans délai, le patient doit être évalué et, au besoin, on administrera un traitement de rechange.

Lorsqu'on fait plus fréquemment usage de bronchodilatateurs à courte durée d'action (en inhalation), c'est signe qu'on ne maîtrise plus les symptômes asthmatiques adéquatement. Or la détérioration soudaine et progressive de la maîtrise des symptômes asthmatiques peut menacer le pronostic vital, aussi doit-on envisager, en pareil cas, d'augmenter la posologie du corticostéroïde. Le patient doit aviser son médecin s'il trouve que les bronchodilatateurs à courte durée d'action deviennent moins efficaces ou s'il doit utiliser ce type de médicaments plus souvent que d'habitude. Durant ces épisodes, le patient peut avoir besoin d'une corticothérapie générale.

QVAR n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme, mais plutôt pour le traitement quotidien régulier de l'inflammation sous-jacente. Pour soulager les symptômes asthmatiques aigus, le patient devra utiliser un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée, administré par inhalation. Aucune preuve n'indique qu'on puisse maîtriser l'asthme bronchique en administrant des doses de QVAR plus élevées que celles qui sont recommandées.

En cas d'absence de réponse ou d'exacerbation sérieuse de l'asthme, augmenter la dose de QVAR et, au besoin, administrer un stéroïde et(ou) un antibiotique par voie générale s'il y a infection.

Les patients qui prennent des immunodépresseurs sont plus sensibles aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent être plus graves, voire fatales, chez les enfants qui ne sont pas immunisés ou chez les adultes qui prennent des corticostéroïdes. Les enfants et les adultes qui n'ont pas eu ces maladies doivent prendre grand soin de ne pas y être exposés. On ignore quelle influence la dose, la voie d'administration et la durée de la corticothérapie ont sur le risque de contracter une infection disséminée. On ne sait pas non plus quelle est la contribution de la maladie sous-jacente et(ou) d'une corticothérapie antérieure. Si le patient est exposé à la varicelle, il peut être indiqué de lui administrer un traitement prophylactique à l'aide d'immunoglobulines antivarielleuses-antizostériennes (IGZV). En cas d'exposition à la rougeole, la prophylaxie par injection intramusculaire d'un mélange d'immunoglobulines (IG) peut être indiquée. (Pour connaître les renseignements posologiques complets des IGZV et des IG, consulter le dépliant de conditionnement de ces produits). Si le malade contracte la varicelle, on doit alors songer à administrer un traitement antiviral.

La posologie thérapeutique entraîne fréquemment l'apparition de *Candida albicans* (muguet) dans la bouche et la gorge. L'apparition d'une candidose pharyngée ou laryngée est un phénomène inquiétant, car on ignore jusqu'où elle envahit les voies respiratoires. Les patients peuvent trouver utile de se rincer la bouche à l'eau après l'inhalation du dipropionate de béclo méthasone. La candidose symptomatique peut se traiter par l'application d'un antifongique topique sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement au QVAR (*voir* PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

PRÉCAUTIONS

Générales

Il est primordial d'informer le patient que QVAR (dipropionate de béclo méthasone) est un agent préventif qui doit être employé quotidiennement aux intervalles recommandés par le médecin et non comme traitement aigu des crises asthmatiques.

Il faut avertir le patient d'aviser les autres médecins qu'il a déjà pris des corticostéroïdes.

On ne doit pas interrompre l'administration de QVAR de façon brusque, mais plutôt de manière graduelle.

La substitution d'un stéroïde administré par inhalation à une corticothérapie générale doit être effectuée de manière graduelle et sous la surveillance étroite du médecin, car des symptômes généraux peuvent se manifester durant le sevrage, même si la fonction respiratoire demeure stable ou qu'elle s'améliore (pour plus de détails, consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

L'administration de doses de QVAR allant jusqu'à 800 mcg/j peut permettre de maîtriser les symptômes asthmatiques sans provoquer de dépression clinique significative de l'axe HHS. Des doses supérieures à 800 mcg/j peuvent causer une dépression de l'axe HHS cliniquement significative.

Des effets généraux peuvent se produire par suite de l'inhalation de corticostéroïdes, en particulier si le patient prend de fortes doses pendant une période prolongée; ces effets sont cependant moins probables que dans le cas de l'administration par voie orale. Les effets généraux possibles sont entre autres la suppression surrénalienne, le retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la teneur minérale de l'os, la cataracte et le glaucome. Il est donc important d'administrer la plus petite dose d'entretien de QVAR permettant de maîtriser efficacement les symptômes (*voir* RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Certaines personnes peuvent être plus sensibles que la plupart des patients aux effets de la corticothérapie par inhalation.

On ne connaît pas encore complètement les effets à long terme et les effets généraux du DPB chez l'homme. On ignore en particulier les effets découlant de l'utilisation chronique sur les processus de croissance ou les processus immunologiques intéressant la bouche, le pharynx, la

trachée et les poumons. Durant un traitement de longue durée, on doit évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS et l'état hématologique.

On a signalé de rares cas de glaucome, d'hypertension oculaire et de cataractes à la suite de l'administration de très fortes doses de corticostéroïdes par inhalation.

Troubles éosinophiles

Il arrive parfois, mais rarement que des patients qui prennent du dipropionate de bécloéthasone par inhalation souffrent de troubles éosinophiles généraux, certains présentant des signes cliniques de vasculite cadrant avec le syndrome de Churg et Strauss, état souvent traité par l'administration d'une corticothérapie générale. Ces manifestations sont généralement, mais non systématiquement, associées à une réduction et(ou) à l'interruption d'une corticothérapie par voie orale suivies d'un traitement au dipropionate de bécloéthasone. Des cas de troubles éosinophiles sérieux ont également été signalés avec d'autres corticostéroïdes administrés par inhalation dans pareil cadre clinique. Le médecin devrait être attentif aux signes d'éosinophilie, de vascularite, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et(ou) de neuropathie chez ses patients. On n'a pas établi de relation de cause à effet entre le dipropionate de bécloéthasone et ces affections sous-jacentes.

Pédiatrie

Huit cent quarante-trois enfants (843) âgés de 5 à 12 ans ont été traités au dipropionate de bécloéthasone formulé dans l'HFA (HFA-DPB) lors d'études cliniques.

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur les effets du DPB chez les femmes enceintes. L'emploi du DPB durant la grossesse ou l'allaitement, ainsi que l'utilisation chez les femmes capables de procréer, nécessite qu'on évalue les avantages possibles et les risques potentiels pour la mère, l'embryon ou le fœtus. Il faut surveiller attentivement les signes d'hypocorticisme chez les enfants nés de mères ayant reçu des doses massives de corticostéroïdes durant la grossesse.

Travail et accouchement

L'emploi de QVAR durant le travail et l'accouchement n'a pas été étudié.

Allaitement

Les glucocorticoïdes se retrouvent dans le lait maternel. Or, compte tenu du risque de réactions indésirables sérieuses chez les nourrissons, on doit décider s'il faut interrompre l'allaitement ou le traitement, en tenant compte de l'importance du DPB pour la mère.

Carcinogénicité, mutagénicité et altération de la fécondité

Les glucocorticoïdes sont tératogènes chez les rongeurs et le DPB ne fait pas exception. Des études de tératologie ont été menées chez le rat, la souris et le lapin. Ainsi, on a découvert que l'administration sous-cutanée de DPB entraînait les anomalies suivantes chez ces espèces : résorption fœtale, fente palatine, agnathie, microstomie, aglossie, ossification retardée et agénésie partielle du thymus. Aucune étude bien contrôlée traitant du risque pour le fœtus n'a été menée chez l'homme.

Effet sur l'infection

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent apparaître. On a observé une diminution de la résistance aux infections localisées durant la corticothérapie. Ce phénomène peut nécessiter un traitement approprié ou l'interruption de la prise de dipropionate de béclo méthasone jusqu'à ce que l'infection soit éradiquée.

Hypothyroïdie et cirrhose

L'effet des corticostéroïdes est potentialisé chez les patients qui souffrent d'hypothyroïdie ou de cirrhose.

Emploi des corticostéroïdes et de l'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé prudemment avec les corticostéroïdes en présence d'hypoprothrombinémie.

Utilisation appropriée du dispositif d'inhalation

Le médecin ou un autre membre du corps médical doit enseigner au patient à bien utiliser l'aérosol-doseur, afin que le médicament soit administré de manière adéquate à la dose voulue (*voir* RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR). L'activation du dispositif doit être synchronisée avec l'inspiration, afin que la quantité de médicament atteignant les poumons soit optimale.

Hygiène buccale

Les corticostéroïdes peuvent causer un enrouement ou une candidose de la bouche et de la gorge (muguet) chez certains patients. Par conséquent, une hygiène buccale adéquate est primordiale pour réduire la croissance excessive de micro-organismes tels que *Candida albicans*. Les patients peuvent trouver utile de se rincer la bouche à l'eau après l'utilisation de l'inhalateur (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La candidose symptomatique peut se traiter par l'application d'un antifongique topique sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement au QVAR (*voir* PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Renseignements destinés aux patients

Voir le dépliant illustré Renseignements destinés au Consommateur fourni avec le produit. Les points suivants doivent être mentionnés aux patients qui passent d'un traitement par CFC-DPB en inhalation à QVAR.

Il se peut que le goût de QVAR ou la force du jet soient légèrement différents de ceux du dipropionate de béclo méthasone provenant d'un inhalateur propulsé aux CFC. Des épreuves de laboratoire menées à l'aide d'instruments (et non sur des sujets humains) montrent que l'inhalateur à aérosol QVAR émet une force de vaporisation plus douce (de moins de 1/3 de la force d'impact maximale) et une température de vaporisation plus élevée (de plus de 30 °C) que les inhalateurs de dipropionate de béclo méthasone propulsés aux CFC.

Il n'y a pas de phénomène de baisse graduelle (tail-off) qui soit observé pour QVAR, car le propulseur et le médicament sont vaporisés simultanément, fournissant un dosage uniforme depuis l'amorçage jusqu'à quelques vaporisations au-delà du nombre maximum prévu de doses. Le phénomène de baisse graduelle (tail-off) est le phénomène observable avec la plupart des

inhalateurs lorsqu'ils sont presque vides, quand la dose administrée devient imprévisible et est soumise à des variations importantes.²

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Règle générale, la corticothérapie par inhalation est associée à une augmentation dépendante de la dose de l'incidence de complications oculaires, de diminution de la densité osseuse, de dépression de la réponse de l'axe HHS au stress et de retard de croissance chez les enfants.

L'emploi de corticostéroïdes par inhalation pour le traitement de l'asthme ou de la rhinite peut aggraver le glaucome. Par conséquent, il est prudent de mesurer la pression intraoculaire avant de commencer une corticothérapie par inhalation à long terme chez les patients qui ont un diagnostic établi de glaucome et de la mesurer périodiquement par la suite. On devrait mesurer la pression intraoculaire à intervalles appropriés chez les patients qui n'ont pas de glaucome établi, mais qui risquent de présenter une hypertension intraoculaire (p. ex., personnes âgées).

La prévalence de cataractes sous-capsulaires ou nucléaires est probablement faible chez les patients âgés sous corticothérapie par inhalation, mais elle augmente en fonction des doses quotidiennes et cumulées au cours de la vie. Certains cofacteurs, comme le tabagisme, l'exposition aux UVB ou le diabète peuvent augmenter le risque. Les enfants peuvent être moins sensibles.

Un retard de croissance peut se produire chez les enfants ou les adolescents par suite d'un traitement inadéquat de maladies chroniques comme l'asthme ou par suite d'une corticothérapie. Le médecin doit surveiller de près la croissance des adolescents qui prennent des corticostéroïdes par quelque voie que ce soit et peser les avantages de la corticothérapie et de la maîtrise de l'asthme en fonction du risque de suppression de la croissance si l'adolescent présente des signes de retard (*voir* « Études cliniques »)

L'ostéoporose et les fractures sont les principales complications du traitement au long cours de l'asthme à l'aide des stéroïdes administrés par voie orale ou parentérale. La corticothérapie par inhalation est elle aussi associée à un risque d'ostéopénie dépendante de la dose, mais à un degré beaucoup moindre que ne l'est la corticothérapie par voie orale. Chez les femmes ménopausées, ce risque peut être compensé par une œstrogénothérapie substitutive et un ajustement de la posologie quotidienne à la plus petite dose inhalée requise pour obtenir une maîtrise optimale des symptômes asthmatiques. On ignore encore si l'administration de doses massives de corticostéroïdes par inhalation avant l'âge de 30 ans a un effet négatif sur la densité osseuse maximale atteinte durant l'enfance. Le risque de fractures ostéoporotiques pourrait augmenter à partir de la soixantaine si la densité osseuse n'a pas atteint son maximum durant l'enfance.

Troubles éosinophiles

Voir PRÉCAUTIONS, Troubles éosinophiles.

Les incidences de réactions indésirables présentées ci-dessous sont basées sur trois études cliniques dans lesquelles 940 patients adultes (544 femmes et 396 hommes ayant déjà pris des

bronchodilatateurs et(ou) des corticostéroïdes pro re nata par inhalation) ont été traités avec QVAR (dipropionate de béclométhasone) (en doses de 50, 100, 200 ou 400 mcg b.i.d) ou CFC-DPB (en doses de 50, 200 ou 400 mcg b.i.d), ou encore avec un placebo. Le tableau ci-dessous inclut tous les effets dont l'incidence chez les patients ayant pris QVAR (considérés ou non comme associés au traitement) était supérieure de 3 % ou plus à celle observée avec le placebo, ou dont l'incidence différait grandement de celle observée dans les autres groupes de traitement.

Effets indésirables (%) signalés chez ≥ 3 % des patients ayant reçu QVAR

Effets indésirables	QVAR n = 453	CFC-DPB n = 283	HFA-placebo n = 204	Tous n = 940	Tous valeur de p ^a
Inhalation Symptômes oraux	7 3	11 ^d 6	4 2	7 4	0,028 0,085
Généraux Douleur	8 3	11 3	8 < 1	9 2	0,290 0,143
SNC et SNP Céphalées	20 17	20 15	16 11	19 15	0,442 0,213
Gastro-intestinaux Nausées Vomissements	6 2 < 1 ^b	9 3 ^d 2	4 0 < 1	6 2 < 1	0,771 0,032 0,022
Musculosquelettiques	4	5	2	4	0,275
Troubles de la reproduction Dysménorrhée	4 3	2 < 1	2 2	3 2	0,545 0,131
Appareil respiratoire Augmentation des symptômes asthmatiques Pharyngite Troubles respiratoires Sinusite	30 ^{bc} 4 ^{bc} 10 0 4	37 8 ^d 10 1 4	45 22 ^e 5 0 2	36 9 9 < 1 4	0,001 < 0,001 0,054 0,037 0,599
Peau et annexes	5	5	2	5	0,254
Vue Anomalie ophthalmique	0	1	0	< 1	0,037

a. La valeur de p pour la comparaison globale provient du test bilatéral exact de Fisher.

b. Selon le test bilatéral exact de Fisher, la comparaison pairée des groupes HFA-DPB et CFC-DPB était statistiquement significative (p \leq 0,05).

c. Selon le test bilatéral exact de Fisher, la comparaison pairée des groupes HFA-DPB et HFA-placebo était statistiquement significative (p \leq 0,05).

- d. Selon le test bilatéral exact de Fisher, la comparaison pairée des groupes CFC-DPB et HFA-placebo était statistiquement significative ($p \leq 0,05$).
- e. L'incidence plus élevée d'augmentations des symptômes asthmatiques chez les patients traités par placebo n'est pas un phénomène inattendu chez une population qui a besoin de prendre des corticostéroïdes par inhalation.

Aucun des patients traités par QVAR dans le programme clinique n'a présenté de candidose oropharyngée symptomatique. Si une telle infection apparaît, il peut alors être nécessaire d'administrer un traitement antifongique ou d'interrompre la prise de QVAR.

On a signalé de rares cas de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée survenues à la suite de l'administration orale ou intranasale (inhalation) de DPB, dont l'urticaire, l'œdème de Quincke, des éruptions cutanées et un bronchospasme.

Études chez des enfants

Deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines ont été effectuées chez des enfants de 5 à 12 ans. Aucune différence pertinente du point de vue clinique n'a été signalée quant au mode de présentation, à la gravité ou à la fréquence des réactions indésirables comparativement à celles observées chez l'adulte, à l'exception des manifestations, lesquelles sont plus courantes chez les enfants en général.

Après la commercialisation, on a signalé des événements psychiatriques et des changements comportementaux comme de l'agressivité, de la dépression, des troubles du sommeil, une hyperactivité psychomotrice et des idées de suicide (surtout chez les enfants). Étant donné que ces effets sont déclarés volontairement au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec précision ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les stéroïdes, en tant que classe, peuvent causer des signes de syndrome de Cushing, p. ex., obésité tronculaire, hypertension, fatigabilité et faiblesse, irrégularités menstruelles, hirsutisme, stries abdominales violacées, œdème, glycosurie, ostéoporose, etc., en cas de surdosage chronique par inhalation. Le traitement du surdosage chronique nécessite une réduction graduelle de la dose de stéroïdes inhalés. On insiste sur les mots « réduction graduelle », car le surdosage chronique de stéroïdes administrés par inhalation doit être considéré comme une cause possible de suppression de la production endogène de corticoïdes surrénaliens. En cas de surdosage, il faut réduire prudemment la dose de stéroïdes inhalés tout en surveillant la maîtrise des symptômes asthmatiques. Il est conseillé d'évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS au cours de ce rajustement posologique, afin de s'assurer que la production endogène de corticoïdes surrénaliens soit rétablie. On doit s'attendre à ce que la formulation HFA-DPB puisse tout autant entraîner un surdosage chronique que les autres stéroïdes administrés par inhalation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il est important d'apprendre aux enfants comment utiliser correctement l'aérosol-doseur pressurisé.

Généralités

On doit utiliser la plus petite dose de dipropionate de béclométhasone nécessaire pour maintenir les symptômes à leur minimum. Une fois ceux-ci bien maîtrisés, il faut tenter de réduire la dose de dipropionate de béclométhasone, afin de déterminer la plus petite dose possible permettant de maintenir cet état. Pareille tentative de réduction de la posologie doit avoir lieu périodiquement.

QVAR (dipropionate de béclométhasone) en aérosol pour inhalation doit être administré par inhalation orale uniquement.

Comme les effets de QVAR reposent sur une utilisation régulière et sur une technique d'inhalation appropriée, il faut informer le patient de la nature prophylactique de ce traitement et lui faire savoir que pour obtenir des effets optimaux, il doit prendre QVAR régulièrement, même s'il ne ressent pas de symptômes. Les symptômes asthmatiques devraient diminuer au cours de la première ou de la deuxième semaine après le début du traitement.

Le patient doit consulter son médecin s'il trouve que les bronchodilatateurs à courte durée d'action deviennent moins efficaces ou s'il doit utiliser ce type de médicament plus souvent que d'habitude.

Il faut avertir les patients qui utilisent des bronchodilatateurs en inhalation de les employer avant l'administration de QVAR, de manière à augmenter la pénétration du QVAR dans l'arbre bronchique. Comme la bronchodilatation prend un certain temps, il faut attendre plusieurs minutes entre l'utilisation de chaque inhalateur.

Il se peut que le médicament n'atteigne pas les bronchioles si les sécrétions muqueuses sont trop abondantes. Par conséquent, si l'on n'obtient pas de réponse manifeste après dix jours de traitement, il faut tenter de se débarrasser du mucus à l'aide d'expectorants et(ou) d'une corticothérapie générale de courte durée.

Règle générale, on peut prévenir la candidose en se rinçant la bouche à l'eau et en se gargarisant après chaque inhalation. Le brossage des dents a le même effet.

Il ne faut pas interrompre le traitement au QVAR brusquement, mais plutôt de manière graduelle.

Posologie

QVAR (dipropionate de béclométhasone) est indiqué pour le traitement prophylactique de l'asthme bronchique répondant aux stéroïdes chez les patients de 5 ans ou plus. D'autres études cliniques sur l'innocuité et l'efficacité seront nécessaires pour étayer l'indication chez les enfants de bas âge.

L'intervalle posologique recommandé pour QVAR est de 100 à 800 mcg/j. Chaque activation de 50 mcg libère de la valve 50 mcg de DPB, équivalant à 40 mcg de DPB du dispositif. Chaque activation de QVAR 100 mcg libère de la valve 100 mcg de DPB, équivalant à 80 mcg de DPB du dispositif.

Patients pédiatriques (de 5 à 11 ans)

Traitement précédent	Dose de départ recommandée	La plus forte dose recommandée
Bronchodilatateurs seuls	50 mcg de QVAR b.i.d	100 mcg de QVAR b.i.d
Corticostéroïdes en inhalation	50 mcg de QVAR b.i.d	100 mcg de QVAR b.i.d
Corticostéroïdes oraux	La plus forte dose recommandée chez l'enfant est 100 mcg de QVAR b.i.d	

Patients de 12 ans et plus :

Asthme léger : 50 à 100 mcg de QVAR b.i.d (dose quotidienne totale de 100 à 200 mcg).

Asthme modéré : 100 à 250 mcg de QVAR b.i.d (dose quotidienne totale de 200 à 500 mcg).

Cas plus graves : 300 à 400 mcg de QVAR b.i.d (dose quotidienne totale de 600 à 800 mcg).

La dose quotidienne totale de QVAR recommandée est inférieure à la dose recommandée de CFC-DPB, car la quantité de QVAR qui se dépose dans les poumons est plus élevée. La posologie doit être individualisée.

Facteurs de conversion suggérés pour les patients qui passent de CFC-DPB à QVAR

Dose de CFC-DPB (mcg/j)	200	400 à 500	600 à 750	800 à 1000
	⇓	⇓	⇓	⇓
Dose de QVAR (mcg/j)	100	200	300	400

À noter :La conversion doit être calculée en fonction de la dose de CFC-DPB appropriée au moment de la substitution. Les patients symptomatiques peuvent avoir besoin d'une plus forte dose de CFC-DPB, augmentation qui devrait être prise en considération lors du calcul de la dose de QVAR.

Patients qui passent d'une corticothérapie générale à un traitement par inhalation

Les patients asthmatiques qui ont besoin d'un traitement d'entretien peuvent tirer avantage de QVAR aux doses recommandées ci-dessus. Chez les patients qui répondent au QVAR, la fonction pulmonaire s'améliore généralement en 1 à 4 semaines après le début du traitement. Une fois l'effet désiré obtenu, on devrait songer à réduire la dose au minimum requis pour maintenir un soulagement efficace des symptômes.

Il faut être particulièrement prudent chez les patients qui passent d'une corticothérapie générale à un traitement par inhalation, car la récupération de la fonction corticosurrénale, déprimée par l'emploi prolongé de stéroïdes administrés par voie générale, est un lent processus.

Les symptômes asthmatiques du patient doivent être stables avant que ne débute le traitement au QVAR. Au début, QVAR doit être administré conjointement avec la dose d'entretien habituelle de corticostéroïdes généraux employée par le patient. Après une semaine environ, on peut commencer à réduire le traitement par voie générale en réduisant la dose quotidienne ou en réduisant la dose un jour sur deux. La réduction peut commencer après un intervalle d'une ou deux semaines, selon la réponse du patient. On recommande fortement que le sevrage se fasse lentement. Le sevrage graduel de la corticothérapie générale se fait en réduisant la dose quotidienne par paliers de 1,0 mg de prednisone — ou d'une dose équivalente d'un autre corticostéroïde — à intervalles d'au moins une semaine, le patient étant sous étroite observation. Durant cette période, certains patients peuvent éprouver des symptômes de sevrage tels que douleurs articulaires et(ou) musculaires, lassitude et dépression, malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction pulmonaire. Il faut encourager ces patients à poursuivre le traitement par inhalation, mais il faut surveiller de près les signes objectifs d'insuffisance surrénalienne. En cas de signes d'insuffisance surrénalienne, augmenter temporairement la dose de corticostéroïdes généraux et poursuivre le sevrage plus lentement par la suite.

Il faut avertir les patients chez qui l'on a interrompu une corticothérapie générale de reprendre immédiatement le traitement en cas de stress ou de crise asthmatique grave et de consulter leur médecin afin de savoir quoi faire ensuite. Il faut aussi aviser ces patients de porter sur eux une carte qui indique qu'ils peuvent avoir besoin d'une corticothérapie générale complémentaire en cas de stress ou de crise d'asthme grave.

Les patients qui ont reçu des stéroïdes généraux à fortes doses pendant de longues périodes peuvent présenter une dépression corticosurrénale. La fonction corticosurrénale de ces patients doit être évaluée périodiquement et la dose de stéroïdes généraux doit être réduite avec prudence.

Certains patients ne peuvent se passer complètement des corticostéroïdes oraux. Si tel est le cas, il faut administrer une dose d'entretien minimale en sus de QVAR.

Administration

QVAR doit être administré par inhalation orale chez les patients de 5 ans ou plus. Le début d'action et le degré de soulagement varient d'une personne à l'autre. Les symptômes asthmatiques devraient diminuer au cours de la première ou de la deuxième semaine après le début du traitement, mais l'effet maximal peut prendre jusqu'à 3 ou 4 semaines. Afin de diminuer le risque d'effets indésirables, il est toujours souhaitable de réduire la posologie à la

plus petite dose efficace une fois que la dose initiale est parvenue à stabiliser le patient. Des doses plus élevées peuvent assurer une stabilisation accrue chez les patients qui n'ont pas répondu adéquatement au traitement après 3 ou 4 semaines. On n'a cependant pas établi l'efficacité et l'innocuité de doses de QVAR supérieures à celles qui sont recommandées.

Comme dans le cas de tout autre aérosol pour inhalation, on recommande de tester le dispositif en vaporisant QVAR dans l'air avant la première utilisation. On recommande de faire de même (4 vaporisations) si le dispositif n'a pas été utilisé pendant plus de 14 jours (*voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR*).

QVAR est un aérosol liquide qui n'a pas besoin d'être agité. Grâce à la bonne proportionnalité de l'aérosol, le dispositif fournit chaque fois la même dose, peu importe la teneur employée, 50 mcg ou 100 mcg. La proportionnalité signifie que l'aérosol à 100 mcg/dose fournit deux fois plus de médicament que l'aérosol à 50 mcg/dose. On peut être sûr d'obtenir des doses constantes, car celles-ci sont ajustées et plusieurs teneurs sont offertes. La quantité de QVAR libérée est toujours la même à chaque activation, peu importe la position dans laquelle le dispositif est rangé. Ainsi, une seule activation suffit pour obtenir une dose fiable. On peut également être assuré d'une posologie constante, grâce à la durée de vie qui figure sur l'étiquette du produit. Lorsque le contenant est presque vide, la quantité de médicament qui traverse l'embout buccal diminue abruptement, ce que ne peut manquer de remarquer le patient.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi d'un espaceur avec QVAR, mais les études in vitro indiquent que l'espaceur AEROCHAMBERMD est compatible avec QVAR.

Utilisation d'un espaceur : QVAR a été conçu de telle sorte qu'on puisse l'utiliser sans espaceur. Si un espaceur est jugé nécessaire, l'espaceur AEROCHAMBERMD est un dispositif compatible qui peut être utilisé avec l'aérosol-doseur QVAR, car celui-ci ne modifie pas la fraction de particules extrafines.

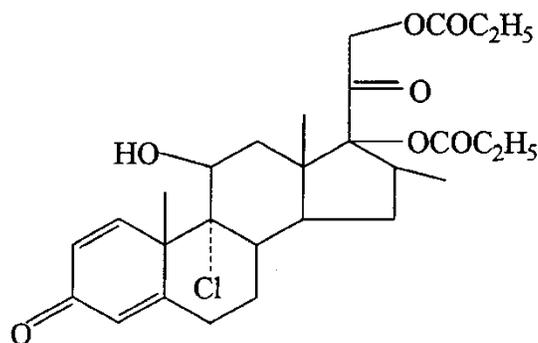
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom courant : Dipropionate de béclométhasone

Dénomination chimique : 17,21-Dipropionate de 9-chloro-11-,17,21-trihydroxy-16-méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{28}H_{37}ClO_7$

Poids moléculaire : 521,1 g/mol

Propriétés physicochimiques

Aspect physique : Poudre inodore de couleur blanche à crème.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et entièrement soluble dans l'acétone et l'alcool.

Point de fusion : 205 °C à 215 °C

Composition

QVAR est un aérosol-doseur pressurisé pour usage par inhalation orale uniquement. Chaque unité contient une solution de dipropionate de béclométhasone dans du tétrafluoro-1,1,1,2 éthane (gaz propulseur désigné aussi par HFA 134a ou hydrofluoroalcane 134a) et de l'éthanol. Ce produit ne contient pas de CFC.

La taille moyenne des particules émises par l'aérosol est plus petite (1 à 1,2 micromètre) pour les deux teneurs (QVAR 50 mcg et QVAR 100 mcg) que celles des particules de DPB formulé dans les CFC (chlorofluorocarbures), qui est de 3,5 à 4 micromètres.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

CONTENU SOUS PRESSION. Ne pas perforer la cartouche. Ne pas utiliser ou entreposer près de la chaleur ou d'une flamme nue. L'exposition à une température supérieure à 50 °C peut causer une explosion. Ne jamais jeter le contenant au feu ou dans un incinérateur. Garder hors de portée des enfants.

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Le froid (jusqu'à température de 10 °C) n'empêche pas le fonctionnement efficace de l'aérosol-doseur.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

QVAR (dipropionate de béclométhasone) est offert en deux teneurs, chacune présentée sous deux formes.

QVAR 50 mcg est offert en cartouches de 12,4 g contenant 200 doses avec un actionneur buccal en plastique beige. Boîte de 1 cartouche avec instructions destinées au patient.

QVAR 100 mcg est offert en cartouches de 12,4 g contenant 200 doses avec un actionneur buccal en plastique mauve foncé. Boîte de 1 cartouche avec instructions destinées au patient.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

PrQVAR^{MD}

Dipropionate de bécloéthasone
Aérosol pour inhalation - Aérosol-doseur
50 mcg et 100 mcg

Ce que vous devez savoir sur l'aérosol pour inhalation QVAR

Veillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre ce médicament. Pour de plus amples renseignements ou pour obtenir des conseils, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ce que QVAR^{MD} contient :

Ingrédient médicamenteux : Dipropionate de bécloéthasone

Ingrédients non médicamenteux : Éthanol

Tétrafluoro-1,1,1,2 éthane (propulseur HFA-134a)

Renseignements sur ce médicament

Le nom de ce produit est QVAR en aérosol pour inhalation. Il contient du dipropionate de bécloéthasone, un corticostéroïde qui peut soulager vos problèmes respiratoires en diminuant l'enflure et l'irritation des petits conduits aériens de vos poumons. L'utilisation régulière et appropriée de l'inhalateur prévient les crises d'asthme ou en diminuera la gravité. Chaque pulvérisation contient 50 ou 100 microgrammes de dipropionate de bécloéthasone.

Ce que vous devez dire à votre médecin avant de prendre votre médicament

- Avez-vous déjà dû interrompre l'utilisation d'autres médicaments antiasthmatiques à cause d'une allergie ou de problèmes posés par ceux-ci?
- Avez-vous déjà souffert de candidose buccale?
- Avez-vous des antécédents de tuberculose (TB)?
- Prenez-vous d'autres stéroïdes par voie orale ou par inhalation?
- Souffrez-vous d'autres infections, y compris la varicelle ou la rougeole, ou prenez-vous d'autres médicaments qui vous rendent plus vulnérable aux infections?
- Avez-vous déjà fait une réaction à ce produit ou à l'un de ses ingrédients ? (Voir « Ce que QVAR contient »)

Si vous avez répondu OUI à l'une de ces questions, mentionnez-le à votre médecin ou à votre pharmacien le plus tôt possible si ce n'est déjà fait.

Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez (comme les médicaments contre les allergies, la nervosité, la dépression, la migraine, etc.) de même que les médicaments en vente libre, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS), les plantes ou les autres produits utilisés en médecine douce.

Emploi de ce médicament durant la grossesse ou l'allaitement

N'employez pas ce médicament durant la grossesse ou l'allaitement sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Renseignements posologiques

Votre médecin a déterminé la dose et l'intervalle posologique de QVAR qui vous conviennent le mieux. L'étiquette que le pharmacien a apposée sur votre inhalateur vous indique le nombre de pulvérisations à prendre et la fréquence à respecter. Si vous ne comprenez pas les instructions figurant sur l'étiquette, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il est très important que vous suiviez les instructions de votre médecin attentivement, afin de tirer le meilleur parti de votre médicament.

NE PRENEZ PAS plus de doses que n'en a prescrit votre médecin et n'employez pas votre inhalateur plus souvent qu'il ne vous l'a dit.

Le plein effet de ce médicament peut mettre entre 1 et 4 semaines à se faire sentir, **AUSSI EST-IL TRÈS IMPORTANT QUE VOUS L'UTILISIEZ RÉGULIÈREMENT**. Si l'essoufflement ou le sifflement ne s'estompent pas après 7 jours, dites-le à votre médecin. **N'INTERROMPEZ PAS** le traitement – même si vous vous sentez mieux – à moins d'indication contraire de votre médecin.

N'EMPLOYEZ PAS CE MÉDICAMENT POUR TRAITER UNE CRISE SOUDAINE DE DYSPNÉE. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament, venant dans un emballage de couleur différente, que votre médecin vous a peut-être déjà donné. Si vous prenez plus d'un médicament, faites attention de ne pas les confondre.

Une fois que vous aurez commencé à prendre QVAR en aérosol pour inhalation, le médecin pourrait modifier la posologie de vos autres médicaments. Dans de rares cas, cela aggrave l'état d'un patient au lieu de l'améliorer. Cela s'applique en particulier au cas des corticostéroïdes oraux (appelés parfois simplement stéroïdes), y compris à la prednisone. Si le médecin réduit la posologie de votre corticothérapie orale et que vous vous sentez mal ensuite, avisez-le immédiatement.

Si vous devez vous faire opérer, apportez votre inhalateur avec vous et dites au médecin quels médicaments vous prenez.

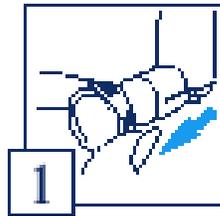
Comment utiliser QVAR en aérosol pour inhalation

Suivez les instructions ci-dessous. Si vous avez des difficultés à utiliser l'inhalateur ou si vous ne comprenez pas les instructions ci-dessous, demandez l'aide de votre médecin ou de votre pharmacien. Les enfants à qui l'on a prescrit l'aérosol-doseur QVAR devraient être formés sur la façon de l'utiliser.

QVAR ne doit être employé qu'avec l'embout buccal fourni avec le produit. Faites un test si vous utilisez l'embout buccal et l'aérosol pour la première fois ou si vous ne les avez pas utilisés depuis plus de 2 semaines. Après avoir retiré le bouchon en plastique, vaporisez 4 fois le produit dans l'air, en direction opposée à votre visage. Cette opération s'appelle l'amorçage. Évitez de

vaporiser le produit dans vos yeux. Dès après le premier amorçage, QVAR administre une dose constante jusqu'à ce que la cartouche soit vide, mais il faut amorcer de nouveau le dispositif après 2 semaines de non-utilisation.

1. Retirez le bouchon de l'embout buccal (*voir* la figure 1). Assurez-vous que l'embout buccal soit propre avant de l'employer. Assurez-vous que la cartouche d'aérosol est bien enfoncée dans l'activateur (le petit cylindre vertical dépassant de l'embout buccal). La cartouche doit être bien ajustée; il ne doit pas y avoir de jeu.



2. **EXPIREZ PAR LA BOUCHE LE PLUS FORTEMENT POSSIBLE.** Placez l'embout buccal dans votre bouche, entre vos dents, et entourez-le de vos lèvres en gardant la langue en dessous. Assurez-vous que l'inhalateur est en position verticale (*voir* la figure 2).



3. **AU MOMENT DE PRENDRE UNE INSPIRATION LENTE ET PROFONDE PAR LA BOUCHE, APPUYEZ FERMEMENT SUR LA CARTOUCHE.**
4. **RETENEZ VOTRE RESPIRATION AUSSI LONGTEMPS QUE VOUS LE POUVEZ** (c.-à-d. 5 à 10 secondes). Avant d'expirer, retirez l'inhalateur de votre bouche et relâchez la cartouche.
5. Si votre médecin vous a prescrit plus d'une inhalation par dose, répétez les étapes 3 et 4. Une fois l'opération terminée, remettez le bouchon en place.
6. Rincez-vous la bouche avec de l'eau en prenant soin de ne pas l'avaler.
7. **IL EST TRÈS IMPORTANT DE GARDER L'EMBOUT PROPRE, AFIN D'EMPÊCHER QUE L'INHALATEUR SE SALISSE OU S'OBSTRUE.** Nettoyez l'embout buccal une fois par semaine à l'aide d'un mouchoir ou d'un chiffon sec.

NE PAS LAVER L'INHALATEUR À L'EAU NI EN SUBMERGER QUELQUE PARTIE QUE CE SOIT DANS L'EAU.

8. **JETEZ LA CARTOUCHE APRÈS** la date calculée par votre médecin ou votre pharmacien. Une fois administré le nombre de doses indiqué sur l'étiquette, la quantité de médicament fournie par chaque activation n'est pas garantie, même si la cartouche n'est pas entièrement vide. Avant la date de péremption, vérifiez auprès de votre médecin si vous avez besoin d'une recharge. Tout comme vous ne devez pas prendre plus de doses sans consulter votre médecin, vous ne devez pas interrompre le traitement au QVAR sans le consulter non plus.

Que faire après l'utilisation de QVAR en aérosol pour inhalation?

Si vous constatez que vos symptômes s'aggravent, ou si l'autre bronchodilatateur à action brève ne vous soulage plus aussi efficacement, ou si vous devez faire plus d'inhalations que d'habitude, parlez-en à votre médecin le plus tôt possible.

Effets secondaires

Les patients trouvent parfois que leur langue ou leur gorge deviennent engourdies ou que leur voix devient un peu rauque après la prise de ce médicament. Chez certaines personnes, une infection de la bouche et de la gorge appelée candidose (muguet) peut se produire. Une façon de diminuer ce problème consiste à se rincer la bouche avec un peu d'eau immédiatement après le traitement. Certaines personnes peuvent souffrir de maux de tête. Parlez-en à votre médecin, mais n'interrompez pas votre traitement à moins d'indication contraire de sa part.

Si pour une raison ou une autre vous vous sentez mal ou que vous avez des symptômes qui vous intriguent, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Il peut arriver que certains patients, en particulier ceux qui prennent de fortes doses de ce médicament, éprouvent les effets indésirables suivants : diminution de la densité osseuse, troubles ophtalmiques, retard de croissance chez les enfants. Ces effets sont beaucoup moins probables qu'avec les comprimés de stéroïdes. Les études ont montré que les enfants dont les symptômes asthmatiques ne sont pas maîtrisés ne grandissent pas aussi rapidement que les autres. Il est très important que vous utilisiez votre médicament régulièrement pour maîtriser vos symptômes.

Certains patients peuvent éprouver les symptômes suivants : dépression ou sentiment d'anxiété, troubles du sommeil, agitation, nervosité, surexcitation ou irritabilité, idées suicidaires. Ces événements indésirables sont plus probables chez les enfants (leur fréquence est inconnue).

Les médicaments n'affectent pas tous les gens de la même manière. Ce n'est pas parce que des effets indésirables se sont produits chez une personne qu'il s'en produira également chez vous.

Si vous éprouvez des effets indésirables, communiquez avec votre médecin.

Certaines personnes sont allergiques à certains médicaments. Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir pris QVAR, **CESSEZ** immédiatement de prendre ce produit et communiquez avec votre médecin immédiatement :

- Respiration sifflante soudaine et douleur ou oppression thoracique;
- Enflure des yeux, du visage ou des lèvres;
- Boursoufflures ou urticaire affectant n'importe quelle partie de votre corps.

Que faire si vous prenez trop de médicament?

Si vous prenez trop de médicament (quantité supérieure à la dose maximale quotidienne), avertissez votre médecin sans délai ou communiquez avec l'urgence la plus proche ou avec le centre antipoison.

Que faire si vous oubliez une dose?

IL EST TRÈS IMPORTANT D'UTILISER QVAR RÉGULIÈREMENT; toutefois, si vous oubliez une seule dose, ne vous en faites pas. Prenez simplement la dose suivante au moment opportun.

Que faire si vous devez cesser de prendre ce médicament?

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce produit, à moins d'indication contraire de sa part.

SOUVENEZ-VOUS : Ce médicament n'a été prescrit que pour VOUS. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Cela pourrait lui nuire, même si cette personne présente les mêmes symptômes que vous.

Entreposage de votre médicament

CONTENU SOUS PRESSION. Ne pas perforer la cartouche. Ne pas utiliser ou entreposer près de la chaleur ou d'une flamme nue. L'exposition à une température supérieure à 50 °C peut causer une explosion. Ne jamais jeter le contenant au feu ou dans un incinérateur. Garder hors de portée des enfants. Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Caractéristiques spéciales

Grâce à la conception de la valve, l'amorçage de QVAR dure jusqu'à 14 jours, quelle que soit la position dans laquelle le dispositif est rangé; la quantité fournie à chaque activation est donc la même dès le premier amorçage, jusqu'à ce que la cartouche soit presque vide (*voir* « Comment utiliser QVAR en aérosol pour inhalation, deuxième paragraphe, pour savoir comment effectuer l'amorçage »).

Veillez prendre note que le symbole (exempt de CFC) signifie que cet aérosol ne contient pas de CFC (chlorofluorocarbures), composés qui détruisent la couche d'ozone de la stratosphère. Au lieu de cela, QVAR contient un hydrofluoroalcane (le HFA 134a) qui n'endommage pas la couche d'ozone. Il se peut que le goût de QVAR ou la force du jet soient légèrement différents de ceux du dipropionate de béclo méthasone provenant d'un inhalateur propulsé aux CFC.

Des épreuves de laboratoire menées à l'aide d'instruments (et non sur des sujets humains) montrent que l'inhalateur à aérosol QVAR émet une force de vaporisation plus douce et une

température de vaporisation plus élevée que les inhalateurs de dipropionate de béclométhasone contenant des CFC comme pulseurs.

Fabriqué par :
Bausch Health, Canada Inc.
Laval, Québec
H7L 4A8

PHARMACOLOGIE

Inhalateur de dipropionate de béclométhasone

Pharmacocinétique humaine

Le DPB est absorbé dans tout l'organisme après administration par voie orale ou par inhalation. Par rapport à l'administration par inhalation, la biodisponibilité relative par la voie orale est de 20 %. Ce médicament, et ses métabolites sont principalement éliminés dans les fèces. Entre 10 % et 15 % du DPB administré par voie orale est excrété dans l'urine, sous forme de métabolites libres et conjugués.

Étant donné que les actions pharmacologiques des stéroïdes administrés par inhalation sont topiques, les taux systémiques n'ont aucune relation avec l'efficacité³. Les taux systémiques des corticostéroïdes administrés par inhalation seraient plutôt indicatifs de la biodisponibilité générale.

La pharmacocinétique de la béclométhasone libre (BL) et de la BL totale a été mesurée sur une période de 24 heures chez des patients souffrant d'asthme léger ayant reçu des doses uniques ou multiples de QVAR (dipropionate de béclométhasone). La BL totale a été obtenue en hydrolysant toute trace de dipropionate et de monopropionate de béclométhasone dans les échantillons sériques. Au cours des 5 premières heures après l'administration de QVAR, les taux de BL totale étaient au moins dix fois plus élevés que ceux de BL; ils étaient au moins 4 fois plus élevés dans les échantillons prélevés par la suite. L'administration d'une dose de 400 mcg de QVAR a entraîné des concentrations sériques maximales de BL totale d'environ 1 ng/ml en moins de 30 minutes. Les concentrations maximales avec les autres doses ont été atteintes dans le même délai, mais leurs valeurs ont varié proportionnellement à la dose. La pharmacocinétique de la BL totale ne change pas avec l'administration de doses multiples.

On a démontré, dans les études comparant CFC-DPB à QVAR, que l'administration d'une dose de 200 mcg de QVAR permettait d'obtenir des concentrations de BL totale comparables à celles obtenues avec l'administration de 400 mcg de CFC-DPB. Les concentrations maximales de BL totale sont survenues plus rapidement avec l'administration de QVAR (40 minutes) qu'avec l'administration de CFC-DPB (2 heures). Ces résultats pharmacocinétiques sont compatibles avec les résultats des études sur le dépôt, montrant une augmentation de la quantité de QVAR atteignant les poumons et une diminution du dépôt oropharyngé, comparativement au cas du CFC-DPB. La différence entre la biodisponibilité relative du CFC-DPB et celle de QVAR reflète l'absorption incomplète du CFC-DPB per os. Le fait que les concentrations sériques maximales soient atteintes plus tôt témoigne de l'absorption rapide de QVAR dans les poumons après l'inhalation.

Pharmacodynamie humaine

Dans une étude menée auprès d'asthmatiques n'ayant jamais reçu de stéroïdes et à qui l'on a administré soit un placebo, soit 160, 320 ou 640 mcg/j de QVAR, soit 672 mcg/j de CFC DPB pendant 14 jours, les taux moyens de cortisol libre urinaire après 24 heures (CLU 24 h), marqueur sensible de la fonction surrénalienne, sont demeurés dans l'intervalle normal quelle que fût la dose de QVAR, et l'administration quotidienne de 640 mcg de QVAR a entraîné des

modifications similaires de la CLU 24 h à celles qu'a causées l'administration de 672 mcg/j de CFC DPB. Les taux de cortisol plasmatique et la réponse au test de Thorn, évalués dans des études cliniques de grande envergure, n'étaient pas différents par suite de l'administration d'un placebo ou de doses de QVAR allant jusqu'à 640 mcg/j.

Expérience chez l'adulte

Études cliniques

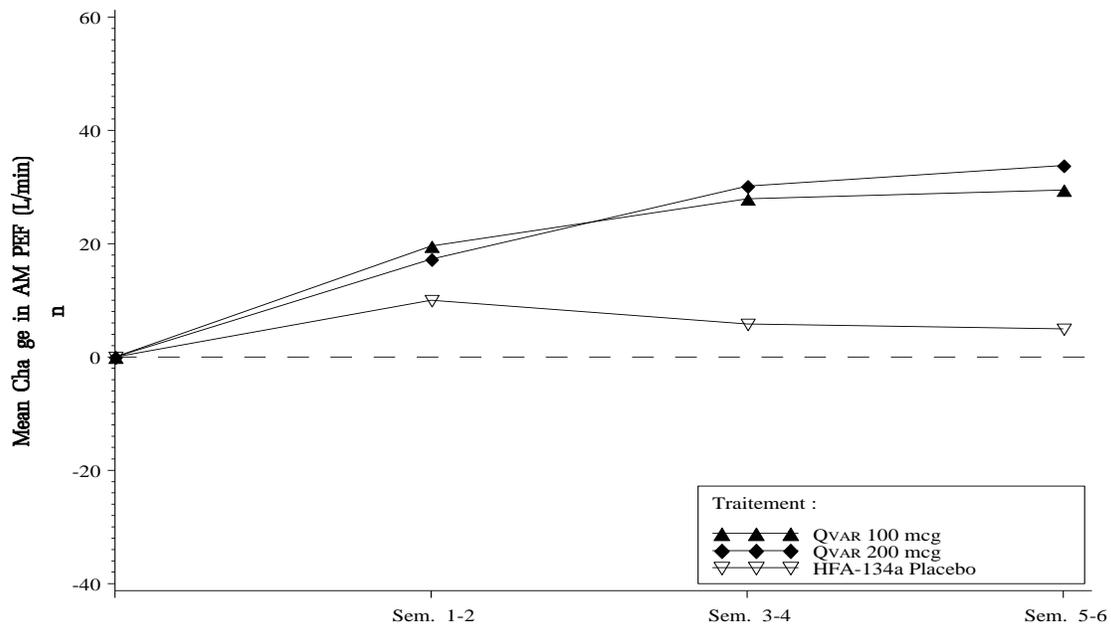
Des études parallèles à l'insu avec témoins placebos et témoins actifs ont été menées chez 940 patients asthmatiques répartis aléatoirement, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de QVAR dans le traitement de l'asthme. On a comparé les effets de doses fixes de 50 à 200 mcg b.i.d de QVAR à ceux d'un placebo, et ceux de doses de 50 à 400 mcg b.i.d de QVAR à ceux de doses de 50 à 400 mcg b.i.d de CFC DPB. Ces études ont fourni des renseignements sur les doses appropriées pour le traitement de symptômes asthmatiques de divers niveaux de gravité.

Comparés aux effets du placebo, la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum/seconde [VEMS] et le débit expiratoire de pointe au réveil [DEP AM]) et les symptômes asthmatiques se sont grandement améliorés avec l'administration de QVAR, dans toutes les études cliniques portant sur l'efficacité de ce médicament.

Un résumé du programme de développement clinique du QVAR montre les caractéristiques clés suivantes. Dans une étude clinique contrôlée, l'administration de seulement 50 mcg b.i.d (100 mcg/j) de QVAR, ce qui est inférieur à la dose recommandée de CFC DPB, a permis une maîtrise efficace des symptômes asthmatiques. Dans plusieurs études contrôlées, l'administration de doses quotidiennes de QVAR inférieures aux doses de CFC DPB (p. ex., 200 mcg b.i.d de QVAR contre 400 mcg b.i.d de CFC DPB) a permis d'obtenir une maîtrise comparable des symptômes asthmatiques. Dans une étude clinique comparative portant sur la réponse en fonction de la dose, l'administration de doses croissantes de QVAR et de CFC DPB a entraîné une amélioration du VEMS. Dans cette étude, l'amélioration du VEMS en fonction de la dose était meilleure avec QVAR qu'avec le CFC DPB; ce décalage de la courbe dose-réponse du QVAR constitue un avantage. L'efficacité supérieure de QVAR par comparaison avec le CFC DPB est due à une plus grande biodisponibilité relative (conséquence du fait d'une taille moyenne des particules plus petites et d'un meilleur dépôt pulmonaire) et à un meilleur effet anti-inflammatoire topique dans les voies respiratoires. Par conséquent, il faut moins de QVAR pour obtenir le même effet qu'avec le CFC DPB (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

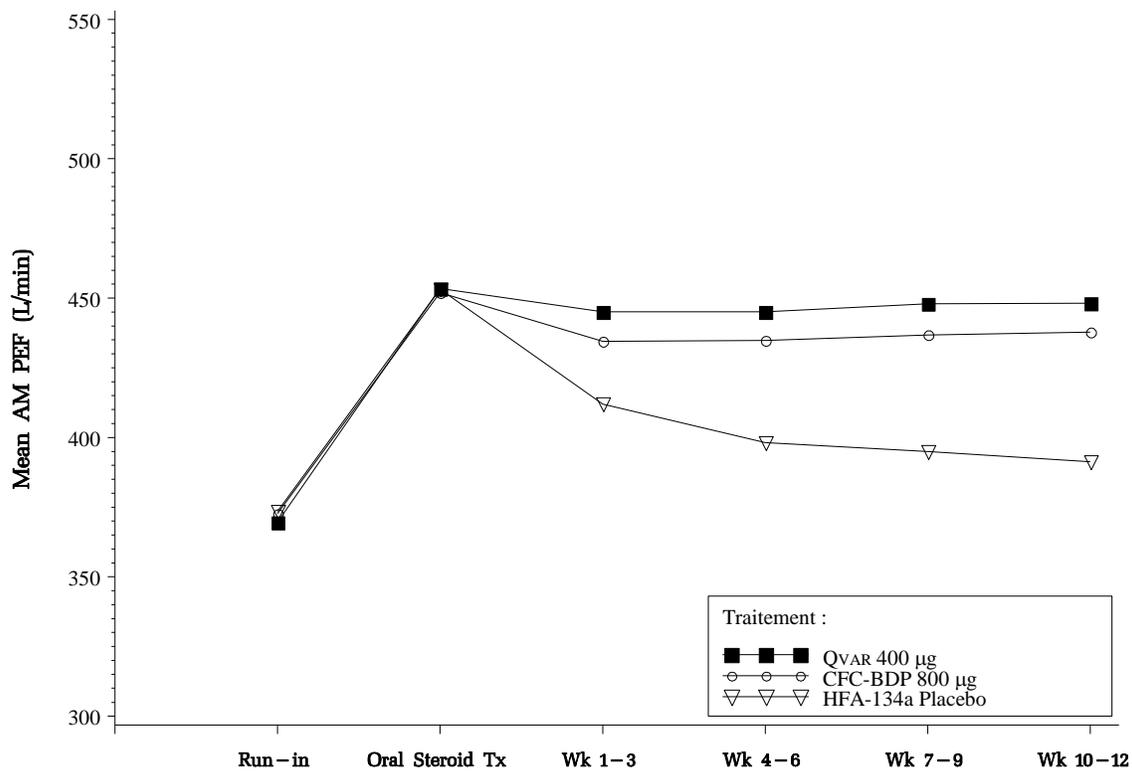
Dans une étude clinique de 6 semaines, 270 patients n'ayant jamais pris de stéroïdes et souffrant d'asthme symptomatique traité par bronchodilatateurs bêta-agonistes prn ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir soit 100 ou 200 mcg/j de QVAR, soit un placebo d'hydrofluoroalcane 134a (HFA 134a). Les deux doses de QVAR ont chacune amélioré efficacement la maîtrise des symptômes asthmatiques, produisant une plus grande amélioration du VEMS, du DME AM et des symptômes asthmatiques que le placebo d'HFA 134a. Le graphique ci-après illustre la variation du DEP AM par rapport aux valeurs initiales.

Variation moyenne du DEP AM au cours d'une étude de 6 semaines chez des patients n'ayant jamais pris de stéroïdes et souffrant d'asthme léger ou modéré



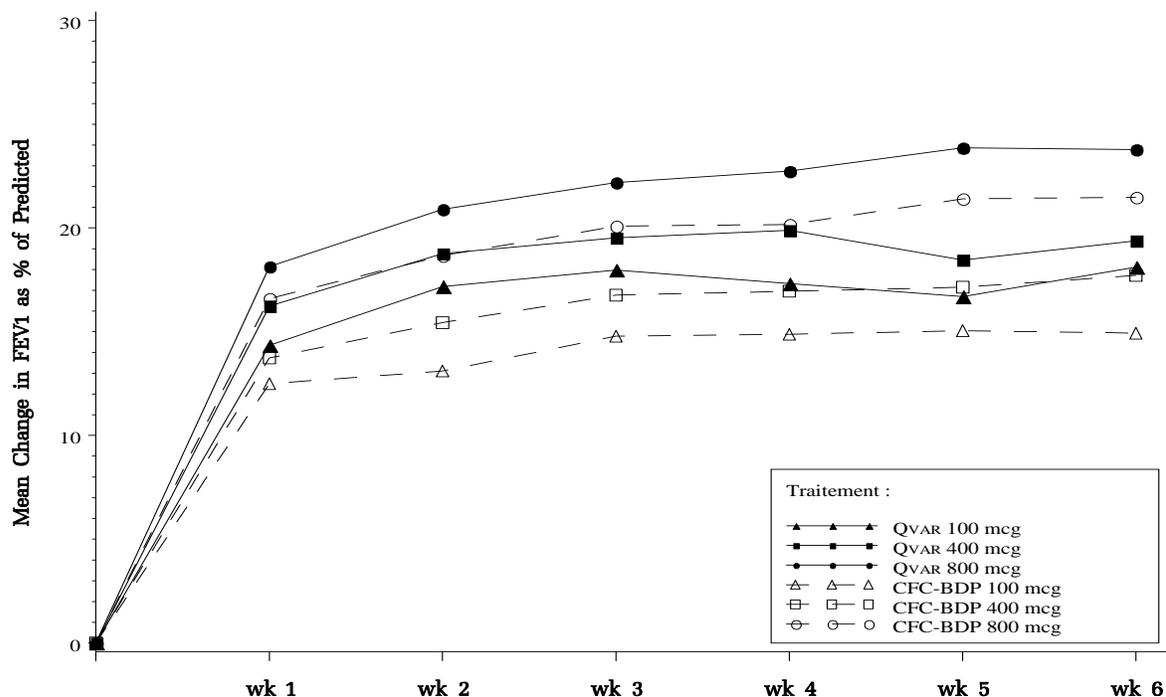
Dans une autre étude clinique, 347 patients souffrant d'asthme symptomatique traité par inhalation par bronchodilatateurs bêta-agonistes et, dans certains cas, de corticostéroïdes, ont reçu une corticothérapie orale de 7 à 12 jours, puis ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un devant recevoir 400 mcg/j de QVAR ou 800 mcg de CFC DPB, l'autre, un placebo d'HFA 134a. Comme en témoignent le DEP AM, le VEMS, les symptômes asthmatiques et le plus petit nombre d'abandons en raison de symptômes, les symptômes ont été mieux maîtrisés chez les patients ayant reçu QVAR ou le CFC DPB que chez ceux qui ont reçu le placebo d'HFA 134a après 12 semaines de traitement. L'administration d'une dose quotidienne de 400 mcg de QVAR a eu le même effet sur le DEP AM et le VEMS que l'administration d'une dose de 800 mcg/j de CFC DPB. Le graphique ci-après illustre le DEP AM moyen mesuré au cours de cette étude.

Étude clinique de 12 semaines chez des patients souffrant d'asthme symptomatique modéré répondant aux stéroïdes oraux — DEP AM moyen par semaine d'étude



Dans une étude clinique comparative de 6 semaines portant sur la réponse en fonction de la dose, 323 patients ayant présenté une détérioration de la maîtrise des symptômes asthmatiques au cours d'un sevrage de stéroïdes par inhalation ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir 100, 400 ou 800 mcg/j de QVAR, l'autre, 100, 400 ou 800 mcg/j de CFC DPB. L'administration de doses croissantes de QVAR et de CFC DPB, a entraîné une amélioration accrue du VEMS, du DE25 %-75 % (débit expiratoire à 25 % - 75 % de la capacité vitale) et des symptômes asthmatiques. À doses équivalentes, on a observé une amélioration significativement plus élevée du VEMS prédit avec QVAR qu'avec le CFC DPB, sur tout l'intervalle posologique. Le graphique ci-après illustre la variation en pourcentage du VEMS en fonction des valeurs initiales, prédite après 6 semaines de traitement.

Étude clinique comparative de 6 semaines sur la réponse en fonction de la dose chez des asthmatiques dont l'état dépend de stéroïdes en inhalation — Variation moyenne du VEMS (%) par rapport à la valeur prévue.



Expérience chez l'enfant

Études clinique

Dans une étude clinique de 12 semaines, les patients pédiatriques (âgés de 5 à 12 ans) souffrant d'asthme symptomatique (N=353) traité par bronchodilatateurs bêta-agonistes prn ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir soit 50 ou 100 mcg deux fois par jour de QVAR, soit un placebo. Les deux doses de QVAR ont chacune amélioré efficacement la maîtrise des symptômes asthmatiques, produisant une plus grande amélioration du VEMS (variation prédite de 9 % et 10 % du VEMS par rapport aux valeurs initiales, à 12 semaines, pourcentage prédit respectivement) que le placebo (variation prédite de 4 %).

Une étude ouverte d'innocuité et d'efficacité d'une durée de 12 mois a évalué les effets du dipropionate de bécloéthasone avec HFA (HFA-DPB) sans l'emploi d'un espaceur comparativement au dipropionate de bécloéthasone avec CFC (CFC-DPB) avec espaceur de grand volume sur la croissance d'enfants de 5 à 12 ans. Au total, 520 patients ont été participé à l'étude dont 394 ont reçu du HFA-DPB (100 à 400 mcg/jour/ ex-valve) et 126, du CFC-DPB ex-valve). Une maîtrise similaire de l'asthme a été observée dans chacun des groupes traités. En comparant les résultats à 12 mois par rapport aux valeurs initiales, la croissance moyenne chez les enfants traités par le HFA-DPB a été d'environ 0,5 cm/année de moins que celle observée chez les enfants traités par le CFC-DPB au moyen d'un espaceur de grand volume. Cependant, l'on croit de plus en plus que l'effet des corticostéroïdes inhalés sur la croissance n'a aucune incidence sur la grandeur atteinte de façon définitive. Bien que la vitesse de croissance puisse être réduite à court terme, en temps et lieu d'autres mécanismes, encore peu connus, semblent entrer en jeu de façon constante à long terme, permettant à l'enfant d'atteindre sa grandeur « normale » définitive.

Dipropionate de béclo méthasone

Les études animales montrent que le DPB possède une puissante activité anti-inflammatoire locale, mais peu d'action générale⁴. En sus de l'effet anti-inflammatoire, l'administration de ce composé par voie générale chez la souris a produit d'autres manifestations typiques associées aux effets métaboliques et immunodépresseurs des glucocorticoïdes, comme l'involution du thymus, une augmentation de la réserve de glycogène hépatique et la dépression de l'axe hypophyso-surrénalien.

Des échantillons sanguins ont été prélevés chez des chiens au cours d'une étude d'une durée d'un an. Des groupes de 8 chiens ont reçu du dipropionate de béclo méthasone par inhalation à raison de 0,05, 0,16 et 0,50 mg/kg/j. L'augmentation de la dose a entraîné une augmentation des taux sériques de BL et de BL totale. L'administration de doses multiples a entraîné une accumulation de BL et de BL totale.

HFA-134a

Les hydrocarbures halogénés, CFC et HFA 134a compris, entraînent une sensibilisation cardiaque non immunologique chez le chien. Plus particulièrement, on peut induire une arythmie cardiaque chez le chien si, durant l'exposition à l'hydrocarbure halogéné, on administre à l'animal une injection intraveineuse d'épinéphrine⁵. L'HFA 134a comme tel n'a pas causé de dysfonctionnement cardiaque, respiratoire ou rénal chez des chiens exposés à des doses de 20 000 ppm. On a cependant observé des cas d'arythmies cardiaques à des concentrations égales ou supérieures à 80 000 ppm après stimulation à l'épinéphrine. Les CFC utilisés couramment dans les aérosols-doseurs, comme le CFC 11, produisent des arythmies cardiaques à partir d'une concentration seuil de seulement 3 500 ppm. Par conséquent, le pouvoir de sensibilisation cardiaque du HFA 134a est moins élevé que celui du CFC 116. Il faut cependant noter qu'il n'y a aucun signe qui indique que les CFC utilisés actuellement comme propulseurs dans les aérosols-doseurs employés en clinique entraînent une sensibilisation cardiaque.

L'emploi de microsomes hépatiques provenant de l'homme, du rat et du lapin, a permis à Olson et coll. de montrer que le HFA 134a est principalement métabolisé par le CYP 2E1, mais en partie seulement^{7,8,9}. Le lien C—F dans le HFA 134a est apparemment très stable, car moins de 0,01 % de la quantité administrée a été métabolisée. Cette isoenzyme du cytochrome P450 peut être induite par certains produits chimiques et médicaments comme la pyridine, l'éthanol et l'isoniazide. Olson a signalé que l'emploi de microsomes induits de rat augmente de 10 fois le métabolisme du HFA 134a.

Le métabolisme du HFA 134a observé in vivo est encore plus petit que celui observé in vitro. Un des métabolites identifiés dans l'urine de la souris, du rat et de l'homme est l'acide trifluoroacétique. Le trifluoroacétaldéhyde, métabolite additionnel, n'a été décelé que dans l'urine de souris. La quantité de ces deux métabolites ne représente que 0,001 % de la dose administrée à chaque espèce. Aucun métabolite du HFA 134a n'a été décelé dans l'urine de chien.

Harris et coll. ont montré que l'exposition de rats à 10 000 ppm de HFA 134a pendant six heures n'entraîne pas la formation d'adduit trifluoroacétyl-protéine immunoréactif¹⁰.

Inhalateur contenant du HFA 134a

On a mesuré les taux sanguins du propulseur HFA 134a provenant de la formulation HFA DPB chez sept patients après inhalation de 200 et de 400 mcg d'HFA DPB. Tous les prélèvements recueillis au cours des 20 minutes qu'a duré l'échantillonnage présentaient des taux mesurables d'HFA 134a. La disparition rapide du propulseur dans le sang concordait avec sa demi-vie signalée de 5 minutes¹¹.

Afin de confirmer que le métabolisme du HFA 134a n'est que minime chez l'homme, on a soumis des asthmatiques à une exposition maximale dans deux études cliniques différentes au cours desquelles les patients recevaient 8 inhalations deux fois par jour. Pour accroître davantage la probabilité de détecter tout signe de métabolisme, s'il en est, on a administré le produit pendant 2 semaines, de manière à permettre une accumulation éventuelle des métabolites. Une méthode de détection par RMN du ¹⁹F, 4 fois plus sensible que celle qui avait déjà été utilisée dans d'autres recherches, a été mise au point, mais malgré les mesures, aucune trace d'acide trifluoroacétique (métabolite du HFA 134a) n'a pu être décelée dans les échantillons urinaires des patients des deux études.

TOXICOLOGIE

Dipropionate de bécloéthasone HFA 134a par inhalation

Toxicologie aiguë

Aucun effet toxique significatif n'a été observé par suite de l'administration de doses mesurées de 250 et de 400 mcg d'HFA DPB à intervalles d'une journée chez un chien.

Toxicité de doses répétées

Aucun signe clinique de toxicité associée au traitement ou effet ophtalmologique n'a été observé dans un groupe de 48 rats (24 mâles et 24 femelles) à qui l'on a administré des doses de 0,001 à 0,026 mg/ml de DPB dans du HFA 134a par inhalation une heure par jour pendant 90 jours.

Des groupes de 8 chiens (4 mâles et 4 femelles) ont été traités pendant un an avec du DPB par inhalation dans du HFA 134a ou du CFC. Les doses allaient de 0,05 à 0,5 mg/kg/j. La plupart des modifications observées dans cette étude étaient de celles auxquelles on s'attendrait au cours d'une corticothérapie prolongée (syndrome cushingoïde). L'incidence et la gravité de ces modifications étaient en relation avec la dose. Des changements très marqués ont été observés avec les deux formulations à la dose de 0,5 mg/kg/j.

Reproduction et tératologie

L'administration de doses de 0,05 à 0,59 mg/ml de dipropionate de bécloéthasone par inhalation dans du HFA 134a à un groupe de 26 rates à raison d'une heure par jour du 6^e au 15^e jour de la gestation n'a pas produit d'effet tératogène.

Dipropionate de bécloéthasone

Toxicité aiguë

Plusieurs études ont montré que la toxicité du dipropionate de bécloéthasone chez la souris et le rat était faible par les voies orale, intrapéritonéale et sous-cutanée. Chez le rat, on a observé une DL50 par inhalation > 56 mcg/l d'air.

Toxicité de doses répétées

Les résultats des études sur la toxicité de doses répétées comprennent les effets métaboliques et physiologiques connus des glucocorticoïdes à savoir : réduction du gain pondéral, syndrome cushingoïde chez le chien, réduction du nombre de lymphocytes et de la masse des tissus associés au système immunitaire, augmentation de la réserve de glycogène hépatique et stéatose hépatique.

Reproduction et tératologie

Les études de reproduction ont permis d'observer une augmentation de la prévalence de fentes palatines chez la souris et le lapin, une augmentation de morts fœtales et une ossification retardée. La sensibilité de la souris et du lapin aux effets tératogènes diffère de celle du rat, chez qui certains de ces effets n'ont pas été observés, dont la fente palatine.

HFA-134a

Toxicité aiguë

On n'a observé aucun signe de toxicité aiguë manifeste chez des rats et des souris exposés de façon aiguë pendant une heure à une concentration de 810 000 ppm (81 % v/v) de HFA 134a avec supplément d'oxygène. Aucun décès ni réaction clinique n'a été constaté, ce qui témoigne de la faible toxicité aiguë du HFA 134a.

L'exposition au HFA 134a n'a pratiquement pas affecté les chiens à des concentrations allant jusqu'à 80 000 ppm. Toutefois, une intolérance et des troubles moteurs mineurs ont été observés en l'absence de supplément d'oxygène aux concentrations extrêmement élevées de 160 000 et 320 000 ppm.

Toxicité de doses répétées

Aucun effet toxique n'a été observé chez des rats et des chiens ayant reçu par inhalation des doses répétées allant jusqu'à 50 000 ou 120 000 ppm respectivement, cela pendant des périodes allant jusqu'à un an.

L'exposition de rats et de souris à des concentrations respectives de 50 000 et de 75 000 ppm de HFA 134a pendant une heure par jour sur une période de deux ans n'a donné lieu à aucun effet oncologique.

Reproduction et tératologie

Aucun effet n'a été observé sur la fécondité du rat ou sur les performances générales de reproduction d'une génération parentale (F0) traitée, ou sur le développement des deux générations suivantes.

RÉFÉRENCES

1. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev of Resp Dis*, 1993; 148: S1-S26.
2. Tansey I. Technological development of Airomir (salbutamol sulphate in CFC-free system) MDI. *BJCP*, 1995 (suppl. 79): 14.
3. Lawrence M, Wolfe J, Webb R, et coll. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:744-51.
4. Libretto SE. Review of the toxicology of beclomethasone dipropionate. *Arch Toxicol*, 1995; 69: 509-25.
5. Reinhart DF, Azar A, Maxfield ME, et coll. Cardiac arrhythmias and aerosol «sniffing». *Arch Environ Health*, 197; 22: 265-79.
6. Alexander DJ. Safety of propellants. *J Aerosol Med*, 1995; 8(1):S29-S34.
7. Olson MJ, Reidy CA, Johnson JT, et coll. Oxidative defluorination of 1,1,1,2 tetrafluoroethane by rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 1990; 18: 992-8.
8. Olson MJ, Surbrook Jr SE. Defluorination of the CFC-substitute 1,1,1,2-tetrafluoroethane: comparison in human, rat and rabbit hepatic microsomes. *Toxicol Lett*, 1991; 59: 89-99.
9. Surbrook Jr SE, Olson MJ. Dominant role of cytochrome P-450 2E1 in human hepatic microsomal oxidation of the CFC-substitute 1,1,1,2-tetrafluoroethane. *Drug Metab Dispos*, 1992; 20(4): 518-24.
10. Harris JW, Jones JP, Martin JL, et coll. Pentahalothane-based chlorofluorocarbon substitutes and halothane; correlation of in vivo hepatic protein trifluoroacetylation and urinary trifluoroacetic acid excretion with calculated enthalpies of activation. *Chem Res Toxicol*, 1992; 5: 720-5.
11. Harrison LI. Pharmacokinetics of HFA-134a: a preliminary report. *Am J Ther*, 1996; 3: 763-5.
12. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med*; 2001: 164:521-535.

13. Pedersen S., Warner J., et coll. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: An open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics*, 2002; 109(6).