

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrGouttes otiques Huile DermOtic®

(solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v
Norme interne

Agent anti-inflammatoire, antipruritique et vasoconstricteur

Fabricant :
Hill Dermaceuticals, Inc.
2650 South Mellonville Ave.
Sanford, Floride
États-Unis 32773
www.hillderm.com

Distributeur au Canada :
Hill Dermaceuticals, Inc.
3045 Southcreek Road, unité n° 4
Mississauga (Ontario) L4X 2X6
Canada

Numéro de contrôle : 203681

Date de révision :
27 novembre 2018

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	1
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	1
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	1
CONTRE-INDICATIONS	2
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	2
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
STABILITÉ ET CONSERVATION	15
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
MICROBIOLOGIE.....	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES.....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrGouttes otiques Huile DermOtic®

(solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v
Norme interne

Agent anti-inflammatoire, antipruritique et vasoconstricteur

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Topique, otique	Solution otique à 0,01 % p/v	Huile d'arachide raffinée NF, huile minérale légère, oleth-2, myristate d'isopropyle, alcool isopropylique, parfum en crème, parfum de baume de pin. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La préparation de gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v est un corticostéroïde fluoré de puissance modérée dont l'emploi est indiqué dans :

le traitement de l'otite externe eczémateuse chronique modérée ou sévère chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus.

- Enfant de 12 ans ou plus : voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Enfants et adolescents.**
- Les gouttes ne doivent être utilisées que si la membrane du tympan est intacte : ne pas les administrer si la membrane est absente ou perforée, ou si un drain transtympanique a été installé.

La préparation de gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v est également commercialisée sous le nom Huile topique Derma-Smooth/FS® (acétonide de fluocinolone à 0,01 %), produit indiqué dans l'eczéma atopique.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi des gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'hypersensibilité à l'un des ingrédients du médicament. Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

Ce produit contient de l'huile d'arachide raffinée NF (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'application topique du produit sur l'œil (ou autour de l'œil) est contre-indiquée.

Les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ne doivent être utilisées que si la membrane du tympan est intacte : ne pas les administrer si la membrane est absente ou perforée, ou si un drain transtympanique a été installé.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en présence d'une infection de l'oreille non traitée, qu'elle soit bactérienne, fongique ou virale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v contiennent 48 % d'huile d'arachide raffinée NF. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v aux patients sensibilisés aux arachides. On a observé une poussée de dermatite atopique chez 1 enfant présentant une sensibilité aux arachides après 5 jours d'un traitement reposant sur l'application biquotidienne de l'huile topique Derma-Smoother/FS[®] (les gouttes otiques Huile DermOtic[®] sont également commercialisées sous le nom Huile topique Derma-Smoother/FS[®]) (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

En cas d'irritation, il faut mettre fin au traitement par les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v et amorcer un traitement approprié. Le diagnostic de dermatite de contact allergique liée à la corticothérapie est habituellement fondé sur l'observation d'un échec thérapeutique plutôt que sur l'exacerbation clinique des lésions, signe habituel pour la plupart des agents topiques exempts de corticostéroïdes. Un tel diagnostic doit être corroboré par les résultats d'un test épicutané approprié.

Généralités

L'absorption systémique des corticostéroïdes topiques peut entraîner une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), ainsi qu'une insuffisance surrénalienne après l'interruption brusque du traitement. Des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie peuvent également survenir chez certains patients à la suite de l'absorption systémique de corticostéroïdes topiques au cours du traitement.

Si le patient souffre d'une infection concomitante de la peau ou qu'une telle infection se développe, on doit recourir à un antifongique ou à un antibactérien approprié. En l'absence de

réponse favorable rapide, on doit interrompre le traitement par les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a mené aucune étude au long cours chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène ou les effets sur la fertilité des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v.

On n'a pas étudié le pouvoir mutagène de l'acétonide de fluocinolone, principe actif des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v. Certains corticostéroïdes se sont révélés génotoxiques dans le cadre de diverses épreuves de génotoxicité (soit le test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes périphériques humains avec activation métabolique, le test *in vivo* du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse chez la souris, le test du micronoyau chez le hamster chinois ainsi que le test *in vitro* de mutation génique sur des cellules de lymphome chez la souris).

Système endocrinien et métabolisme

Les glucocorticoïdes réduisent l'activité hypoglycémiant de l'insuline et des antidiabétiques oraux, de sorte qu'il peut être nécessaire de modifier la dose des antidiabétiques. À fortes doses, les glucocorticoïdes réduisent aussi la réponse à la somatotrophine. Les minéralocorticoïdes aux doses habituelles et certains glucocorticoïdes à fortes doses provoquent une hypokaliémie et peuvent amplifier les effets hypokaliémians des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse. Administrés en association avec l'amphotéricine B, ils peuvent également provoquer une hypokaliémie. Les glucocorticoïdes semblent accroître les effets ulcérogènes des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces médicaments réduisent les concentrations plasmatiques des salicylés, et l'interruption de la corticothérapie peut provoquer un salicylisme. Les glucocorticoïdes peuvent augmenter ou, au contraire, atténuer les effets des antivitamines K. Les œstrogènes, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine augmentent la clairance métabolique des stéroïdes surrénaliens, de sorte que des ajustements posologiques peuvent se révéler nécessaires.

Système immunitaire

Le cortisol et les analogues synthétiques du cortisol ont la capacité de prévenir ou de supprimer l'apparition de chaleur, de rougeur, d'enflure et de sensibilité locales caractéristiques de l'inflammation. Au microscope, ils inhibent non seulement la phase précoce du processus inflammatoire (œdème, dépôt de fibrine, dilatation capillaire, migration de leucocytes dans le foyer inflammatoire et activité phagocytaire), mais aussi ses manifestations ultérieures (prolifération capillaire, prolifération des fibroblastes, dépôt de collagène et, plus tard encore, cicatrisation).

Système nerveux

Chez le patient traité par un corticostéroïde topique puissant à forte dose, appliqué sur une surface étendue ou sous occlusion, on doit demeurer à l'affût d'une éventuelle suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) en faisant exécuter régulièrement les tests suivants :

épreuve de stimulation par la corticotrophine, dosage du cortisol plasmatique le matin ou dosage du cortisol libre urinaire.

En raison du risque accru de suppression de l'axe HHS, un patient ne doit pas recevoir un corticostéroïde surpuissant plus de deux semaines à la fois, et le produit ne doit être appliqué que sur une petite surface à la fois.

En cas de suppression de l'axe HHS, on doit tenter de mettre fin au traitement, de réduire la fréquence d'application ou de remplacer le produit employé par un corticostéroïde moins puissant. L'arrêt du traitement entraîne généralement le rétablissement rapide et complet de l'activité de l'axe HHS. La survenue de signes et de symptômes d'un déficit, possible mais rare, peut exiger l'administration de suppléments de corticostéroïdes par voie générale.

Fonction visuelle

Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Sensibilité/résistance

Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes aux effets toxiques généraux de doses équivalentes de corticostéroïdes topiques en raison du rapport plus élevé entre leur surface cutanée et leur masse corporelle (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et adolescents**). Voir également la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Peau

Des effets indésirables locaux, peu fréquents, ont été signalés chez des patients traités par des corticostéroïdes topiques, dont l'acétonide de fluocinolone. De tels effets peuvent survenir plus fréquemment lorsque ces médicaments sont appliqués sous pansement occlusif, surtout s'il s'agit de corticostéroïdes puissants. Voici une liste de ces effets indésirables, par ordre décroissant approximatif de fréquence : sensation de brûlure, prurit, irritation, sécheresse, folliculite, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite péribuccale, dermatite de contact allergique, surinfection, atrophie cutanée, vergetures et miliaire. Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On a démontré la tératogénicité des corticostéroïdes chez l'animal de laboratoire lorsqu'ils étaient administrés par voie générale à des doses relativement faibles. Certains corticostéroïdes ont exercé des effets tératogènes après avoir été appliqués sur la peau d'animaux de laboratoire. On n'a pas étudié l'effet tératogène des gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v chez l'animal. Aucune étude comparative rigoureuse portant sur les effets tératogènes des gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v n'a été réalisée chez la femme enceinte. Par conséquent, il ne faut employer les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

Les corticostéroïdes administrés par voie générale passent dans le lait maternel et pourraient nuire à la croissance du nourrisson, à la production endogène de corticostéroïdes par ce dernier ou causer d'autres effets indésirables. On ignore si l'application locale de corticostéroïdes peut entraîner une absorption systémique suffisante pour produire des quantités détectables dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v chez les femmes qui allaitent.

Enfants et adolescents :

On n'a pas démontré l'innocuité et l'efficacité des gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans l'otite externe eczémateuse chronique chez l'enfant de 12 ans ou plus; les données sur l'efficacité et l'innocuité ont été obtenues par extrapolation à partir des données relatives aux adultes.

Chez l'enfant de 12 ans ou plus atteint d'une otite externe eczémateuse chronique, on peut instiller cinq (5) gouttes Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans la ou les oreille(s) atteinte(s) 2 fois/jour pendant un maximum de 7 jours.

Étant donné que le rapport entre la surface cutanée et la masse corporelle est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, la corticothérapie topique est associée à un plus grand risque de suppression de l'axe HHS chez l'enfant. Ce dernier est dès lors plus exposé à une insuffisance surrénalienne après l'interruption du traitement et à la survenue d'un syndrome de Cushing pendant ce dernier. Des effets indésirables, dont des vergetures, ont été signalés chez des nourrissons et des enfants soumis à une corticothérapie topique inappropriée.

Des cas de suppression de l'axe HHS, de syndrome de Cushing et d'hypertension intracrânienne ont été signalés chez des enfants sous corticothérapie topique. Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes aux effets toxiques généraux de doses équivalentes de corticostéroïdes topiques en raison du rapport plus élevé entre leur surface cutanée et leur masse corporelle. Chez l'enfant, les manifestations de la suppression surrénalienne comprennent le retard de croissance de la taille, le ralentissement du gain pondéral, la baisse du taux de cortisol plasmatique ainsi que l'absence de réponse à la stimulation par la corticotrophine. Les manifestations de l'hypertension intracrânienne comprennent le bombement des fontanelles, les céphalées et l'œdème papillaire bilatéral.

Les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v contiennent 48 % d'huile d'arachide raffinée NF. L'huile d'arachide utilisée dans les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (acétonide de fluocinolone à 0,01 % p/v) doit être soumise à un test de détection des protéines résiduelles reposant sur l'analyse des acides aminés; le critère d'acceptation pour la concentration totale de protéines est d'au plus 0,5 partie par million. Le médecin doit se montrer prudent lorsqu'il prescrit les gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v à un enfant sensibilisé aux arachides.

Personnes âgées :

Aucun essai clinique n'a été réalisé auprès de populations de personnes de plus de 65 ans.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les épreuves suivantes peuvent se révéler utiles pour la détection des signes de suppression de l'axe HHS :

- épreuve de stimulation par la corticotrophine;
- dosage du cortisol plasmatique le matin;
- dosage du cortisol libre urinaire.

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Des effets indésirables locaux, peu fréquents, ont été signalés chez des patients traités par des corticostéroïdes topiques, dont l'acétonide de fluocinolone. De tels effets peuvent survenir plus fréquemment lorsque ces médicaments sont appliqués sous pansement occlusif, surtout s'il s'agit de corticostéroïdes puissants. Voici une liste de ces effets indésirables, par ordre décroissant approximatif de fréquence : sensation de brûlure, prurit, irritation, sécheresse, folliculite, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite péribuccale, dermatite de contact allergique, surinfection, atrophie cutanée, vergetures et miliaire.

On a observé une poussée de dermatite atopique chez 1 enfant présentant une sensibilité aux arachides après 5 jours d'un traitement reposant sur l'application biquotidienne de l'huile topique Derma-Smoothe/FS®. (Les gouttes otiques Huile DermOtic® sont également commercialisées sous le nom Huile topique Derma-Smoothe/FS®.)

Effets indésirables du médicament observés 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 d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Essai 31

Lors de cet essai comparatif avec placebo, on a évalué l'efficacité des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v à raison de 5 gouttes/oreille 2 fois/jour dans le traitement de l'otite externe eczémateuse chronique chez 154 patients (adultes et enfants de 2 ans ou plus). Après 7 jours de traitement, les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v avaient éliminé les signes et les symptômes de l'otite externe eczémateuse chronique avec une efficacité supérieure à celle du placebo. Selon les chercheurs, la grande majorité des effets indésirables ont été légers ou modérés, et ce, dans tous les groupes traités. Le nombre total d'effets indésirables s'est élevé à 0054 pendant l'essai : 26 étaient d'intensité légère, 24, d'intensité modérée et 4 étaient sévères; toutes ces manifestations ont disparu.

TABLEAU 1 : Effets indésirables, par ordre de fréquence

Appareil ou système		DermOtic® (N = 139)	Placebo (N = 79)
Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 effet indésirable		27 (19 %)	10 (12,6 %)
Incidence des effets indésirables (Total = 54)			
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :		14	5
Gêne dans l'oreille	Sensation de brûlure dans les deux conduits auditifs après l'administration du composé à l'étude	1 1	
Otalgies	Douleurs pré-auriculaires – oreille gauche	1	
Érythème du conduit auditif	Érythème léger – oreille droite	1	
Trouble de l'oreille externe	Sang, petite quantité – oreille droite		1*
Perforation de la membrane tympanique	Oreille droite	1	
Otalgies	Bilatérales		1
Surdité neurosensorielle	Surdité de perception – oreille gauche		1
Otite externe	Oreille gauche	1	
Otite moyenne	Oreille droite		1
Otite moyenne aiguë	Oreille droite	1*	
Tympanite	Oreille droite	1*	
Otite externe fongique	Oreille gauche	1	
Otite externe eczémateuse	Otite externe eczémateuse	1 1 1	
Éruption cutanée papuleuse touchant les deux oreilles	Éruption cutanée papuleuse bilatérale		1*
Aggravation d'une otite externe eczémateuse	Oreille droite	1	
Dermatomycose	Oreille gauche	1	
Troubles oculaires :		3	
Prurit oculaire	Démangeaisons oculaires bilatérales	1	
Irritation oculaire	Sensation de brûlure oculaire bilatérale	1 1	
Troubles gastro-intestinaux		4	
Nausées	Nausées	1 1 1	
Vomissements	Vomissements	1	

Appareil ou système		DermOtic® (N = 139)	Placebo (N = 79)
Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 effet indésirable		27 (19 %)	10 (12,6 %)
Incidence des effets indésirables (Total = 54)			
Troubles généraux et réactions au point d'application		1	
Pyrexie	Fièvre	1	
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		1	
Plaie ouverte	Abrasion de la voûte palatine	1	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		3	1
Toux	Toux	1 1	1
Respiration sifflante	Respiration sifflante	1	
Troubles du système nerveux		4	5
Céphalées	Céphalées	1 1	1 1 1
Céphalées	Aggravation de céphalées intermittentes existantes		1
Vertiges orthostatiques	Étourdissements		1*
Dysgueusie	Goût métallique dans la bouche	1 1	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		2	
Diabète non insulino-dépendant	Diabète non insulino-dépendant	1	
Hypoglycémie	Hypoglycémie	1	
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		1	
Douleurs au cou	Douleurs latérales légères du côté gauche	1	
Troubles psychiatriques		1	
Manie	Hypermanie	1	

Appareil ou système		DermOtic® (N = 139)	Placebo (N = 79)
Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 effet indésirable		27 (19 %)	10 (12,6 %)
Incidence des effets indésirables (Total = 54)			
Infections et infestations		7	1
Gastro-entérite	Gastro-entérite aiguë – intermittente	1	
Grippe	Grippe	1	
Sinusite	Infection sinusale	1	
Infection des voies respiratoires supérieures	Infection des voies respiratoires supérieures	1 1 1	
Rhinopharyngite	Rhume banal		1
Infection de la peau	Infection de la peau	1	
Examens			1
Hausse de la température corporelle	Température corporelle élevée		1

* **Manifestation liée au traitement**

Source : Essai 31 **Essais 31A et 31B INTÉGRÉS** et **Tableau 22**

Dans la plupart des cas, les manifestations indésirables n'étaient pas liées au composé à l'étude et étaient d'intensité légère ou modérée. On n'a signalé que 7 cas d'effets indésirables liés au traitement chez 5 patients.

Décès et autres effets indésirables graves

Aucun décès ni effet indésirable grave n'a été signalé dans le cadre des études sur ce produit.

Abandons attribuables aux effets indésirables

Lors du principal essai sur l'efficacité et l'innocuité, on a procédé à 7 retraits pour cause d'effets indésirables. Six (6) des patients visés étaient dans le groupe placebo, mais 2 de ces patients sont passés du placebo au traitement actif ouvert et ont subi les effets indésirables lors du traitement ouvert par Derma-Smooth/FS® ou après ce dernier; 1 de ces 2 patients a souffert d'une tympanite droite avec perforation de la membrane tympanique et otite moyenne. De plus, 1 patient sous traitement actif a été retiré de l'essai à cause d'un effet indésirable (hypermanie) considéré comme non lié au produit à l'étude.

Études sur la dermatite atopique

Tableau 1 : Essais 25 et 25-S

	Derma-Smoother/FS® N = 76 * (%)	Excipient de Derma-Smoother/FS® N = 52 (%)
Peau et annexes cutanées		
Hypopigmentation	1 (1,3)	0
Érythème	2 (2,6)	0
Papules	6 (7,9)	0
Pustules	6 (7,9)	0
Sensation de brûlure	4 (5,3)	0
Prurit	4 (5,3)	0
Irritation	4 (5,3)	0

* Résultats combinés des essais 25 et 25-S (en mode ouvert)

Derma-Smoother/FS est également commercialisé sous le nom Gouttes otiques Huile DermOtic®

Essai 25

L'essai 25, réalisé à double insu, visait à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'huile topique Derma-Smoother/FS® avec celles de son excipient dans le traitement de la dermatite atopique chez des enfants de 2 ans ou plus. Derma-Smoother/FS® a été appliqué 2 fois/jour pendant 28 jours. Un seul effet indésirable a été observé pendant l'étude, soit une légère hypopigmentation constatée lors de l'évaluation finale ayant eu lieu 2 semaines après la fin du traitement. Au total, 84 patients ont participé à cette étude jusqu'à la fin.

Essai 25-S

L'essai 25-S, mené en mode ouvert, visait à évaluer l'innocuité de l'huile topique Derma-Smoother/FS® (Derma-Smoother/FS® est également commercialisé sous le nom Gouttes otiques Huile DermOtic®) dans le traitement de la dermatite atopique. Derma-Smoother/FS® a été appliqué 2 fois/jour pendant 28 jours. Aucun effet indésirable n'a été observé au cours de l'essai 25-S-Californie. Au moins 1 effet indésirable est survenu chez 4 patients de l'essai 25-S-Chicago/Cleveland/Miami. Tous les patients chez qui des effets indésirables ont été observés avaient été recrutés par l'établissement de Chicago. Deux de ces patients présentaient des papules, des pustules, une sensation de brûlure, un prurit et une irritation importants lors de la visite finale (2 semaines après la fin du traitement par le médicament à l'étude); 2 patients présentaient de légères papules et pustules à la 4^e semaine de traitement (soit la dernière semaine de traitement par le médicament à l'étude), ainsi qu'un érythème, des papules, des pustules, une sensation de brûlure, un prurit et une irritation d'intensité modérée lors de la visite finale (2 semaines après la fin du traitement par le médicament à l'étude). Un suivi informel réalisé par le promoteur auprès de chaque investigateur après l'étude a permis

de conclure que tous les effets indésirables avaient disparu rapidement après la fin de l'étude. On a observé une exacerbation de la maladie chez 7 patients sous placebo. Au total, 25 sujets ont participé à cette étude jusqu'à la fin.

Essai 26

L'essai 26, réalisé en mode ouvert après la commercialisation de l'huile topique Derma-Smooth/FS[®], visait à évaluer les effets de ce produit sur l'axe HHS (Derma-Smooth/FS[®] est également commercialisé sous le nom Gouttes otiques Huile DermOtic[®]). Au total, 15 sujets ont été recrutés pour cette étude d'innocuité. Un sujet a mis fin à sa participation à l'étude avant les évaluations de la 2^e semaine, et 1 sujet a été retiré de l'étude durant la 4^e semaine, car les données sur sa cortisolémie n'ont pu être obtenues. Aucun effet indésirable local n'a été signalé au cours de l'essai 26.

Étude d'innocuité sur l'hypersensibilité aux arachides

Étude sur l'allergie aux arachides réalisée à Chicago

Une étude clinique comparative de phase IV réalisée en mode ouvert visait à évaluer l'innocuité de l'huile topique Derma-Smooth/FS[®], qui contient de l'huile d'arachide raffinée NF, chez des sujets présentant une allergie connue aux arachides (Derma-Smooth/FS[®] est également commercialisé sous le nom Gouttes otiques Huile DermOtic[®]).

Pour les besoins de cette étude, on a recruté 13 patients atteints de dermatite atopique âgés de 6 à 17 ans. Neuf de ces 13 patients avaient obtenu un résultat positif pour les arachides au test de radioallergosorbent (RAST), et 4 ne présentaient aucune sensibilité aux arachides (témoins). Après 5 jours de traitement par l'huile topique Derma-Smooth/FS[®], on a observé une exacerbation de la dermatite atopique chez 1 des 9 patients sensibles aux arachides (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). Au total, 12 patients ont participé à cette étude jusqu'à la fin.

Effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)

Sans objet

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Sans objet

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-après sont survenus après la commercialisation de l'huile topique Derma-Smooth/FS[®] (acétonide de fluocinolone à 0,01 % p/v) et sont liés exclusivement à cette préparation. Au total, seulement 41 manifestations indésirables ont été signalées au commanditaire, notamment (par ordre décroissant de fréquence) : réaction allergique, alopecie, irritation cutanée, érythème, irritation passagère de la cornée à la suite d'une exposition accidentelle, nausées et vertige.

Les essais sur l'innocuité clinique ont porté sur la préparation d'acétonide de fluocinolone à 0,01 % commercialisée sous le nom Huile topique Derma-Smooth/FS[®]. Lors des essais ouverts sur l'innocuité, 33 enfants (20 de 2 à 6 ans et 13 de 7 à 12 ans) atteints d'une dermatite

atopique stable modérée ou sévère – qui, au départ, couvrait plus de 75 % (18 patients), ou de 50 à 75 % (15 patients), de la surface corporelle – ont reçu l’huile topique Derma-Smooth/FS® 2 fois/jour pendant 4 semaines. Chez tous les sujets, on a mesuré le taux de cortisol matinal avant la stimulation, puis après la stimulation par Cortrosyn, au début de l’essai et à la fin des 4 semaines de traitement. Au terme du traitement, 4 des 18 sujets âgés de 2 à 5 ans avaient un faible taux de cortisol avant la stimulation (3,2 µg/dL à 6,6 µg/dL; cortisolémie normale : > 7 µg/dL), mais tous ont réagi normalement à l’administration de 0,25 mg de Cortrosyn (cortisol > 18 µg/dL). Aucun effet indésirable local n’a été signalé au cours de l’étude ouverte sur l’innocuité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il n’existe aucune différence génétique connue au chapitre de la réponse au traitement par les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v chez les patients atteints d’une otite externe eczémateuse chronique, ni d’interaction connue d’importance clinique avec d’autres médicaments. Il n’existe aucune différence génétique connue au chapitre de la réponse au traitement par l’huile topique Derma-Smooth/FS® chez les patients atteints de dermatite atopique, ni d’interaction connue d’importance clinique avec d’autres médicaments. Les essais cliniques sur les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v regroupaient un nombre insuffisant de patients pour que l’on puisse étudier d’éventuelles interactions médicament-médicament, médicament-démographie et médicament-maladie.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique n’avait pour but d’évaluer l’innocuité des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v administrées en association avec un autre médicament. On recommande de ne pas associer les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v à d’autres médicaments.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Étant donné que le rapport entre la surface cutanée et la masse corporelle est plus élevé chez l’enfant que chez l’adulte, l’enfant est plus exposé à la suppression de l’axe HHS; cela dit, on n’a signalé aucun cas de suppression de l’axe HHS ni pendant les essais cliniques, ni depuis la commercialisation du produit. Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v sont conçues pour un usage otique. Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ne sont pas destinées à la voie orale, ophtalmique ou intravaginale. Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d’acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ne doivent pas être appliquées sur le visage ni sous la couche.
- Personnes âgées : Aucune étude clinique n’a été réalisée auprès de populations de

personnes âgées de plus de 65 ans.

Posologie recommandée et ajustement posologique

- Otite externe eczémateuse chronique chez l'adulte : À l'aide du compte-gouttes fourni, instiller 5 gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans l'oreille atteinte. Incliner la tête afin que l'oreille à traiter soit orientée vers le haut. Tirer légèrement le lobe de l'oreille vers l'arrière et le haut, puis instiller 5 gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans l'oreille. Garder la tête inclinée pendant 1 minute environ afin que les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v pénètrent dans le conduit auditif. Éponger délicatement l'excédent de liquide à l'extérieur de l'oreille à l'aide d'un tampon d'ouate propre. Suivre ces instructions 2 fois/jour pendant 7 à 14 jours.
- Otite externe eczémateuse chronique chez l'enfant de 12 ans ou plus : les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v peuvent être utilisées pendant un maximum de 7 jours chez les enfants de 12 ans ou plus. Le mode d'emploi est le même que chez l'adulte; cependant, si aucune amélioration ne se produit dans un délai de 7 jours, ou si les symptômes s'aggravent, consulter le médecin.
- Ne pas utiliser les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v sous occlusion (p. ex. bouchons d'oreille ou tampon d'ouate), car cette dernière risque d'augmenter l'absorption percutanée du produit.

Dose oubliée

Si une application de ce médicament a été oubliée, la dose oubliée ne doit pas être compensée. Le patient doit omettre la dose oubliée et poursuivre le traitement en procédant à l'application suivante à l'heure habituelle.

Reconstitution :

Sans objet

SURDOSAGE

Il est fort peu probable qu'une dose excessive des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v soit administrée pendant le traitement topique d'une otite externe eczémateuse chronique, même si le produit était appliqué sur la quasi-totalité de la surface corporelle. Lors des études menées chez des enfants atteints d'une dermatite atopique couvrant > 50 % de leur surface corporelle, on n'a décelé aucun signe de surdosage ni de suppression de l'axe HHS pendant le traitement par l'huile topique Derma-Smothe/FS®, également commercialisée sous le nom Gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v. En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Comme les autres corticostéroïdes topiques, l'acétonide de fluocinolone possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Le mécanisme de l'activité anti-

inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'a pas été clairement élucidé. On croit cependant que les corticostéroïdes agissent par induction de protéines inhibitrices de la phospholipase A₂, appelées collectivement « lipocortines ». On a émis l'hypothèse selon laquelle ces protéines contrôleraient la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation, comme les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique, substance entrant dans la composition des phospholipides membranaires et libérée par la phospholipase A₂.

Pharmacodynamie

Les voies par lesquelles les corticostéroïdes topiques permettent d'obtenir une amélioration de la dermatite atopique sont mal connues. Aucune étude sur la pharmacodynamie des gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ou de son ingrédient actif, l'acétonide de fluocinolone, n'a été réalisée.

Pharmacocinétique

Aucune étude sur la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, l'excrétion ou le métabolisme des gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ou de son ingrédient actif, l'acétonide de fluocinolone, n'a été réalisée. Les propriétés pharmacocinétiques des corticostéroïdes topiques ne sont pas connues à fond.

Absorption :

Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par voie percutanée. Plusieurs facteurs influent sur l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques, dont l'excipient du produit, l'épaisseur de la couche cornée, la présence d'affections cutanées, le degré d'hydratation de la peau et l'intégrité de la barrière épidermique. Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par la peau saine.

Distribution :

Après leur application cutanée, les corticostéroïdes topiques sont distribués dans la peau proportionnellement au degré d'absorption percutanée. Les corticostéroïdes absorbés par voie percutanée peuvent également être véhiculés dans tout l'organisme après leur entrée dans la grande circulation par la voie de la microcirculation dermique.

Métabolisme :

L'épiderme viable est actif sur le plan métabolique et renferme de nombreuses enzymes que l'on trouve également dans le foie, dont une isoenzyme du cytochrome P450 que l'on croit inductible par diverses substances. Les stéroïdes peuvent être hydrolysés dans l'épiderme et être également soumis à une sulfoconjugaison. On ignore l'importance du métabolisme dermique des stéroïdes par rapport à leur mode d'action.

Dans le plasma, les glucocorticoïdes se lient normalement de façon réversible aux protéines dans une proportion de 90 % ou plus, essentiellement à la transcortine et à l'albumine. Les corticostéroïdes topiques sont de toute évidence soumis à d'autres processus métaboliques généraux. Tous les stéroïdes biologiquement actifs et leurs congénères synthétiques ont une double liaison à la position C4-C5 et un groupe cétone à la position C3. Le métabolisme

hépatique et extra-hépatique se fait par inactivation, par réduction de la double liaison à la position 4-5. La réduction de la fonction cétone en position 3 se produit essentiellement au niveau hépatique.

Excrétion :

Les stéroïdes distribués par voie générale sont excrétés dans l'urine sous forme d'esters et de glucuroconjugués hydrosolubles. Chez l'humain, les stéroïdes sont excrétés en quantité négligeable dans la bile et les fèces. Les corticostéroïdes topiques peuvent également demeurer à la surface de la peau et être éliminés par rinçage à l'eau.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents :

On n'a pas démontré l'innocuité et l'efficacité des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans l'otite externe eczémateuse chronique chez l'enfant ou l'adolescent; les données sur l'efficacité et l'innocuité ont été obtenues par extrapolation à partir des données relatives aux adultes. Étant donné que le rapport entre la surface cutanée et la masse corporelle est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, l'enfant est plus exposé à la suppression de l'axe HHS; cela dit, on n'a signalé aucun cas de suppression de l'axe HHS ni pendant les essais cliniques, ni depuis la commercialisation.

Personnes âgées :

Aucun essai clinique n'a été réalisé auprès de populations de personnes de plus de 65 ans.

Sexe :

On n'a observé aucune différence liée au sexe relativement aux gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v.

Race :

Il n'y a aucune spécificité raciale liée aux gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v.

STABILITÉ ET CONSERVATION

On recommande de conserver les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v à une température ambiante contrôlée de 25 °C environ. Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v demeurent stables pendant 18 mois lorsqu'elles sont conservées dans les conditions recommandées.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Il n'y a pas de directives particulières pour la manutention des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation : huile

Composition :

Huile d'arachide raffinée NF

Huile minérale légère NF

Oleth-2

Myristate d'isopropyle NF

Alcool isopropylique USP

Parfum en crème n° 362411

Parfum de baume de pin n° 5124

Conditionnement :

Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v sont offertes en flacons de 1 oz liq. contenant 20 mL de gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v. Il y a un compte-goutte dans chaque emballage.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

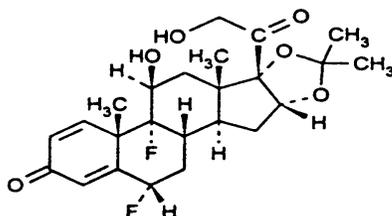
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acétonide de fluocinolone

Nom chimique : 16,17-Acétonide de la 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-dièn-3,20-dione

Formule et poids moléculaires : C₂₄H₃₀F₂O₆; 452,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche, cristalline et inodore; stable à la lumière

Solubilité : L'acétonide de fluocinolone est soluble dans l'alcool, l'acétone et le méthanol, peu soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'eau.

Point de fusion : Environ 270 °C, avec décomposition

Conservation : Conserver dans des contenants fermés hermétiquement, à l'abri de la lumière, à une température n'excédant pas 25 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Efficacité et innocuité de Derma-Smooth/FS® (acétonide de fluocinolone à 0,01 % p/v) dans le traitement de l'otite externe eczémateuse chronique

Dans les deux essais pivots, le critère d'efficacité principal était la proportion de sujets dont les lésions avaient disparu, c'est-à-dire qui avaient obtenu un score de 0 lors de l'évaluation des signes et des symptômes d'otite externe eczémateuse chronique sur une échelle allant de 0 (aucune lésion) à 3 (lésions sévères). Suivant ce critère principal, la réussite thérapeutique définie dans les protocoles était l'obtention d'un score de sévérité de 0 le 7^e jour pour chaque signe ou symptôme (érythème, desquamation, érosion avec suintement et lésions croûteuses, débris et prurit). Les critères d'efficacité secondaires étaient : i) la proportion de patients de chaque groupe qui, le 7^e jour, avaient un score de 0 ou de 1 pour l'érythème, la desquamation, l'érosion, les débris et le prurit (l'écart entre le traitement actif et le placebo a été établi au moyen du test exact de Fisher);

ii) l'évaluation globale du médecin et du patient quant à l'amélioration par rapport aux lésions de départ, avec comparaison entre les groupes au moyen du test du chi carré; et iii) la sévérité globale lors de la visite du patient.

Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ont été instillées dans la ou les oreille(s) atteinte(s) à raison de 5 gouttes 2 fois/jour pendant 7 à 14 jours. La période de 14 jours se compose des 7 premiers jours de traitement à l'insu, suivis de 7 jours supplémentaires de traitement. Après les 7 jours supplémentaires de traitement ouvert par les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v (qui portent le total à 14 jours), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Tableau 2 : Données démographiques

Population	Tous les sujets admis N = 154			Population en intention de traiter (IDT) N = 151			Population <i>per protocol</i> (PP) N = 140		
	Actif (N = 75)	Excipient (N = 79)	Valeur de <i>p</i>	Actif (N = 75)	Excipient (N = 76)	Valeur de <i>p</i>	Actif (N = 70)	Excipient (N = 70)	Valeur de <i>p</i>
Sexe† :									
Masculin	31	31	0,87	31	29	0,74	29	25	0,60
Féminin	44	48		44	47		41	45	
Race† :									
Caucasienne	62	69		62	66		57	60	
Noire	7	4	0,67	7	4	0,71	7	4	0,72
Asiatique	2	1		2	1		2	1	
Autre	4	5		4	5		4	5	
Âge* (années)	47,3 ± 24,3	46,7 ± 24,7	0,86	47,3 ± 24,3	46,1 ± 24,9	0,76	47,5 ± 24,2	45,6 ± 25,0	0,65
Poids* (lb)	163,9 ± 62,6	155,7 ± 54,2	0,39	163,9 ± 62,6	155,7 ± 55,0	0,40	162,9 ± 63,3	154,2 ± 56,0	0,39
Taille* (po)	64,1 ± 8,2	64,6 ± 6,9	0,68	64,1 ± 8,2	64,5 ± 7,1	0,75	64,0 ± 8,4	64,3 ± 7,1	0,84

† Test du chi carré * test t

Source : Essai 31 (INTÉGRÉ), Tableau 1

Tableau 3 : Patients ayant abandonné l'essai

Raison de l'abandon Essais combinés 31A et 31B Tous les patients		
	Groupe	
	Traitement actif	Placebo
	Nombre de patients	
Patients soumis à la randomisation	75	79
Population IDT	75	76
Population PP	70	70
Sujets ayant participé à l'étude jusqu'à la fin	71 (94,6 %)	64 (84,2 %)
Abandon :	4 (5,3 %)	12 (15,8 %)
Demande du patient	0	4 (5,3 %)
Effet indésirable	1 (1,3)	6 (7,9 %)
Échec du traitement	1 (1,3)	2 (2,6 %)
Inobservance	2 (2,6 %)	0

Source : Essai 31 (INTÉGRÉ), Tableau 14

Au total, 135 (89,4 %) des 151 patients de la population en intention de traiter (IDT), soit la majorité, ont participé à l'étude jusqu'à la fin. Douze (12) des 16 patients qui ne se sont pas rendus au terme de l'essai faisaient partie du groupe placebo.

Des 16 patients retirés de l'essai, 7 l'ont été à cause d'effets indésirables (6 sous placebo, 1 sous traitement actif). Dans la majorité des cas, les effets indésirables n'étaient pas liés au médicament à l'étude. Deux (2) des 6 patients sous placebo retirés de l'essai sont passés du placebo au traitement actif ouvert et ont subi les effets indésirables lors du traitement ouvert par les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v ou après ce dernier; 1 de ces 2 patients a souffert d'une tympanite droite avec perforation de la membrane tympanique et otite moyenne. De plus, 1 patient sous traitement actif a été retiré de l'essai à cause d'un effet indésirable (hypermanie) considéré comme non lié au produit à l'étude. Trois (3) patients ont été retirés en raison d'un échec thérapeutique et 2, pour cause d'inobservance : 1 utilisait un médicament interférent et 1 avait oublié plus de 2 doses d'affilée. Les patients qui ont abandonné l'essai de leur propre initiative (4) ont invoqué un conflit d'horaires.

Tableau 4 : Évaluation de l'efficacité le 7^e jour (population IDT)

Critère d'efficacité 7 ^e jour	Réussite thérapeutique : proportion de sujets		Valeur de <i>p</i>	
	Traitement actif (N = 75)	Placebo (N = 76)	Chi ²	CMH*
Érythème	53,3	32,9	0,014	0,010
Desquamation	73,3	47,4	0,002	0,001
Érosion / Suintement / Lésions croûteuses	80,0	64,5	0,045	0,032
Débris	66,7	43,4	0,005	0,006
Prurit (selon le patient)	49,3	9,2	< 0,0001	< 0,0001

*CMH – Test de Cochran-Mantel-Haenzel (stratification dans les divers établissements participants)

Source : Essai 31 (INTÉGRÉ), Tableau 3.1

Tableau 5 : Évaluation de l'efficacité le 7^e jour (population PP)

Critère d'efficacité	Réussite thérapeutique : proportion de sujets		Valeur de <i>p</i>	
	Traitement actif (N = 70)	Placebo (N = 70)	Chi ²	CMH*
Érythème	51,4	32,9	0,040	0,029
Desquamation	72,9	47,1	0,003	0,002
Érosion / Suintement / Lésions croûteuses	81,4	64,3	0,036	0,040
Débris	67,1	41,4	0,004	0,003
Prurit (selon le patient)	50,0	8,6	< 0,0001	< 0,0001

*CMH – Test de Cochran-Mantel-Haenzel (stratification dans les divers établissements participants)

Source : Essai 31 (INTÉGRÉ), Tableau 3.2

Tableau 6 : Évaluation de l'efficacité le 7^e jour : critère d'efficacité secondaire
Sujets ayant obtenu un score de 0 ou 1

Critère d'efficacité	Réussite thérapeutique : proportion de sujets		Valeur de <i>p</i>	
	Traitement actif (N = 75)	Placebo (N = 76)	Chi ²	CMH*
Érythème	92,0	72,1	0,001	0,001
Desquamation	97,3	80,3	0,001	0,001
Érosion / Suintement / Lésions croûteuses	94,7	86,8	0,159	0,093
Débris	96,0	80,3	0,005	0,003
Prurit (selon le patient)	89,3	55,3	< 0,0001	< 0,0001

**CMH – Test de Cochran-Mantel-Haenzel (stratification dans les divers établissements participants)

Source : Essai 31 (INTÉGRÉ), Tableau 4.1

Essai 25-S – *Open-Label Safety Study on Derma-Smoothe/FS[®] Topical Oil on Pediatric Patients with Atopic Dermatitis* (Essai ouvert visant à évaluer l'innocuité de l'huile topique Derma-Smoothe/FS[®] chez des enfants atteints de dermatite atopique)

On a évalué la suppression de l'axe hypophyso-hypothalamo-surrénalien (HHS) lors de plusieurs essais où le produit était utilisé dans la dermatite atopique chez des enfants et des adolescents. Dans le cadre de l'essai 25-S, on n'a observé aucun signe de suppression de l'axe HHS après le traitement par la préparation d'acétonide de fluocinolone à 0,01 % commercialisée sous le nom Huile topique Derma-Smoothe/FS[®]. L'huile topique Derma-Smoothe/FS[®] a été appliquée 2 fois/jour pendant 4 semaines.

Tableau 7 : Cortisolémie

Cortisolémie (µg/dL) mesurée avant et après l'épreuve de stimulation surrénalienne : Résultats obtenus au début de l'étude et après 4 semaines de traitement par l'huile topique Derma-Smoothe/FS® Essai 25-S – Californie			
	Début de l'essai (N = 11)	Après 4 semaines de traitement (N = 11)	Semaine 0 vs semaine 4 ^c Valeur de <i>p</i> ^a
Cortisolémie initiale (é.-t.)^b	12,09 (3,87)	10,73 (1,96)	0,185
Cortisolémie après l'épreuve de stimulation surrénalienne (é.-t.)	25,30 (3,60)	24,51 (1,93)	0,408
Augmentation de la cortisolémie après l'épreuve de stimulation surrénalienne	13,21 (5,00)	13,78 (2,25)	0,742

^a Valeurs de *p* obtenues au moyen du test t pour échantillons appariés

^b Cortisolémie mesurée avant l'épreuve de stimulation surrénalienne

Source : Rapport statistique de l'étude 25, Tableau 11

^c L'évaluation du 28^e jour a été réalisée 7 jours après le traitement.

Tableau 8 : Cortisolémie

Cortisolémie (µg/dL) mesurée avant et après l'épreuve de stimulation surrénalienne : Résultats obtenus au début de l'étude et après 4 semaines de traitement par l'huile topique Derma-Smoothe/FS® Essai 25-S – Chicago/Cleveland/Miami			
	Début de l'essai (N = 10)	Après 4 semaines de traitement (N = 10)	Semaine 0 vs semaine 4 ^c Valeur de <i>p</i> ^a
Cortisolémie initiale (é.-t.)^b	11,00 (3,95)	11,76 (3,28)	0,444
Cortisolémie après l'épreuve de stimulation surrénalienne (é.-t.)	28,84 (6,74)	26,07 (5,20)	0,056
Augmentation de la cortisolémie après l'épreuve de stimulation surrénalienne	17,84 (9,67)	14,28 (5,60)	0,091

^a Valeurs de *p* obtenues au moyen du test t pour échantillons appariés

^b Cortisolémie mesurée avant l'épreuve de stimulation surrénalienne

Source : Rapport statistique de l'étude 25, Tableau 12

^c L'évaluation du 28^e jour a été réalisée 7 jours après le traitement.

Essai 26 – *HPA Axis Open-Label Safety Study on Derma-Smoothe/FS® on Pediatric Patients with Atopic Dermatitis (2 to 5 years)* (Essai d'innocuité mené en mode ouvert et visant à évaluer les effets de l'huile topique Derma-Smoothe/FS® sur l'axe HHS chez des enfants atteints de dermatite atopique âgés de 2 à 5 ans)

L'huile topique Derma-Smooth/FS[®] a été appliquée 2 fois/jour pendant 28 jours. Aucune suppression de l'axe HHS n'a été observée à la suite du traitement par l'huile topique Derma-Smooth/FS[®].

Tableau 9 : Cortisolémie

Cortisolémie (µg/dL) mesurée avant et après l'épreuve de stimulation surrénalienne : Résultats obtenus au début de l'essai et après 4 semaines de traitement par l'huile topique Derma-Smooth/FS[®]			
Essai 26			
	Début de l'essai (N = 13)	Après 4 semaines de traitement (N = 13)	Semaine 0 vs semaine 4 Valeur de <i>p</i> ^a
Cortisolémie initiale (é.-t.)^b	10,73 (5,01)	9,35 (3,82)	0,376
Cortisolémie après l'épreuve de stimulation surrénalienne (é.-t.)	26,12 (2,97)	24,20 (3,79)	0,153
Augmentation de la cortisolémie après l'épreuve de stimulation surrénalienne	15,39 (4,81)	14,85 (3,10)	0,647

^a Valeurs de *p* obtenues au moyen du test t pour échantillons appariés

^b Cortisolémie mesurée avant l'épreuve de stimulation surrénalienne

Source : Compte rendu de l'essai 26, Tableau 2

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Comme les autres corticostéroïdes topiques, l'acétonide de fluocinolone possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Le mécanisme à l'origine de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'a pas été clairement élucidé. Ce mécanisme pourrait tenir au fait que les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber le recrutement des neutrophiles et des monocytes/macrophages vers les tissus lésés. Les glucocorticoïdes font également obstacle à l'adhésion des neutrophiles aux fibres de nylon, ce qui témoigne d'une réduction de l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales des capillaires dans les foyers d'inflammation. Les glucocorticoïdes n'exercent aucun effet sur la production du facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF), mais ils neutralisent les effets exercés par le MIF sur les macrophages, de sorte que ces cellules peuvent circuler librement sans s'accumuler localement. On a également démontré que les glucocorticoïdes déclenchaient la production d'une protéine inhibitrice de la phospholipase A₂, ce qui avait pour effet de freiner la libération de l'acide arachidonique à partir des phospholipides et, par conséquent, de réduire la production de prostaglandines, de leucotriènes, d'endoperoxydes et de thromboxanes, médiateurs importants de la chimiotaxie et de l'inflammation.

MICROBIOLOGIE

Aucune étude portant sur les propriétés pharmacocinétiques, toxicologiques et microbiologiques de l'huile topique Derma-Smooth/FS[®], également commercialisée sous le nom Gouttes otiques Huile DermOtic[®] (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v, n'a été réalisée.

TOXICOLOGIE

Aucune étude non clinique sur la toxicologie, la génotoxicité, la carcinogénicité, la toxicité pour la reproduction ou le développement, ou la tolérance locale de l'acétonide de fluocinolone ou des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v n'a été réalisée. Cependant, certains corticostéroïdes sont associés à plusieurs effets toxiques, résumés ci-après.

- **Génotoxicité**
Certains corticostéroïdes se sont révélés génotoxiques dans le cadre de diverses épreuves de génotoxicité (soit le test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes périphériques humains avec activation métabolique, le test *in vivo* du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse chez la souris, le test du micronoyau chez le hamster chinois ainsi que le test *in vitro* de mutation génique dans des cellules de lymphome chez la souris).
- **Toxicité pour la reproduction et le développement**
On a démontré la tératogénicité des corticostéroïdes chez l'animal de laboratoire lorsqu'ils étaient administrés par voie générale à des doses relativement faibles. Certains corticostéroïdes ont exercé des effets tératogènes après avoir été appliqués sur la peau d'animaux de laboratoire. L'existence d'un lien causal entre l'emploi des corticostéroïdes et la survenue d'effets tératogènes chez l'humain n'a pu être établie clairement.
- **Tolérance locale**
On a observé un amincissement de la peau (atrophie cutanée) après l'application d'acétonide de fluocinolone sur l'épiderme de la queue chez des souris et la peau du dos chez des chiens glabres. Cet effet pourrait être attribuable à l'activité de l'acétonide de fluocinolone employé dans le traitement de la dermatite atopique.

RÉFÉRENCES

1. Balow JE. Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1973;137(4):1031-41.
2. Blackwell GJ. Macroartin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature* 1980;287(5778):147-9.
3. Burks AW, Stanley JS. Food allergy. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:588-93.
4. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
5. Fauci AS. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Monographs on Endocrinology* 1979;12:449-65.
6. Goa KL. Clinical pharmacology and pharmacokinetic properties of topically applied corticosteroids. A review. *Drugs* 1988;36:51-61.
7. Hirata F. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(5):2533-6.
8. Hoffman DR, Collins-Williams C. Cold-pressed peanut oils may contain peanut allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:801-802.
9. Hourihane JO, Bedwanie SJ, Dean TP, Warner JO. Randomized, double-blind, crossover challenge study of allergenicity of peanut oils in subjects allergic to peanuts. *BMJ* 1997;314:1084-1088.
10. Kimura T, Doi K. Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicol Pathol* 1999;27:528-35.
11. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962;86:608-10.
12. Nordlee JA, Taylor SR, Jones RT, Yunginger JW. Allergenicity of various peanut products as determined by RAST inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:376-382.
13. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. *In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: The Mc Graw-Hill Companies; 2001, p. 1649-77.
14. Spearman RIC, Jarrett A. Bio-assay of corticosteroids for topical application. *Br J Dermatol* 1975;92:581-4.
15. Stoughton RB. Vasoconstrictor assay-specific applications. *In: Maibach HI, Surber C (sous la direction de). Topical corticosteroids*. Bâle : S Karger AG; 1992, p. 42-52.
16. Taylor SL, Busse WW, Sachs MI, Parker JL, Yunginger JW. Peanut oil is not allergenic to peanut-sensitivity individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:372-375.
17. Wester RC, Bucks DAW, Maibach HI. In vivo percutaneous absorption of hydrocortisone in psoriatic patients and normal volunteers. *J Amer Acad Dermatol* 1983;8:645-7.
18. Yunginger JW, Calobrisi SD. Investigation of the allergenicity of a refined peanut oil-containing topical dermatologic agent in persons who are sensitive to peanuts. *Cutis* 2001;68:153-5.
19. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (sous la direction de). *Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7^e éd. New York: Macmillan Publishing Company;1985.

20. Maibach HI, Surber C (sous la direction de). Topical corticosteroids. Bâle : S Karger AG; 1992.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Gouttes otiques Huile PrDermOtic®

(Solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v
Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v pour la vente au Canada 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 des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v. 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 :

Les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v servent à traiter l'otite externe eczémateuse chronique (inflammation de l'oreille externe) chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus. Le produit ne doit pas être appliqué sur le visage.

Les effets de ce médicament :

La préparation de gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v est un corticostéroïde topique. Lorsqu'on les applique sur la région atteinte, les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v exercent un effet anti-inflammatoire; on pense qu'elles nuisent à la production des prostaglandines et des leucotriènes, médiateurs importants de l'inflammation, et atténuent ainsi l'inflammation de l'oreille (enflure), les rougeurs et les démangeaisons.

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

- Vous ne devez pas utiliser ce produit en présence d'une hypersensibilité (allergie) à l'un des ingrédients de la préparation. (Consultez la liste des ingrédients non médicinaux.)
- Ce produit contient de l'huile d'arachide raffinée.
- Vous ne devez pas appliquer ce produit dans les yeux ni près des yeux.
- Vous ne devez pas utiliser ce médicament en présence d'une perforation de la membrane du tympan, de tubes dans les oreilles ou d'une infection de l'oreille non traitée (bactérienne, fongique ou virale). Si vous avez des doutes au sujet d'une telle infection, consultez le médecin.

L'ingrédient médicinal :

Acétonide de fluocinolone

Les ingrédients non médicinaux importants :

Huile d'arachide raffinée NF, huile minérale légère, oleth-2, myristate d'isopropyle, alcool isopropylique, parfum en crème et parfum de baume de pin.

L'huile d'arachide utilisée dans les gouttes otiques Huile DermOtic® est soumise à un test de détection des protéines résiduelles reposant sur l'analyse des acides aminés; le critère d'acceptation pour la concentration totale en protéines est d'au plus 0,5 partie par million.

La présentation :

Huile, pour usage otique seulement. Teneur : 0,01 % p/v

L'emballage renferme un compte-gouttes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v.

- N'appliquez pas le produit dans les yeux (ni près des yeux) ni sur le visage, les aisselles ou l'aîne. Si le produit entre en contact avec les yeux, rincez abondamment à l'eau.
- Vous ne devez pas utiliser ce médicament pour une maladie autre que celle pour laquelle on vous l'a prescrit.
- En cas de réaction allergique pendant le traitement, p. ex. une éruption cutanée, des accès de démangeaisons intenses, l'apparition de petites saillies (papules) ou toute autre manifestation cutanée, cessez d'utiliser le produit et consultez le médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues avec les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v. On n'a pas mené d'études sur les interactions avec ce produit.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Otite externe eczémateuse chronique chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus :

À l'aide du compte-gouttes fourni, instiller 5 gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans l'oreille atteinte. Incliner la tête afin que l'oreille à traiter soit orientée vers le haut. Tirer légèrement le lobe de l'oreille vers l'arrière et le haut, puis instiller 5 gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v dans l'oreille. Garder la tête inclinée pendant 1 minute environ afin que les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v pénètrent dans le conduit auditif. Éponger délicatement l'excédent de liquide à

l'extérieur de l'oreille à l'aide d'un tampon d'ouate propre. Suivre ces instructions 2 fois/jour pendant 7 jours chez les enfants et les adolescents, et pendant 7 à 14 jours chez les adultes. Si l'état de l'enfant ne s'est pas amélioré après 1 semaine, consultez son médecin. Ne mettez pas de bouchons, de tampons d'ouate ni quelque autre pansement que ce soit dans l'oreille pendant l'utilisation du produit.

Surdosage :

Si le produit est avalé, consultez le médecin.

Dose oubliée :

Si une application de ce médicament a été oubliée, il n'est pas nécessaire de compenser la dose oubliée. Omettez la dose oubliée et poursuivez le traitement en procédant à l'application suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Des effets indésirables locaux, peu fréquents, ont été signalés chez des patients traités par des corticostéroïdes topiques. De tels effets peuvent survenir plus fréquemment lorsque ces médicaments sont appliqués sous pansement occlusif, surtout s'il s'agit de corticostéroïdes puissants. Voici la liste de ces réactions, par ordre décroissant approximatif de fréquence : (fréquentes) sensation de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse, (peu fréquentes) folliculite, acné, éclaircissement de la peau, éruption cutanée autour de la bouche, dermatite de contact allergique, (rares) surinfection, amincissement de la peau, vergetures et bosses. Si des saillies et des réactions cutanées soudaines se manifestent (même s'il ne s'agit que de démangeaisons intenses) ou si toute autre réaction allergique se produit, cessez immédiatement d'utiliser les gouttes otiques Huile DermOtic® (solution d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v et amorcez le traitement approprié. Si les effets secondaires persistent, consultez le médecin ou le pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet Aucun effet secondaire grave n'a été signalé au cours des essais cliniques ni depuis la commercialisation du produit. En cas d'effet secondaire grave, cessez d'appliquer le médicament et consultez le médecin ou le pharmacien.	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réaction allergique : Exacerbation de l'affection existante			v

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de l'utilisation des gouttes otiques Huile DermOtic® (solution otique d'acétonide de fluocinolone) à 0,01 % p/v, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le flacon hermétiquement fermé. Conservez le produit à une température de 25 °C (77 °F). Gardez ce produit hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Hill Dermaceuticals, Inc., au 1-800-344-5707.

Hill Dermaceuticals, Inc., a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 27 novembre 2018