

Nouveau !

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs

**P** **Crème Cutivate® 0,05%**  
**(propionate de fluticasone)**  
Corticostéroïde anti-inflammatoire topique  
DIN 02089912



**Offert dès  
déc. 2004**

***Un nouveau traitement des dermatoses sensibles aux corticostéroïdes dont le profil d'innocuité est éprouvé***

- Efficacité éprouvée pour le soulagement des manifestations inflammatoires et prurigineuses des dermatoses sensibles aux corticostéroïdes <sup>(1)</sup>
- Commodité et souplesse d'emploi idéales pour les patients (de une à deux fois par jour) <sup>(1)</sup>
- Profil d'innocuité favorable – légers et spontanément résolutifs, les effets indésirables comprenaient, entre autres : prurit, sécheresse, engourdissement des doigts et sensation de brûlure <sup>(1)</sup>

La crème Cutivate® (propionate de fluticasone à 0,05 %) n'est pas indiquée pour les patients hypersensibles à l'un des ingrédients. Elle est également contre-indiquée pour le traitement de la couperose, de l'acné simple, de la dermatite périorale, des infections virales primaires de la peau (p. ex. herpès simplex et varicelle), du prurit périanal et génital, des lésions cutanées atteintes d'une infection primaire à champignons ou bactérienne, ainsi que des dermatoses chez les enfants, y compris la dermatite et l'érythème fessier.

(1) Monographie du produit <sup>P</sup>CUTIVATE®

15 g / 60 g

Crème Cutivate®

Effets indésirables associés au médicament — Peau		
Effet indésirable	Crème de flicasonone une fois par jour	Crème de flicasonone deux fois par jour
Infection cutanée	1 (0,8 <span> </span> %)	0
Éczéma infecté	1 (0,8 <span> </span> %)	2 (1,6 <span> </span> %)
Verrues virales	0	1 (0,8 <span> </span> %)
Herpès simplex	0	1 (0,8 <span> </span> %)
Impétigo	1 (0,8 <span> </span> %)	0
Dermatite atopique	1 (0,8 <span> </span> %)	0
Éczéma	1 (0,8 <span> </span> %)	0
Exacerbation de l'eczéma	4 (3,0 <span> </span> %)	1 (0,8 <span> </span> %)
Érythème	0	2 (1,6 <span> </span> %)
Sensation de brûlure	0	2 (1,6 <span> </span> %)
Picotements	0	1 (0,8 <span> </span> %)
Irritation cutanée	6 (4,5 <span> </span> %)	1 (0,8 <span> </span> %)
Prurit	2 (1,5 <span> </span> %)	3 (2,3 <span> </span> %)
Exacerbation du prurit	4 (3,0 <span> </span> %)	1 (0,8 <span> </span> %)
Folliculite	1 (0,8 <span> </span> %)	1 (0,8 <span> </span> %)
Ampoules	0	1 (0,8 <span> </span> %)
Sécheresse de la peau	1 (0,8 <span> </span> %)	1 (0,8 <span> </span> %)

#### Symptômes et traitement du surdosage

Le surdosage peut entraîner l'apparition de signes d'hypercorticisme. Comme pour tout cortico-stéroïde, le traitement doit être interrompu si des signes apparaissent. La crème de propionate de flicasonone à 0,05 % appliquée localement peut être absorbée en quantités suffisantes pour produire des effets généraux. (Voir la section PRÉCAUTIONS).

#### Posologie et administration

La posologie à appliquer une mince couche de crème CUTIVATE (propionate de flicasonone) sur la région affectée de la peau une ou deux fois par jour. Forter délicatement pour faire pénétrer. Autres dermatoses sensibles aux corticostéroïdes : Appliquer une mince couche de crème CUTIVATE à 0,05 % sur la région affectée de la peau deux fois par jour. Forter délicatement pour faire pénétrer.

#### INFORMATION PHARMACÉUTIQUE

<b>Substance médicamenteuse</b>	
<b>Nom usuel</b> <span> </span> :	propionate de flicasonone (BAN, DCI, USAN)
<b>Nom chimique</b> <span> </span> :	S-fluorométhyle 6α,9α-difluoro-11β-hydroxy-16β-méthyle-3-oxo-17α-progynandiolone-4,14-diène-17γ-carboxylate
<b>Formule développée</b> <span> </span> :	
<b>Formule moléculaire</b> <span> </span> :	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> F <sub>6</sub> O <sub>5</sub>
<b> Poids moléculaire</b> <span> </span> :	500,6
<b>Description</b> <span> </span> :	Le propionate de flicasonone est une poudre blanche finant sur le blanc cassé.
<b>Solubilité</b> <span> </span> :	Le propionate de flicasonone est librement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide, modérément soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 <span> </span> %, et pratiquement insoluble dans l'eau.
<b>Point de fusion</b> <span> </span> :	Le propionate de flicasonone se décompose sans fondre. La décomposition commence environ à 225 <span> </span> °C.

<b>Composition</b>	
Chaque gramme de crème CUTIVATE (propionate de flicasonone) à 0,05 <span> </span> % pip contient 500 microgrammes de propionate de flicasonone dans un excipient en crème. Ingrédients non médicamenteux <span> </span> : propylène glycol, huile minérale, alcool cétylostéarylique, polyoxy-20 éthéré fluorocarbonylé, myristate d'isopropyle, phosphate dibasique de sodium, acide citrique, eau purifiée et imidurée comme agent de conservation.	

<b>Stabilité et recommandations pour la conservation</b>	
Conservez entre 2 et 30 <span> </span> °C.	

#### PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACÉUTIQUES

La crème CUTIVATE (propionate de flicasonone) à 0,05 % est offerte en tubes de 15 et de 60 g.

<b>Renseignements à l'intention du consommateur</b>	
<b>CRÈME CUTIVATE (propionate de flicasonone)</b>	
<b>CE QU'IL FAUT SAVOIR SUR LA CRÈME CUTIVATE</b>	
Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à utiliser le médicament.	
Il contient un résumé des données connues sur le médicament. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.	
<b>NOM DU MÉDICAMENT</b>	
Cet médicament s'appelle « <span> </span> crème CUTIVATE <span> </span> ». Il contient du propionate de flicasonone. Il fait partie d'un groupe de médicaments appelés stéroïdes topiques. Le terme « <span> </span> topiques <span> </span> » signifie qu'ils sont appliqués sur la peau. Il ne fait pas la différence avec les stéroïdes « <span> </span> andaloïdes <span> </span> » utilisés de façon abusive par certains culturistes et pris sous forme de comprimés ou d'injections.)	
<b>OBJETION DU MÉDICAMENT</b>	
Cet médicament ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin.	
<b>BUT DU MÉDICAMENT</b>	
Votre médecin a prescrit cette crème pour traiter un trouble d'inflammation de la peau, par exemple l'eczéma, le psoriasis ou la dermatite.	
<b>MODE D'ACTION DU MÉDICAMENT</b>	
La crème CUTIVATE est utilisée pour atténuer l'inflammation et apaiser les démangeaisons associées à certains problèmes cutanés.	
<b>POINTS IMPORTANTS À NOTER AVANT L'EMPLOI DU MÉDICAMENT</b>	
Aviez-vous déjà eu à presser l'émulsion de flicasonone similaire parce que vous étiez allergique ou qu'il a entraîné des problèmes <span> </span> ? Dans l'affirmative, avisez-vous votre médecin ou pharmacien des cas où vous n'êtes pas sûr.	
NUTILISEZ PAS cette crème pour aucun autre problème cutané car elle pourrait l'empirer, surtout dans les cas de contact, d'infections cutanées (bouton de lèvres, herpès, impetigo, pimple, acné, varicelle, dermatomycose, muguet), de démangeaisons de l'anus ou des parties génitales, de coupure et de dermatite autour de la bouche.	
<b>UTILISATION DU MÉDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT</b>	
Si vous êtes enceinte ou allaitée, informez-en votre médecin. Celui-ci pourra décider de ne pas prescrire ce médicament ou cours des trois premiers mois de grossesse ou durant l'allaitement. Cependant, l'avis du médecin pourrait changer dans certaines circonstances.	
<b>MODE D'EMPLOI DU MÉDICAMENT</b>	
Utilisez la crème de la façon prescrite par votre médecin. Si vous avez des doutes quant à la quantité à utiliser ou à la fréquence d'application, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien.	
À moins que le médecin ne serve au traitement des mains, lavez-vous les mains après l'application de la crème.	
Vous ne devez pas utiliser plus à la quantité prescrite.	
La crème CUTIVATE ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans.	
La crème ne doit pas être utilisée sur une partie étendue du corps pendant une période prolongée. La crème ne doit pas être en contact avec les yeux.	

**APRÈS L'EMPOI DU MÉDICAMENT**
En cas de respiration sifflante ou d'oppression thoracique, de gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, de formation de bosses sous la peau, d'urticaire ou d'éruptions cutanées (peu ex. rouges), avertissez immédiatement votre médecin. N'utilisez plus ce produit, sans indication contraire du médecin. Il pourrait devoir d'interrompre le traitement.

Il est possible que vous éprouviez une sensation de brûlure ou des démangeaisons locales, mais qu'encore que trouble éphémère. Il est pas nécessaire de cesser d'utiliser la crème, mais vous devriez mentionner ces symptômes à votre médecin dès que possible.

L'emploi de cette crème pendant de longues périodes sur une région étendue peut entraîner l'amincissement de la peau ou l'apparition de stries sur la peau. Les vaisseaux sanguins à la surface de la peau peuvent devenir plus apparents. Une pilosité excessive ou la décoloration de la peau peuvent également être observées.

Si vous ne vous sentez pas bien ou présenter des symptômes que vous n'arrivez pas à expliquer, vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

<b>MARCHE À SUIVRE EN CAS DE SURDOSÉ</b>	
Il est important de respecter la posologie indiquée sur l'étiquette de votre médicament. L'emploi d'une quantité supérieure risque peu d'être dangereux, à moins de l'utiliser d'un jour ou deux. Dans ce cas, demandez conseil à votre médecin.	
<b>ENTRÉPOTAGE DU MÉDICAMENT</b>	
Gardez votre crème dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Ce médicament pourrait leur faire du mal.	
La crème CUTIVATE ne doit pas être congelée.	
<b>QUE FAIRE EN CAS D'INTERRUPTION DU TRAITEMENT</b>	
Ne cessez pas le traitement de mettre fin au traitement, ne gardez pas la crème inutilisée, sauf indication contraire du médecin.	

<b>INGRÉDIENTS DU MÉDICAMENT</b>	
La crème CUTIVATE contient du propionate de flicasonone à 0,05 <span> </span> %. <b>RAPPEL</b>	
<b>NOUVEZ PAS</b> <span> </span> : Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il pourrait être nocif, même si cette personne présente les mêmes symptômes que vous.	

#### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous avez des questions ou des doutes quant à votre médicament, veuillez vous renseigner auprès de votre médecin ou pharmacien.

Vous voudrez peut-être relire le présent feuillet ; NE LE JETEZ PAS avant d'avoir fini le traitement.

<b>Animaux</b>	<b>PHARMACOLOGIE</b>
L'éprouve de vaccination de McKenize a révélé que l'activité topique du propionate de flicasonone est deux fois plus grande que celle de la bétaméthasone.	
Bien que l'activité vasoconstrictrice relative n'implique pas nécessairement une efficacité thérapeutique similaire, une action anti-inflammatoire locale sans effets généraux a été démontrée par des études chez des animaux de laboratoire et confirmée par des études pharmacologiques cliniques chez l'homme.	

Les études sur l'activité anti-inflammatoire et inhibitrice de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS) effectuées chez l'homme ont démontré que les animaux ont démontré que le propionate de flicasonone présente un indice thérapeutique avantageux (200 fois plus grand que celui du dipronate de bétaméthasone).

Des études ont été menées chez les rongeurs pour quantifier et comparer l'activité anti-inflammatoire après l'administration topique de propionate de flicasonone ainsi que la capacité de production d'effets associés aux stéroïdes systémiques après l'administration topique ou encore par voie orale ou parentérale.

L'activité anti-inflammatoire topique a été mesurée chez le rat et la souris à l'aide de la réaction inflammatoire à l'application topique d'huile de croton sur l'oreille. Les résultats ont démontré que le propionate de flicasonone agit essentiellement aussi efficace que l'acétate de fluocinolone chez le rat et la souris.

Les réactions généralisées à l'application topique de propionate de flicasonone ont été évaluées par la mesure de l'involution du thymus et de la réduction de la production de corticostéroïde dans le sang. Les études ont été effectuées chez les rats et les souris ainsi que de l'atrophie surrénale chez le rat. Au cours de ces tests, le propionate de flicasonone s'est avéré de 100 à 100 fois moins puissant que l'acétate de fluocinolone chez le rat (indice thérapeutique 56 fois plus élevé) et 100 fois moins puissant que l'acétate de fluocinolone chez les souris (indice thérapeutique relatif de 91). Devez, chez les deux espèces, l'écart entre l'activité anti-inflammatoire topique et l'effet général observé après l'application topique était beaucoup plus grand que celui du propionate de flicasonone. La comparaison de l'action générale après l'administration topique et sous-cutanée de propionate de flicasonone a révélé que, chez le rat et particulièrement chez la souris, le propionate de flicasonone est plus puissant par voie sous-cutanée.

Chez le rat, on a comparé le propionate de flicasonone administré par voie sous-cutanée à l'alcool de bétaméthasone et à l'acétate de fluocinolone en se servant de l'involution du thymus, de l'atrophie surrénale et de l'inhibition de la formation de granules de carargeline pour évaluer l'action générale. Le propionate de flicasonone est devenu aussi puissant que l'alcool de bétaméthasone et de 13 à 30 fois moins puissant que l'acétate de fluocinolone.

Chez la souris, si l'on se fie à l'involution du thymus et à la suppression de l'axe HHS, le propionate de flicasonone administré par voie sous-cutanée était à peu près aussi puissant que l'alcool de bétaméthasone et environ 4 fois moins puissant que l'acétate de fluocinolone.

Après l'administration par voie orale chez le rat, le propionate de flicasonone a entraîné une certaine involution du thymus, l'atrophie surrénale et la suppression de l'axe HHS, mais était de 2 à 38 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone. Chez la souris, le propionate de flicasonone administré par voie orale était de 60 à 200 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone.

Le propionate de flicasonone a fait l'objet de tests visant à évaluer une vaste gamme d'effets hormonaux stéroïdes ou androïnnormaux. Pour assurer une exposition générale importante, le propionate de flicasonone a été administré par voie sous-cutanée aux rats et aux souris et s'est avéré dépourvu d'effets généraux sur l'axe HHS. Le propionate de flicasonone n'a eu aucun effet sur la production de flicasonone après l'application topique et sous-cutanée de propionate de flicasonone. La comparaison de l'action préventive chez les lapins surdes sensibilisés par les androgènes et à une certaine activité androïnnagénique et antistrogénique. Une labie active antiandrogénique, autre caractéristique des glucocorticoides puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de flicasonone manquant d'activité minéralocorticoïde, mais a causé une durée et une élévation de sodium et de potassium par voie urinaire importante.

**Pharmacocinétique**
Les données pharmacocinétiques sur le rat, le chien et l'homme indiquent une clairance élevée par rapport au lait sanguin hépatique. Par conséquent, le métabolisme de premier passage est important et la biodisponibilité orale est négligeable.

Des études examinant la distribution du propionate de flicasonone radio-marqué chez le rat démontrent que le médicament administré par voie orale est absorbé plus facilement que la voie biliaire au premier passage hépatique. Ainsi, seules des traces infimes de radioactivité passent dans la circulation générale.

La majeure partie d'une dose radio-marquée après l'administration intraveineuse (chez le rat et le chien) et par voie orale et sous-cutanée (chez la souris, le rat et le chien) est éliminée dans les selles, et les observations faites chez les animaux après l'introduction d'une canule dans le canal cholédoque indiquent que la principale voie d'élimination est la bile. L'élimination rénale est d'importance mineure, puisque l'élimination par voie urinaire représente moins de 5 % d'une dose parentérale. On ne constate aucune élimination du médicament dans l'urine biliaire chez le rat et le chien, mais on a retrouvé une quantité importante (jusqu'à 40 %) du composé inchangé dans les selles du chien après l'administration d'une dose de propionate de flicasonone par voie orale.

Ainsi, la faible biodisponibilité orale du propionate de flicasonone prévient en raison du métabolisme de premier passage important est aggravée par l'absorption incomplète par le tractus gastro-intestinal, en particulier chez le chien. La principale voie de métabolisation chez le rat, le chien et l'homme est l'hydrolyse du groupe carbonyle fluoré qui produit l'acétate fluoré correspondant. L'orsqu'il est administré par voie orale chez le rat (100 µg) ou la lapine (300 µg) gravides, une très faible fraction de la dose (<0,005 %) traverse le placenta.

Les études réalisées chez le rat après l'administration topique de crème ou de pommade de propionate de flicasonone radio-marqué environ 4 heures après l'application de la dose seulement est absorbée par la peau, et que la majeure partie de celle-ci est excrétée dans les selles. La majeure partie de la dose (73 %) est récupérée à la surface du site d'application. Le propionate de flicasonone stable et est pas métabolisé par les souris. Les données lorsqu'il est incrébé avec des homopérides de peau humaine in vivo ou lorsqu'il est appliqué sur la peau du rat.

**Homme**
Chez les sujets volontaires humains, le propionate de flicasonone était 9,5 fois plus puissant que l'acétate de fluocinolone et de puissance intermédiaire par rapport au 17-valeatère de bétaméthasone (moins puissant) et au 17-pionate de clobétasol (plus puissant).

Au cours d'une suppression de l'axe HHS n'a été observé chez les 45 sujets volontaires en santé qui ont appliqué d'imprégnations quotidiennes (entre 20 et 50 µg par jour) de pommade ou de crème de propionate de flicasonone de façon répétée avec ou sans pansement occlusif, et ce, malgré le fait que 15 des 45 volontaires ont appliqué la pommade de propionate de flicasonone à 0,05 % (concentration de pommade de 0,5 fois supérieure à celle qui est actuellement sur le marché). Les effets mineurs de l'application de la pommade de flicasonone ont été observés chez les volontaires.

Des études supplémentaires montrent que le propionate de flicasonone n'a aucun potentiel d'inhibition, de sensibilisation au contact, de phototoxicité ou de photallergénicité de contact, malgré la nature grave des schémas pharmacologiques employés. Le propionate de propionate de flicasonone (0,05 %) et la crème (0,005 % à 0,05 %) ont été appliquées en volumes de 0,1 mL, pendant un maximum de 20 jours dans le cadre de ces études spécialisées.

**Pharmacocinétique**
Les caractéristiques pharmacocinétiques après l'administration de flicasonone chez les volontaires humains sont similaires à celles des autres glucocorticoides, sauf que la biodisponibilité orale est extrêmement faible. Cette faible biodisponibilité orale, doublée d'une clairance plasmatique élevée et d'une bonne élimination des métabolites par voie biliaire, accrout les effets topiques par rapport aux effets généraux. Les études réalisées à l'aide de propionate de flicasonone radio-marqué ont mar-qué administré par voie orale à des sujets volontaires humains indiquent que la majeure partie de la dose (>90 %) est excrétée dans les selles, jusqu'à 75 % du médicament inchangé étant inchangé, selon la dose administrée. De 1 à 5 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites par voie urinaire.

Des doses intraveineuses uniques de 2 mg administrées à des sujets volontaires en santé ont révélé que la clairance du propionate de flicasonone était à peu près la même que le débi hépatique, la clairance rénale représentant moins de 1 %. Ces résultats indiquent que l'extraction hépatique est presque complète, et la biodisponibilité orale, presque nulle. La demi-vie d'incubation du plasma est d'environ 3 heures, et le volume de distribution, d'environ 260 L.

La faible pénétration du propionate de flicasonone, suggérée par les effets minimes sur l'axe HHS, a également été prouvée par les faibles concentrations plasmatiques après l'application cutanée. L'application de 12,5 g de crème de propionate de flicasonone à 0,05 % deux fois par jour pendant 21 jours sans occlusion chez des sujets volontaires de sexe masculin en santé s'est entraînée des concentrations plasmatiques minimes généralement inférieures au seuil de détection (0,05 ng/mL) au cours de l'étude. Des creux maximaux de 0,069 à 0,39 ng de propionate de flicasonone/ml, ont été observés après l'application de 50 g de crème de propionate de flicasonone à 0,05 % deux fois par jour occlusion pendant 5 jours.

L'application de 25 g de pommade de propionate de flicasonone à 0,005 % deux fois par jour sous occlusion pendant 5 jours chez des sujets volontaires de sexe masculin en santé s'est traduite par des creux maximaux de l'ordre de 0,22 à 0,77 ng/mL.

#### TOXICOLOGIE

Les études par voie cutanée menées chez le rat démontrent que seulement 5 % de la dose appliquée par voie cutanée est absorbée par la peau.

Cependant, l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée permet de caractériser pleinement la toxicité après une exposition générale maximale.

Les résultats des études de toxicité aiguë réalisées à l'aide de propionate de flicasonone administré par voie nasale, orale, sous-cutanée ou par voie intraveineuse révèlent une grande marge de sécurité par rapport à l'exposition prévue de l'homme après l'application cutanée de préparations en crème contenant 0,05 % de flicasonone. L'exposition générale après l'application cutanée de flicasonone à 0,05 % se rate de 45 µg/kg, en supposant une absorption percutanée chez l'homme d'environ 5 % une utilisation de 90 g de crème par jour chez une personne de 60 kg. Les valeurs de la dose létale moyenne approximative sont indiquées dans le tableau suivant.

Espèce	Voie	Dose létale moyenne approx. (mg/kg)
Souris	Orale	>1000
Rat	Orale	>1000
Souris	Sous-cutanée	>1
Rat	Sous-cutanée	>1000
Rat	Intraveineuse	>2
Rat	Nasale	>1,66
Chien	Nasale	>0,82

Les fortes doses de 1 g/kg par voie orale étaient bien tolérées par la souris et le rat. Les seuls changements (réversibles) observés étaient un ralentissement du taux de croissance et une déplétion corticale du thymus visible au microscope chez les animaux tous 3 jours après l'administration.

Des doses de 1 g/kg de propionate de flicasonone ont été administrées par voie sous-cutanée à des souris à des fins d'étude. L'état des animaux a été dénoté et ils ont perdu du poids progressivement et les effets observés étaient la déplétion du thymus et divers lésions associées à une immunité lymphocytaire affaibli. Des ulcères gastriques causés par les stéroïdes ont également été constatés. Ces changements observés sont à réaction précoce au traitement aux glucocorticoides. L'absence d'effets thyroïdiens réversibles chez les animaux ayant reçu une dose par voie sous-cutanée peut être attribuée à des différences de pharmacocinétique et au lessivage du stéroïde résorbable au point d'injection.

Les seuls changements observés après l'administration d'une dose de 2 mg/kg par voie intraveineuse chez le rat ont été un comportement légèrement contenu immédiatement après le traitement et une involution du thymus réversible.

#### Toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë ont été menées chez le rat adulte et juvénile pendant des périodes maximales de 35 jours et chez le beagle pendant des périodes maximales de 64 jours. Le propionate de flicasonone a été administré de la façon suivante:

Espèce	Voie	Doses*	Période d'administration de doses
Chien	Orale (gavage)	1 000 µg/kg/jour	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3 000 µg/kg/jour	7 jours
Rat	Sous-cutanée	160 µg/kg/jour	36 jours
Chien	Sous-cutanée	160 µg/kg/jour	36 jours
Rat	Nasale	60 µg/kg/jour	7 jours
		18,2 µg/kg/jour	14 jours
		475 µg/kg/jour	30 jours
Chien	Nasale	20 mg/ml/anima/jour	10 jours
		9 mg/ml/anima/jour	44 jours

Cé : administration de la dose maximale de propionate de flicasonone.

Les observations cliniques étaient similaires pour toutes les voies d'administration chez les deux espèces, sauf une réduction du gain de poids et une détérioration générale de l'état. Les études sur l'irritation chez le chien ont été effectuées au début et au lessivage du stéroïde résorbable au point d'injection. Les changements les plus graves ont été observés chez les animaux atteints d'un glucocorticoidé sous-cutané et cadraient avec les symptômes du syndrome de Cushing canin.

Des changements typés du surdosage de glucocorticoides ont été constatés dans les paramètres hématologiques et de chimie clinique. Des effets ont été observés sur les paramètres des globules rouges et une leucopénie caractéristique résultant d'une lymphopénie accompagnée d'une polyknucléose microcytaire. Le cortisol et la corticostérone endogènes étaient réduits chez le chien et le rat.

La pathologie microscopique concordait encore une fois avec l'administration d'un glucocorticoidé puissant, indiquant une atrophie thymique et surrénale, une déplétion lymphocytaire chez le rat et le chien ainsi qu'une formation de vacuoles cytogéniques dans le foie chez le chien. On n'a constaté aucun effet spécifique sur la maturation des rats juvéniles après l'administration par voie sous-cutanée.

L'application d'une formule en crème contenant du propionate de flicasonone à 0,05 % et en pommade contenant 0,05, 0,10 ou 0,20 % de propionate de flicasonone sur la peau écorchée du rat pendant un maximum de 35 jours n'a pas causé de dommages ou de lésions au point d'application. Les observations de la peau a été observé au point d'application. Les effets prévus des glucocorticoides, à savoir un gain de poids réduit et de légères modifications de l'hématologie et de la chimie clinique, ont été observés. Cependant, l'absorption de propionate de flicasonone était faible/pauc/aucune différence importante n'a été notée entre le traitement de flicasonone des animaux traités et celui des animaux témoins.

La pathologie microscopique concordait encore une fois avec l'administration d'un glucocorticoidé puissant, indiquant une atrophie thymique et surrénale, une déplétion lymphocytaire chez le rat et le chien ainsi qu'une formation de vacuoles cytogéniques dans le foie chez le chien. On n'a constaté aucun effet spécifique sur la maturation des rats juvéniles après l'administration par voie sous-cutanée.

L'application d'une formule en crème contenant du propionate de flicasonone à 0,05 % et en pommade contenant 0,05, 0,10 ou 0,20 % de propionate de flicasonone sur la peau écorchée du rat pendant un maximum de 35 jours n'a pas causé de dommages ou de lésions au point d'application. Les observations de la peau a été observé au point d'application. Les effets prévus des glucocorticoides, à savoir un gain de poids réduit et de légères modifications de l'hématologie et de la chimie clinique, ont été observés. Cependant, l'absorption de propionate de flicasonone était faible/pauc/aucune différence importante n'a été notée entre le traitement de corticostérone des animaux traités et celui des animaux témoins.

La pommade de propionate de flicasonne était bien tolérée après des applications quotidiennes sur la peau du rat à des niveaux de dose de 0,05, 0,10 et 0,20 % pip pendant 26 semaines. Un amincissement de la peau aux points d'application, attribuable à un amincissement léger ou modéré du collagène dermique, ainsi qu'une perte adipeuse ont été observés.

L'administration cutanée quotidienne de pommade de propionate de flicasonone à 0,8 % pip sous occlusion pendant un maximum de 6,5 heures par jour chez le beagle pendant 28 semaines a été effectuée avec une incidence accrue de lésions cutanées.

Un traitement unique à l'application de pommade de propionate de flicasonone sur le cuir chevelu des rats à des doses élevées. Cela pourrait être une conséquence de l'impressionpression locale. Ces souris présentant des apcités connues diffuses indommées ou importantes au niveau de dose élevée à la fin de l'étude ont été examinées par voie orale et des infections oculaires intermittentes pendant l'étude. La sensibilité accrue aux infections oculaires de ces chiens pourrait en partie être le résultat de l'immunosuppression reconru des corticostéroïdes.

#### Mutagénicité

Le propionate de flicasonone n'a provoqué aucune mutation génique des cellules microbiennes procaréotes, et on n'a observé aucun signe de toxicité ou d'activité de mutation génique des cellules eucaryotes de hamster chinois in vivo. Le composé n'a provoqué aucune mutation ponctuelle au cours de tests de fluctuation et il n'a montré aucune action génotoxique ou comutagénique des cellules de levure. Aucun effet chromosomique n'a été observé dans les cellules de lymphocytes humains cultivées in vitro, et le propionate de flicasonone ne s'est pas révélé clastogène au cours du test de micronucléy réalisé chez la souris lorsqu'il était administré en fortes doses par voie orale ou sous-cutanée. De plus, le composé n'a pas retardé la division des fibrocytes dans la moelle osseuse.

#### Reproduction et tératologie

Les études de toxicité sous-cutanée menées chez la souris et le rat à des doses de 150 et de 100 µg/kg/jour ont révélé une toxicité maternelle et fœtale caractéristique des proop glucocorticoides puissants, y compris une réduction du gain de poids de la mère, un retard de croissance de l'embryon et une incidence accrue de retard de l'ossification crânienne ainsi qu'une phocomélie et de forte palatine chez le rat et la souris. Respectivement, Chez le lapin, des doses de 30 µg/kg/jour et plus, par voie sous-cutanée empêchent de rendre la gestation à terme. Cela n'est pas surprenant, puisque les lapins ont une sensibilité particulière comme au traitement aux glucocorticoides.

Après l'administration de propionate de flicasonone par voie orale en dose maximale de 300 µg/kg chez la lapine, on n'a constaté aucun effet chez la mère ni aucune incidence accrue d'anomalies embryonnes, viciérales ou squelettiques chez le fœtus. Une très petite fraction (<0,005 %) de la dose a traversé le placenta après l'administration par voie orale chez le rat à une (100 µg/kg) et la lapine (300 µg/kg).

#### Contra-indications

Aucun effet néfaste ni traitement n'a été observé quant au pou à l'incidence de la néoplasie au cours d'une étude d'oncogénicité cutan