

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Mosaspray

Suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal

50 mcg/ vaporisation dosée (sous forme de furoate de mométasone)

Norme fabricant

Corticostéroïde

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, Quebec, Canada
J4B 7K8

Date de préparation :
15 juin, 2016

Numéro de contrôle : 193876

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET CONSERVATION	11
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ÉTUDES CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Mosaspray

Suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal

PARTE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Nasale	Suspension/ 50 mcg par vaporisation dosée	chlorure de benzalkonium (0,02 mg/vaporisation dosée), acide citrique monohydrate, carboxyméthylcellulose sodique, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, et citrate de sodium dihydrate.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mosaspray (suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal) est indiqué pour soulager les symptômes de la rhinite allergique saisonnière et ceux de la rhinite allergique apériodique chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

Pour de meilleurs résultats, il est recommandé d'utiliser ce produit de façon continue. Par conséquent, une utilisation régulière est essentielle puisqu'il est possible que les symptômes ne soient soulagés que 12 à 48 heures après le début du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

Mosaspray doit être utilisé avec prudence si on décide d'y avoir recours chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente, ainsi que chez des patients qui présentent une infection fongique ou bactérienne, une infection générale d'origine virale ou un herpès oculaire, et qui n'ont pas encore été traités pour cette infection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

Certains patients qui passent d'une corticothérapie par voie générale à un traitement avec Mosaspray, bien que soulagés de leurs symptômes nasaux, peuvent éprouver des symptômes de sevrage secondaires à l'interruption de la corticothérapie par voie générale (tels que douleurs musculaires et/ou articulaires, lassitude et dépression). On doit donc veiller à les encourager à poursuivre leur traitement avec Mosaspray. Par ailleurs, le changement de traitement peut également révéler une affection allergique, comme une conjonctivite allergique ou un eczéma, que la corticothérapie générale avait masquée.

Oreilles/nez/gorge

On ne doit pas utiliser Mosaspray en présence d'une infection localisée et non traitée de la muqueuse nasale.

En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont subi récemment une intervention chirurgicale ou un traumatisme au nez doivent éviter d'utiliser un corticostéroïde par voie nasale jusqu'à ce que leur plaie soit cicatrisée.

Aucun signe d'atrophie de la muqueuse nasale n'a été observé à la suite d'un traitement d'une durée de 12 mois avec la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal. Par ailleurs, on a observé que le furoate de mométasone avait tendance à rétablir le phénotype histologique normal de la muqueuse nasale. Comme dans le cas de tout traitement de longue durée, on doit prendre soin d'examiner périodiquement les patients qui utilisent Mosaspray durant plusieurs mois afin de dépister toute altération de la muqueuse nasale. Il peut être nécessaire de mettre fin au traitement avec Mosaspray ou d'amorcer un traitement approprié si l'on constate la présence d'une infection fongique localisée au nez ou au pharynx. L'interruption du traitement avec Mosaspray pourrait être indiquée en présence d'une irritation persistante de la muqueuse rhinopharyngienne.

On a rapporté quelques très rares cas de perforation de la cloison des fosses nasales chez des patients ayant fait usage de corticostéroïdes en aérosol pour administration nasale.

Système endocrinien/métabolisme

On n'a constaté aucun signe d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) à la suite d'un traitement de longue durée (12 mois) avec la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal. Néanmoins, on doit surveiller étroitement les patients qui ont suivi une corticothérapie de longue durée par voie générale et qui l'abandonnent pour la remplacer par un traitement avec Mosaspray. En effet, le retrait, chez ces patients, du corticostéroïde administré par voie générale peut entraîner une insuffisance surrénalienne durant un certain nombre de mois, jusqu'au rétablissement de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne. En présence des signes et des symptômes d'une insuffisance surrénalienne, on devra reprendre l'administration des corticostéroïdes par voie générale, prendre les mesures appropriées et envisager un autre mode de traitement.

Même si aucun cas lié à la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en

vaporisateur nasal n'a été signalé, il reste que certains stéroïdes intranasaux utilisés à de plus fortes doses que la dose recommandée, ou utilisés par des individus sensibles, peuvent causer des effets systémiques liés aux corticostéroïdes, comme l'hypercorticisme, la suppression de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) ou un ralentissement de la croissance chez les enfants ou les adolescents Les enfants doivent recevoir la plus petite dose qui permette une maîtrise adéquate des symptômes

Système immunitaire

On doit informer les patients qui sont traités avec des corticostéroïdes et qui sont susceptibles d'être immunodéprimés, des risques que comporte une exposition à certaines infections (comme la varicelle ou la rougeole) et de l'importance de consulter un médecin si une telle exposition se produit.

Troubles ophtalmiques

On a rapporté quelques très rares cas d'augmentation de la pression intraoculaire chez des patients ayant fait usage de corticostéroïdes en aérosol pour administration nasale.

Même si aucun cas de glaucome et/ou de cataracte lié à l'utilisation de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal n'a été signalé, il reste que l'utilisation d'autres corticostéroïdes intranasaux a mené à la déclaration de ces types de problèmes. Une surveillance étroite s'impose donc chez les patients qui remarquent un changement dans leur vision ou qui ont des antécédents de pression intraoculaire élevée, de glaucome et/ou de cataracte.

Populations particulières

Grossesse et allaitement

On ne dispose pas d'études pertinentes ou rigoureusement contrôlées chez la femme enceinte ou qui allaite.

Comme dans le cas de tout autre corticostéroïde pour inhalation nasale, on ne doit administrer Mosaspray à la femme enceinte, qui allaite, ou en âge de procréer, que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques qu'il pourrait comporter pour la mère, le fœtus ou le nourrisson. On doit surveiller étroitement l'apparition de tout signe d'insuffisance surrénalienne chez les nouveau-nés de mères qui ont suivi une corticothérapie durant la grossesse.

Enfants

On a observé une croissance normale chez les enfants ayant participé à une étude clinique contrôlée par placebo au cours de laquelle ils ont reçu la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal à raison d'une dose de 100 mcg par jour pendant un an.

Même si aucun cas lié à l'utilisation de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal n'a été observé, il reste qu'il a été démontré que d'autres corticostéroïdes intranasaux peuvent causer un arrêt de la croissance chez les enfants et les adolescents, surtout si la dose est plus élevée ou si le produit est utilisé pendant une longue période. Si un enfant ou un adolescent qui utilise des corticostéroïdes présente des symptômes d'arrêt de croissance, la possibilité d'une sensibilité particulière aux corticostéroïdes doit être envisagée.

Le risque que le vaporisateur nasal Mosaspray 50 mcg cause un arrêt de la croissance chez les patients sensibles ou lorsqu'une dose plus forte est administrée, ne peut être exclu.

EFFETS INDÉSIRABLES

Quoique rares, des réactions d'hypersensibilité immédiate (par ex., bronchospasme, dyspnée) peuvent se produire après l'administration de furoate de mométasone monohydraté par voie nasale. De très rares cas d'anaphylaxie et d'œdème angioneurotique ont également été signalés.

De très rares cas d'altération du goût et de l'odorat ont été signalés.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Rhinite allergique

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : Le tableau 1 montre la fréquence des effets indésirables associés à de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal provenant des données regroupées des études cliniques.

Tableau 1 Effets indésirables reliés au traitement survenus à une fréquence $\geq 1\%$ et plus souvent qu'avec le placebo

Effets indésirables	Mometasone* n=3210 n (%)	Placebo n=1671 n (%)
Céphalées	265 (8)	101 (6)
Épistaxis	267 (8)	89 (5)
Pharyngite	124 (4)	58 (3)

*50 mcg à 800 mcg de furoate de mométasone par jour

Les effets indésirables locaux reliés au traitement, soit céphalées, épistaxis (saignements francs, mucus teinté de sang et taches de sang), pharyngite et ulcération nasale, sont typiques d'un

traitement avec un corticostéroïde en vaporisateur nasal. On a aussi observé les effets indésirables suivants survenus à une fréquence égale ou inférieure à celle du placebo : sensation de brûlure nasale (2 % vs 3 %) et irritation nasale (2 % vs 2 %), respectivement.

En général, les épistaxis étaient légères et spontanément résolutives. Elles se sont produites à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo (5 %), mais à une fréquence égale ou inférieure à celle observée avec les corticostéroïdes pour voie nasale administrés comme témoins dans ces études (jusqu'à 15 %). La fréquence de tous les autres effets indésirables était comparable à celle observée avec le placebo.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

D'autres effets indésirables reliés au traitement ont été signalés dans les études cliniques chez les patients traités avec la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal, à une fréquence < 1 % et plus souvent qu'avec le placebo* :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : palpitation, tachycardie

Troubles oculaires : larmoiement, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision anormale

Troubles auditifs et labyrinthiques : otalgie, acouphène

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, constipation, diarrhée, gastrite, nausées, affection de la langue, affection des dents

Troubles généraux et au site d'administration : sécheresse buccale, aggravation de l'allergie, douleur thoracique, œdème, œdème du visage, fièvre, symptômes pseudogrippaux, soif, altération du goût

Infections et infestations : herpès labial non herpétique, infection, infection bactérienne

Investigations : élévation des enzymes hépatiques

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie

Troubles du système nerveux : tremblements, vertiges, migraine

Troubles psychiatriques : dépression, paronirrie, somnolence

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie, bronchite, dyspnée, laryngite, ulcération de la cloison des fosses nasales, sinusite, respiration sifflante

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, dermatite, éruption érythémateuse

Troubles vasculaires : hypertension

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de la période qui a suivi la commercialisation de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal : anaphylaxie et œdème angioneurotique, altération de l'odorat et perforation de la cloison des fosses nasales. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

* Effets rapportés par plus d'un patient

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal et de la loratadine n'a eu aucun effet apparent sur les concentrations plasmatiques de la loratadine ou de son principal métabolite. Dans ces études, on n'a pas réussi à quantifier les concentrations plasmatiques du furoate de mométasone malgré l'utilisation d'une méthode de dosage ayant un seuil de détection de 50 pg/mL. Ce traitement d'association a été bien toléré.

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ : Des études ont démontré que, chez toutes les espèces étudiées, le furoate de mométasone est surtout métabolisé dans le foie où il subit une dégradation importante formant de nombreux métabolites. Des études *in vitro* ont confirmé le rôle de premier plan joué par le CYP3A4 dans la biotransformation de ce composé.

L'administration conjointe du furoate de mométasone et du kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du furoate de mométasone.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes, contrairement à ceux des décongestionnants, ne se font pas sentir immédiatement. Comme les effets thérapeutiques de suspension aqueuse de Mosaspray dépendent de la régularité de son emploi, il est important de recommander au patient de prendre son médicament à intervalles réguliers et non quand il ressent le besoin d'être soulagé, comme c'est le cas avec les autres vaporisateurs pour voie nasale.

En présence de sécrétions muqueuses abondantes ou d'œdème de la muqueuse nasale, il est possible que le médicament atteigne difficilement le lieu d'action. Dans de tels cas, on conseille l'usage préalable d'un vasoconstricteur nasal durant 2 ou 3 jours, avant d'amorcer le traitement par Mosaspray.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite allergique apériodique :
Adultes (y compris les personnes âgées) et enfants âgés de 12 ans ou plus : La dose habituellement recommandée est de deux vaporisations (50 mcg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose totale de 200 mcg). Une fois les symptômes maîtrisés, une vaporisation dans chaque narine une fois par jour (dose totale de 100 mcg) peut se révéler efficace comme traitement d'entretien.

Si l'on ne parvient pas à maîtriser suffisamment les symptômes, on peut augmenter la posologie jusqu'à quatre vaporisations dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 400 mcg). On recommande de réduire la dose une fois les symptômes maîtrisés.

Le médicament peut commencer à agir de façon marquée sur le plan clinique 12 heures seulement après l'administration de la première dose.

Administration

Chaque vaporisation libère environ 100 mg d'une suspension de furoate de mométasone renfermant l'équivalent de 50 mcg de furoate de mométasone sous forme de furoate de mométasone monohydraté. Avant l'administration de Mosaspray, il faut amorcer la pompe en appuyant à 10 reprises (pour obtenir une vaporisation uniforme). Si la pompe du vaporisateur n'a pas été utilisée depuis 14 jours ou plus, il faut la réamorcer en appuyant à deux reprises, jusqu'à l'obtention d'une vaporisation uniforme, avant de l'utiliser.

BIEN AGITER LE VAPORISATEUR AVANT CHAQUE UTILISATION.

On doit indiquer au patient la bonne méthode d'utilisation du vaporisateur, laquelle consiste à se moucher, puis à insérer l'embout du vaporisateur délicatement dans une narine en bouchant l'autre, et à activer la pompe tout en inspirant par le nez en prenant soin de garder la bouche fermée.

SURDOSAGE

Étant donné que la biodisponibilité générale est ($\leq 0,1\%$), (en utilisant une technique de dosage sensible avec un seuil de détection minimal de 0,25 pg/mL) après l'administration de furoate de mométasone avec la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal, il est fort peu probable qu'un surdosage nécessite la mise en œuvre de mesures autres qu'une simple observation suivie de la reprise du traitement selon la posologie prescrite.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le furoate de mométasone est un glucocorticostéroïde topique doté de propriétés anti-inflammatoires locales dont l'action systémique est minime quand il est pris selon les doses recommandées.

Pharmacodynamie

À l'issue de deux études cliniques portant sur des tests de provocation nasale, on a démontré les propriétés anti-inflammatoires de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal, tant dans la réaction allergique immédiate que dans la réaction allergique retardée. Ces propriétés ont été démontrées par la diminution (par rapport au placebo) de l'activité histaminique et éosinophile, de même que par une diminution (par rapport aux valeurs initiales) des taux d'éosinophiles, de neutrophiles et de protéines d'adhésion des cellules épithéliales. On ne connaît pas la portée de ces résultats sur le plan clinique.

Les résultats de deux études de phase I réalisées dans le but d'évaluer le profil de tolérance de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal et l'exposition générale à ce médicament chez des enfants âgés de 3 à 12 ans ont permis de conclure que la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal n'entraînait aucune exposition générale significative sur le plan clinique et qu'il était bien toléré. Dans le cadre d'une troisième étude de phase I réalisée chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, on a observé, à court terme, un taux de croissance normal de la partie inférieure de la jambe.

Les résultats des études de phase II et de phase III n'ont révélé aucun signe d'inhibition de l'axe HHS (hypothalamo-hypophysio-surrénalien) à la suite d'un traitement avec la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal et ont permis de démontrer que ce médicament peut soulager les symptômes d'allergies chez les enfants âgés de 3 à 12 ans atteints de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique.

Pharmacocinétique

Absorption :

Administré sous forme de suspension aqueuse en vaporisateur nasal, le furoate de mométasone a une biodisponibilité générale < 1 % dans le plasma, en utilisant une technique de dosage sensible avec un seuil de détection minimal de 0,25 pg/mL. La suspension de furoate de mométasone est très peu absorbée dans les voies digestives, et la petite quantité de médicament qui pourrait être avalée et absorbée subit un important métabolisme de premier passage hépatique avant d'être excrétée dans l'urine et la bile.

Distribution :

La liaison aux protéines constatée *in vitro* pour le furoate de mométasone est de 98 % à 99 % aux concentrations comprises entre 5 et 500 ng/mL.

Métabolisme :

Des études ont démontré que toute portion d'une dose de furoate de mométasone avalée et absorbée subit une biotransformation importante formant de nombreux métabolites. Aucun des métabolites principaux n'est décelable dans le plasma. Après incubation *in vitro*, l'un des métabolites mineurs produit est le furoate de 6-β-hydroxy-mométasone. Dans les microsomes hépatiques humains, la formation du métabolite est régie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

Élimination :

Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination plasmatique effective du furoate de mométasone est de 5,8 heures. Toute dose de médicament absorbée est excrétée sous forme de métabolites, principalement dans la bile et, dans une moindre mesure, dans l'urine.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Mosaspray doit être conservé à une température se situant entre 2 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT***Formes posologiques***

Mosaspray se présente sous la forme d'une suspension aqueuse pour administration nasale, dans un vaporisateur-doseur dont la pompe est actionnée à la main et qui contient une quantité suffisante de solution pour 140 vaporisations. Chaque vaporisation libère environ 100 mg d'une suspension de furoate de mométasone renfermant l'équivalent de 50 mcg de furoate de mométasone sous forme de furoate de mométasone monohydraté.

Composition

Chaque vaporisation libère environ 100 mg d'une suspension de furoate de mométasone renfermant l'équivalent de 50 mcg de furoate de mométasone sous forme de furoate de mométasone monohydraté.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : chlorure de benzalkonium (0,02 mg/vaporisation dosée), acide citrique monohydrate, carboxyméthylcellulose sodique, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, and citrate de sodium dihydrate.

Conditionnement

Mosaspray est offert en emballage simple (1 bouteille).

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

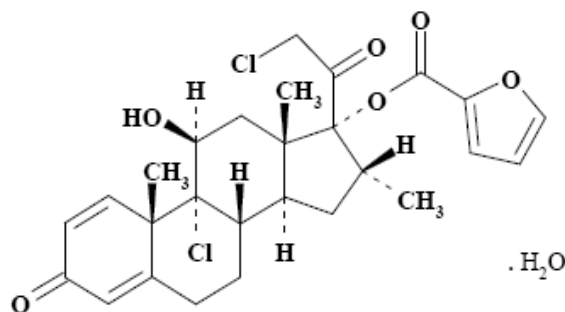
Dénomination appropriée : furoate de mométasone monohydraté

Dénomination chimique : monohydrate du 2-furoate de 9,21-dichloro-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3,20-dioxopregna-1,4-dièn-17-yle

Formule moléculaire : $C_{27}H_{30}Cl_2O_6 \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 539.45 g/mol

Formule développée :



Description : Forme physique: Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : Le furoate de mométasone monohydraté est pratiquement insoluble dans l'eau (0,95 mcg/mL). Il est légèrement soluble (1 à 10 mg/mL) dans l'alcool méthylique, l'alcool éthylique et l'alcool isopropylique. Il est soluble (33,3 à 100 mg/mL) dans l'acétone et le chloroforme, et franchement soluble (> 100 mg/mL) dans le tétrahydrofuranne.

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude d'efficacité clinique a été menée pour illustrer l'équivalence thérapeutique de Mosaspray (furoate de mométasone monohydraté) 50 mcg/dosée de suspension aqueuse en vaporisateur nasal (Sandoz Canada Inc.) avec NASONEX^{MD} (furoate de mométasone monohydraté) en vaporisateur nasal 50 mcg (Merck & Co. Inc.) chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS). De plus, l'efficacité et l'innocuité de Mosaspray et de Nasonex^{MD} ont été comparées à un vaporisateur nasal placebo. Il s'agissait d'une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo et à groupes parallèles. Mille cent trois (1103) patients admissibles atteints de RAS qui respectaient les critères d'admissibilité se sont inscrits à une période d'introduction par placebo de 7 jours. Après la période d'introduction, 795 patients ont été répartis de façon aléatoire à l'un des trois groupes de traitement (Mosaspray 200 mcg (médicament à l'étude); Nasonex^{MD} 200 mcg (témoin) et vaporisateur nasal placebo). Ils ont pris le traitement une fois par jour pendant 14 jours. Après la répartition aléatoire, 763 patients ont été validés pour l'analyse de l'équivalence clinique et 784 patients ont été validés pour l'analyse de l'efficacité clinique. Le profil de la concentration du médicament par rapport au temps et les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été évalués dans cette étude.

Les principales analyses, qui ont servi à déterminer l'équivalence clinique des traitements à l'étude et témoins, ainsi que la supériorité de chaque traitement actif par rapport au placebo, reposaient sur la variation moyenne du score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr) de congestion nasale, d'écoulements nasaux, d'éternuements et de démangeaisons nasales de chaque traitement par rapport à la référence, score calculé à partir des scores des symptômes constatés pendant la période de traitement de 14 jours.

Principal indicateur d'efficacité : variation moyenne au STSNr à partir de la référence			
Équivalence : patients par protocole			
	Médicament à l'étude*	Témoin ⁺	
N	306	307	
STSNr de référence, moyenne (écart-type)	9,397 (1,519)	9,270 (1,492)	
STSNr après la répartition aléatoire, moyenne (écart-type)	7,416 (2,518)	7,454 (2,440)	
Variation au STSNr à partir de la référence, moyenne (écart-type)	1,981 (2,335)	1,817 (2,258)	
Variation minimale et maximale moyenne à partir de la référence	-3,730 à 9,926	-3,529 à 8,265	
Variation à partir de la référence, moyenne	1,392	1,440	
		IC à 90 % Évaluation à la valeur de référence moyenne	
Ratio médicament à l'étude/témoin Moyennes des moindres carrés	106,644	91,860	123,997
		IC à 90 % Évaluation à la valeur de référence médiane	
Ratio médicament à l'étude/témoin Moyennes des moindres carrés	106,644	91,796	124,193
Supériorité : nombre de patients à traiter			
	Médicament à l'étude	Témoin	Placebo
N	314	314	156
STSNr de référence, moyenne (écart-type)	9,392 (1,516)	9,273 (1,512)	9,362 (1,579)
N	311	311	153
STSNr après la répartition aléatoire, moyenne (écart-type)	7,388 (2,532)	7,486 (2,445)	8,305 (2,147)
Variation au STSNr à partir de la référence, moyenne (écart-type)	2,008 (2,356)	1,794 (2,257)	1,034 (1,894)
Variation minimale et maximale moyenne à partir de la référence	-3,730 à 9,926	-3,529 à 8,265	-4,033 à 6,963
Variation à partir de la référence, moyenne	1,392	1,439	0,778
	valeur p		
Médicament à l'étude* c. placebo	< 0,0001		
Témoin ⁺ c. placebo	0,0001		

* Mosaspray (furoate de mométasone monohydraté) 50 mcg/dosée de suspension aqueuse en vaporisateur nasal (Sandoz Canada Inc.)

+ NASONEX^{MD} (furoate de mométasone monohydraté) en vaporisateur nasal 50 mcg (Merck & Co. Inc.) a été achetés aux USA

Étude croisée à répartition aléatoire, à dose unique, à double traitement et à double période sur la biodisponibilité relative de Mosaspray (furoate de mométasone monohydraté) 50 mcg/dosée de suspension aqueuse en vaporisateur nasal (Sandoz Canada Inc.) avec NASONEX^{MD} (furoate de mométasone monohydraté) en vaporisateur nasal (Merck & Co. Inc.) a été menée chez 71 sujets en santé de sexe masculin et féminin âgés de 18 à 54 ans et à jeun.

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Mométasone 200 mcg (2 x 50 mcg (2 vaporisation dans chaque narine)) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai *	Référence +	% Rapport de moyennes géométriques (des moindres carrés)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T [‡] (pg*h/mL)	81,16 90,21 (46,77)	74,25 82,19 (43,91)	109,3	103,2 – 115,8
ASC _I (pg*h/mL)	102,41 116,38 (43,36)	95,46 104,31 (46,21)	107,3	100,2 – 114,8
C _{max} (pg/mL)	7,22 7,98 (46,35)	6,01 6,68 (48,39)	120,2	112,3 – 128,6
T _{max} [§] (h)	1,42 (31,02)	1,50 (31,23)		
T _{1/2} [§] (h)	27,48 (52,08)	29,05 (51,26)		

* Mosaspray (furoate de mométasone monohydraté) 50 mcg/dosée de suspension aqueuse en vaporisateur nasal (Sandoz Canada Inc.)
 + NASONEX[®] (furoate de mométasone monohydraté) vaporisateur nasal 50 mcg, (Merck & Co., Inc.) a été achetés aux USA
 § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

Traitement de la rhinite allergique

Rhinite allergique saisonnière chez les adolescents et les adultes

L'innocuité et l'efficacité de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal ont été évaluées dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière chez des patients âgés de 12 ans et plus, et ce, dans le cadre de six études cliniques. En tout, ces études comptaient 2544 patients, parmi lesquels 718 ont été répartis au hasard pour recevoir le traitement avec la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal à raison de 200 mcg une fois par jour.

Le tableau 2 présente les résultats de trois études cliniques de phase III (d'une durée de 14 ou de 28 jours) auxquelles ont participé un total de 788 patients, qui ont reçu la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal ou un placebo pour fin d'évaluation de l'efficacité. Dans l'étude I92-200, le paramètre d'efficacité principal était la variation, par rapport aux valeurs de départ, de l'indice total des symptômes nasaux (ITSN) évalué par les médecins après une semaine de traitement. Dans les études C93-013 et I94-001, le paramètre

d'efficacité principal était la variation, par rapport aux valeurs de départ, de l'ITSN évalué par les patients au cours des jours 1 à 15.

Tableau 2 – Effet de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'études de phase III, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo

	Suspension Aqueuse de Furoate de Mométasone monohydraté en vaporisateur Nasal à 100 mcg 1 f.p.j		Suspension Aqueuse de Furoate de Mométasone monohydraté en vaporisateur Nasal à 200 mcg 1 f.p.j		Placebo	
	N	Moyenne	N	Moyenne	N	Moyenne
Étude I92-200						
ITSN ¹ – Valeurs initiales	122	8,1	122	8,1	110	8,0
ITSN ¹ – Variation par rapport aux valeurs initiales au jour 8 (%) ³	120	-4,3* (-53%)	120	-4,7* (-59%)	106	-2,6 (-34%)
Étude C93-013						
ITSN ² – Valeurs initiales			111	7,6	116	7,6
ITSN ² – Variation par rapport aux valeurs initiales au cours des jours 1 à 15 (%) ³			111	-2,3* (-25%)	116	-1,5 (-17%)
Étude I94-001						
ITSN ² – Valeurs initiales			104	7,4	103	7,3
ITSN ² – Variation par rapport aux valeurs initiales au cours des jours 1 à 15 (%) ³			104	-2,8* (-35%)	103	-0,9 (-10%)

* p < 0,01 vs placebo.

¹ Indice total des symptômes nasaux (ITSN) évalué par les médecins. Total des symptômes nasaux individuels regroupés (rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuements). Les symptômes ont été classés selon le système de notation suivant : 0 = absence, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = grave.

² Indice total des symptômes nasaux (ITSN) évalué par les patients. Total des symptômes nasaux individuels regroupés (rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuements). Les symptômes ont été classés selon le système de notation suivant : 0 = absence, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = grave.

³ La variation en pourcentage correspond à la différence entre l'indice moyen à la fin du traitement et l'indice moyen au début du traitement, divisée par l'indice moyen au début du traitement, multipliée par 100.

Rhinite allergique apériodique chez les adolescents et les adultes

L'innocuité et l'efficacité de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal dans le traitement de la rhinite allergique apériodique chez des patients âgés de 12 ans et plus ont été examinées dans le cadre de trois études cliniques de phase III d'une durée de 12 semaines regroupant 875 patients ayant reçu la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal ou un placebo pour fin d'évaluation de l'efficacité. Le paramètre d'efficacité principal était la variation, par rapport aux valeurs de départ, de l'ITSN évalué par les patients au cours des jours 1 à 15. Les résultats de ces études sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 – Résultats obtenus pour l'indice total des symptômes nasaux¹ (ITSN) évalué par les patients dans le cadre d'études menées auprès de patients atteints de rhinite allergique apériodique

	Suspension Aqueuse de Furoate de Mométasone monohydraté en vaporisateur Nasal à 200 mcg 1 f.p.j		Placebo	
	N	Moyenne	N	Moyenne
Étude C92-280				
Valeurs initiales	160	6,6	160	6,9
Variation par rapport aux valeurs initiales au cours des jours 1 à 15 (%) ²	160	-1,5* (-21%)	158	-1,0 (-13%)
Étude I92-293				
Valeurs initiales	129	6,3	124	6,2
Variation par rapport aux valeurs initiales au cours des jours 1 à 15 (%) ²	127	-1,7* (-25%)	121	-1,2 (-15%)
Étude I94-079				
Valeurs initiales	154	6,1	148	6,0
Variation par rapport aux valeurs initiales au cours des jours 1 à 15 (%) ²	154	-2,2** (-37%)	148	-1,3 (-22%)

* p = 0,01 vs placebo; ** p < 0,01 vs placebo.

¹ Total des symptômes nasaux individuels regroupés (rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuements). Les symptômes ont été classés selon le système de notation suivant : 0 = absence, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = grave.

² La variation en pourcentage correspond à la différence entre l'indice moyen à la fin du traitement et l'indice moyen au début du traitement, divisée par l'indice moyen au début du traitement, multipliée par 100.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données chez l'animal

Pharmacodynamie

Dans les cultures cellulaires, le furoate de mométasone a inhibé la synthèse ou la libération des cytokines IL-1 et IL-6 et TNF α dans une proportion au moins dix fois supérieure à l'inhibition réalisée par d'autres stéroïdes, y compris par le dipropionate de béclo méthasone, la bétaméthasone, l'hydrocortisone et la dexaméthasone. Le furoate de mométasone (CI₅₀ = 0,12 nM) s'est révélé également au moins six fois plus puissant que le dipropionate de béclo méthasone et que la bétaméthasone pour inhiber la synthèse de l'IL-5.

Lors d'une expérience chez l'animal, on a constaté que le médicament diminuait de façon marquée l'accumulation des éosinophiles au siège d'une réaction allergique. Ainsi, chez une souche de souris allergique présentant une réaction allergique déclenchée par les IgE, l'inhalation de furoate de mométasone, à des doses aussi faibles que 13 mcg/kg, a inhibé l'infiltration éosinophile, comme on a pu le constater dans le liquide de lavage

bronchoalvéolaire, les bronches et les bronchioles. Par ailleurs, le furoate de mométasone a aussi diminué la lymphocytose et les taux de l'ARNm servant à la synthèse des cytokines pro-allergiques IL-4 et IL-5.

Le furoate de mométasone est dépourvu d'effets androgéniques, antiandrogènes, oestrogéniques et antioestrogéniques. Cependant, comme dans le cas d'autres glucocorticoïdes, on a constaté dans les modèles expérimentaux animaux que l'administration par voie orale de fortes doses (56 mg/kg/jour et 280 mg/kg/jour) exerçait une certaine action anti-utérinaire et retardait l'ouverture du vagin. On n'a pas observé d'action minéralocorticoïde du furoate de mométasone dans les études de pharmacodynamie générales. Le furoate de mométasone n'a pas eu d'effets prononcés sur le système nerveux autonome ou central. Il n'a produit aucun effet cliniquement important sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et l'ECG. Le furoate de mométasone n'a pas modifié la sécrétion d'acide gastrique, de pepsine ou de bile. Seule l'administration sous-cutanée de très fortes doses de furoate de mométasone s'est accompagnée d'une augmentation du volume des urines et de l'excrétion potassique. On n'a relevé aucun effet sur les principaux paramètres de la fonction respiratoire. L'ensemble de ces résultats indique que l'administration du furoate de mométasone n'est associée à aucune réaction indésirable particulière ou touchant plus globalement un appareil ou une fonction.

Pharmacocinétique

À la suite de l'administration nasale de la suspension de furoate de mométasone, les concentrations plasmatiques de médicament étaient soit très faibles, proportionnelles à la dose et indépendantes du sexe, soit trop infimes pour être décelées. L'administration par voie nasale du médicament radiomarqué a donné des résultats semblables en ce qui a trait à la récupération de la dose totale de radioactivité.

Par rapport à l'ASC obtenue à la suite de l'administration du médicament par voie IV, la biodisponibilité absolue du furoate de mométasone après son inhalation nasale était inférieure à 1 % chez le rat et chez le chien; après son administration par voie orale (suspension), elle se situait à 1,4 % chez le rat et à 1,7 % chez la souris. Chez le chien, on n'est pas parvenu, en général, à quantifier le furoate de mométasone dans le plasma à la suite de son administration par voie orale sous forme de suspension. La pharmacocinétique du furoate de mométasone décrite chez la souris et le rat et, plus particulièrement, chez le chien suit de près celle observée chez l'humain.

Données chez l'humain

Pharmacologie

Le furoate de mométasone inhibe de façon marquée la libération des leucotriènes par les leucocytes chez les patients allergiques. Il inhibe également la sécrétion des cytokines IL-4 et IL-5 par les lymphocytes T-CD4⁺ de type Th₂.

À l'issue de deux essais cliniques portant sur des tests de provocation nasale, on a démontré les propriétés anti-inflammatoires de la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté

en vaporisateur nasal, tant dans la réaction allergique immédiate que dans la réaction allergique retardée. On a objectivé ces propriétés par des baisses (par rapport au placebo) de l'activité histaminique et éosinophile, de même que par une diminution (par rapport aux chiffres préthérapeutiques) des taux d'éosinophiles, de neutrophiles et de protéines d'adhésion des cellules épithéliales. On ne connaît pas la portée clinique de ces résultats.

Chez des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière, la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal a procuré un soulagement clinique marqué des symptômes 12 heures seulement après l'administration de la première dose.

Chez les enfants, le dosage du furoate de mométasone plasmatique à la suite de l'administration par voie nasale de suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal dans le cadre d'un essai clinique de phase III et de deux essais cliniques de phase I portant sur l'administration de doses multiples est venu confirmer l'absence de ce médicament dans le plasma.

Pharmacocinétique

Administré sous forme de suspension aqueuse en vaporisateur nasal, le furoate de mométasone a une biodisponibilité générale < 1 % dans le plasma, en utilisant une technique de dosage sensible avec un seuil de détection minimal de 0,25 pg/mL. La suspension de furoate de mométasone est très peu absorbée dans les voies digestives. Par ailleurs, la petite quantité de médicament qui pourrait être avalée et absorbée subit un important métabolisme de premier passage hépatique avant d'être excrétée dans l'urine et la bile.

TOXICOLOGIE

Une série d'études visant à maximiser l'exposition au furoate de mométasone n'a mis en évidence aucun résultat unique ou particulier avec les diverses voies d'administration et formes posologiques utilisées. Les observations faites dans le cadre des études de toxicité aiguë (avec une dose unique) et subaiguë (avec des doses multiples) et sur la reproduction étaient tout à fait caractéristiques des agents de la classe des glucocorticoïdes, et les effets pharmacologiques de la substance obéissaient aux relations dose-effet et dose-durée de l'effet typiquement observées avec les glucocorticoïdes. Les études sur la reproduction (segments I et III) ont mis en évidence des parturitions prolongées et difficiles qui pourraient être liées aux effets progestatifs du furoate de mométasone. Ces études ont aussi fait ressortir les effets propres à la classe des glucocorticoïdes, comme une diminution du gain pondéral chez la mère, du poids des fœtus et de la viabilité de la progéniture, ainsi que la présence de malformations typiques et d'anomalies squelettiques (retard de l'ossification).

À la lumière des résultats des diverses études du pouvoir mutagène et de deux études du pouvoir cancérogène, l'une effectuée chez le rat et l'autre chez la souris, on ne s'attend pas à ce que le

furoate de mométasone pose un risque génétique ou augmente le risque de cancer chez les patients exposés au médicament dans un cadre clinique. Plus précisément, dans les études du pouvoir cancérigène, on n'a observé aucune relation dose-effet statistiquement significative pour les différents types de tumeurs étudiés, tant chez le rat que chez la souris. Dans l'étude chez la souris, on a observé une hausse apparente des tumeurs mésoenchymateuses de la vessie et des vésicules séminales, mais comme il s'agit d'un type de tumeur spécifique à l'espèce et à la souche qui n'a pas d'équivalent chez l'humain, on a considéré qu'elle était sans incidence sur l'évaluation du risque chez l'humain. Dans les groupes recevant les doses moyenne ou forte (soit 1,0 et 2,0 mcg/L, respectivement), on a constaté une hausse apparente du taux d'hyperplasie des cellules pancréatiques ainsi qu'une hausse des cellules néoplasiques des îlots de Langerhans chez les rats mâles recevant la dose élevée; on a attribué ce phénomène aux effets métaboliques bien établis des glucocorticoïdes administrés sur de longues périodes (augmentation de la glycémie, insulino-résistance, ou les deux). D'autres stéroïdes causent une hausse de la fréquence des tumeurs des cellules des îlots de Langerhans et il s'agit d'un phénomène non génotoxique survenant chez une espèce dotée d'une sensibilité endocrinologique toute particulière.

Toxicité aiguë

On a effectué deux études de toxicité aiguë par inhalation chez la souris et chez le rat (supposant une exposition de tout le corps durant 4 heures à de la poudre de furoate de mométasone pure micronisée). Dans la première étude, on a estimé que la dose moyenne absorbée était de 582 mg/kg chez la souris et de 394 mg/kg chez le rat en supposant un dépôt de 100 % de la substance. On n'a observé de signe clinique chez aucune des deux espèces durant la période de postobservation de 36 jours. Cependant, les animaux des deux espèces avaient un poids inférieur à celui relevé avant l'étude. Dans la seconde étude, effectuée uniquement chez le rat, les animaux ont subi une exposition de tout le corps pendant 4 heures à de la poudre de furoate de mométasone micronisée à raison de 0,68 mg/L. On a observé une perte pondérale au cours de la période de 3 semaines de postobservation; les principaux signes cliniques ont été des râles, des saignements ano-génitaux, des selles molles et une émaciation. Les autopsies ont révélé une décoloration des poumons chez plusieurs rats, des rates de petite taille et une dyschromie brune.

Toxicité subaiguë

Le pouvoir irritant sur la muqueuse nasale de la suspension aqueuse de furoate de mométasone pour inhalation nasale a été évalué chez des chiens de race Beagle qui ont reçu des doses quotidiennes allant jusqu'à 4,0 mg/chien pendant trois jours, une semaine et un mois. Les suspensions aqueuses pour voie nasale n'ont pas causé d'irritation de la muqueuse nasale; on n'a observé aucune altération liée au médicament après un mois d'administration.

Les études de toxicité menées chez le rat et chez le chien durant des périodes de 6 mois ont montré que la suspension aqueuse de furoate de mométasone pour inhalation nasale était bien tolérée. Dans ces études, les rats ont reçu des doses allant jusqu'à 0,600 mg/kg (0,18 mg/jour; soit 70 fois la dose proposée pour l'humain); les chiens ont reçu des doses allant jusqu'à 0,15 mg/kg (2,0 mg/jour; soit 35 fois la dose proposée chez l'humain). Les rats traités par 0,6 mg/kg

ont présenté une alopecie localisée au dos durant les 5 dernières semaines, phénomène correspondant à une hypotrichose. Chez le rat, on a établi la dose sans effet pour les effets pharmacologiques à 0,050 mg/kg en fonction de gains pondéraux faibles avec l'administration des fortes doses. Chez les chiens traités avec 0,15 mg/kg, on a retrouvé un taux d'éosinophiles inférieur aux chiffres préthérapeutiques et aux chiffres des témoins après 4, 13 et 26 semaines de traitement. Par ailleurs, la réponse à l'ACTH dans les groupes ayant reçu 0,045 et 0,15 mg/kg était inférieure aux valeurs témoins. Les différences observées étaient proportionnelles à la dose et imputables au furoate de mométasone. On n'a relevé aucun signe d'irritation nasale dans les études chez le rat et chez le chien, quelle que soit la dose administrée. Dans ces deux études, on n'a pas identifié d'organe cible sur lequel s'exerceraient les effets toxiques du médicament.

La suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal a été bien tolérée à la suite de son administration nasale à des chiens durant 1 an à des doses allant jusqu'à 2,0 mg/jour. Dans le groupe ayant reçu 2,0 mg/jour, on a remarqué une fréquence plus élevée d'alopecie, des diminutions minimales des taux de lymphocytes et d'éosinophiles, une baisse du taux de cortisol avant et après l'épreuve à l'ACTH, une diminution du poids des surrénales, des surrénales atrophiées ou de petite taille, une atrophie de l'épiderme, une atrophie minimale du tissu lymphoïde de la rate, un léger amaigrissement en foyer de l'épithélium des cornets et une rétention luminale du mucus. Chez les chiens traités avec des doses égales ou supérieures à 0,2 mg/jour, on a observé une augmentation proportionnelle à la dose du taux d'amas lymphoïdes plus petits ou absents. À l'exception d'une légère augmentation de la rétention luminale du mucus dans le groupe recevant la plus forte dose de 2,0 mg/jour, on n'a pas noté d'irritation ou d'inflammation des cornets causée par le furoate de mométasone. On a donc conclu que les changements observés dans les amas lymphoïdes constituaient une réponse localisée et dépourvue de signification toxicologique à l'application du corticostéroïde.

Pouvoir mutagène

On n'a pas observé d'effet mutagène du furoate de mométasone à la suite d'une épreuve sur des cellules de lymphome de souris ni de l'épreuve de mutagenèse sur *Salmonella* pratiquée avec des microsomes de mammifère. Par ailleurs, les résultats des épreuves suivantes ont tous été négatifs : test du micronoyau sur des érythrocytes de moelle osseuse de souris; analyse du potentiel clastogène sur des cellules de moelle osseuse de rat; recherche de synthèse d'ADN atypique dans des hépatocytes de rat; analyse du potentiel clastogène sur des cellules germinales à l'état mitotique de souris mâles; recherche des aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois. Dans des cultures de cellules d'ovaire de hamster chinois, des doses cytotoxiques de furoate de mométasone ont causé des aberrations chromosomiques simples proportionnelles à la dose à la suite de leur exposition continue (7,5 heures) lors de la phase sans activation métabolique, mais pas en présence du fragment hépatique S9. On ne considère pas que cette observation ait une incidence sur l'évaluation des risques associés au furoate de mométasone, puisque la recherche d'aberrations chromosomiques en présence du fragment S9 et toutes les autres épreuves réalisées *in vivo* ont été négatives.

Pouvoir cancérigène

On a étudié le pouvoir cancérigène du furoate de mométasone par inhalation (aérosol avec un agent propulseur CFC et un surfactant) à des concentrations allant de 0,25 à 2,0 mcg/L dans le cadre d'études de 24 mois chez la souris et le rat. On a relevé les effets typiques de la classe des glucocorticoïdes, notamment plusieurs lésions non néoplasiques. Il n'a pas été possible d'établir de relation dose-effet statistiquement significative pour aucune des tumeurs étudiées. On a observé une hausse apparente des tumeurs mésoenchymateuses de la vessie et des vésicules séminales chez la souris, mais comme il s'agit d'un type de tumeur spécifique à l'espèce et à la souche qui n'a pas d'équivalent chez l'humain, on a considéré qu'elle était sans incidence sur l'évaluation du risque chez l'humain. Chez des rats mâles recevant des doses de 1,0 et de 2,0 mcg/L, on a constaté une fréquence plus élevée d'hyperplasie des cellules des îlots de Langerhans; on a attribué ce phénomène aux effets métaboliques bien établis des glucocorticoïdes administrés sur de longues périodes (augmentation de la glycémie, résistance à l'insuline, ou les deux). D'autres stéroïdes causent une hausse de la fréquence des tumeurs des cellules des îlots de Langerhans et il s'agit d'un phénomène non génotoxique survenant chez une espèce dotée d'une sensibilité endocrinologique tout à fait particulière.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études de segment I et III, l'injection sous-cutanée de furoate de mométasone à des doses allant jusqu'à 7,5 mcg/kg (soit 2,6 fois la dose nasale chez l'humain) a été bien tolérée. On a observé avec la dose de 15 mcg/kg une prolongation de la gestation, ainsi que des parturitions plus longues et difficiles accompagnées d'une baisse du gain pondéral et d'une diminution de la viabilité de la progéniture. On n'a pas observé d'effet sur la fertilité. Tout comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et chez les lapins. On a procédé à des études de tératologie chez le rat, la souris et le lapin avec les voies d'administration orale, topique (dermique) ou sous-cutanée. Chez les rats recevant des doses égales ou supérieures à 600 mcg/kg par voie dermique, on a observé des hernies ombilicales; chez les souris recevant des doses de 180 mcg/kg par voie sous-cutanée, on a relevé des fentes palatines; chez les lapins recevant des doses égales ou supérieures à 150 mcg/kg par voie dermique, on a observé une agénésie de la vésicule biliaire, des hernies ombilicales et un fléchissement des pattes avant. Au cours de ces études de tératologie, on a également observé chez le rat, le lapin et la souris une baisse du gain pondéral chez les mères, certains effets sur la croissance des fœtus (poids fœtal inférieur à la normale ou retard de l'ossification ou ces deux manifestations à la fois), de même qu'une diminution de la survie de la progéniture chez la souris.

RÉFÉRENCES

1. Hebert JR, Nolop K, Lutsky BN. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (NASONEX[®]) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy* 51: 1996; 569-576.
2. Drouin M, Yang WH, Bertrand B et al. Once daily mometasone furoate aqueous nasal spray is as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for treating perennial allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77: 1996; 153-160.
3. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 1997;19:1330-1339.
4. Davies RJ, Nelson HS. Once-Daily mometasone furoate nasal spray: Efficacy and Safety of a New intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clinical Therapeutic*, Vol 19, No. 1, 1997.
5. Mandl M., Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Annals of Allergy, asthma & Immunology*, Oct 1997 pp370-378.
6. Minshall E, Graffar O, Cameron L et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngology-head and neck surgery*, Volume 118, Number 5, pp. 648-654.
7. Stjärne P, Mösges, R, Jorissen M et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Otolaryngology-head and neck surgery*, Volume 132, Feb 2006, pp. 179-185.
8. Small BC, Hernandez J, Reyes A et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, Volume 116, Number 6, December 2005, pp. 1275-1281.
9. Meltzer E, Bachert C et al. Treating Acute Rhinosinusitis: Comparing Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo, *J Allergy Clin Immunol*, Volume 116, Number 6, December 2005, pp. 1289-1295.
10. P05002. SCH 32088: Evaluation of the Nasal and Sinus Deposition, Nasal Retention Pattern, and Systemic Exposure to Mometasone Furoate After Nasal Inhalation From a NASONEX[®] Nasal Spray and Alternative Formulations/Devices.

11. Schering-Plough Canada Inc. Monographie de Produit: NASONEX ALLERGY AND CONGESTION. Numéro de contrôle 170095, 19 juin, 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Mosaspray

Suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mosaspray et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mosaspray. Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre ce médicament. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous voudrez peut-être relire ce feuillet. Alors, ne le jetez pas avant d'avoir fini votre médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mosaspray est indiqué chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus, pour le soulagement temporaire des symptômes d'une des affections suivantes :

Rhinite allergique saisonnière : également appelée « rhume des foins », une affection causée par les allergies à l'herbe à poux, aux arbres et au pollen de graminées.

Rhinite allergique apériodique : allergies non saisonnières/persistantes causées par les acariens de la poussière, les animaux et les moisissures.

Les symptômes de cette affection comprennent :

- la congestion nasale
- l'écoulement nasal
- les démangeaisons nasales
- les éternuements

Un effet maximal dépend d'une utilisation quotidienne et continue du produit, tant et aussi longtemps que les allergènes persistent.

Les effets de ce médicament :

La suspension vaporisée dans les narines aide à réduire l'inflammation des voies nasales et soulage les symptômes d'allergies.

Chez certains patients, le soulagement des symptômes survient dans les 12 heures qui suivent l'administration de Mosaspray, alors que d'autres patients doivent attendre au moins 48 heures même s'ils utilisent Mosaspray quotidiennement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce

médicament :

Vous ne devez pas utiliser Mosaspray si :

- vous êtes allergique à la suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté en vaporisateur nasal ou à l'un de ses ingrédients
- vous souffrez d'une infection nasale (se manifestant par un écoulement nasal jaunâtre ou verdâtre) pour laquelle vous n'êtes pas traité(e)
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou une blessure au nez
- vous avez des saignements de nez fréquents ou graves
- vous avez reçu un diagnostic de tuberculose et cette affection n'est pas traitée*
- vous avez une infection causée par un champignon, une bactérie ou un virus (dans l'organisme), qui n'est pas traitée*
- vous êtes atteint d'une infection à l'herpès simplex au niveau des yeux, qui n'est pas traitée*

* Pour de plus amples renseignements, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

L'ingrédient médicamenteux est :

Mosaspray contient du furoate de mométasone monohydraté.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de benzalkonium (0,02 mg/vaporisation dosée), acide citrique monohydraté, carboxyméthylcellulose sodique, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, et citrate de sodium dihydrate.

La présentation :

Mosaspray est offert en vaporisateur nasal qui renferme 140 vaporisations, chacune d'elles libérant une suspension contenant l'équivalent de 50 mcg* de furoate de mométasone.

* Teneur calculée en fonction du produit anhydre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mosaspray ne doit pas être vaporisé dans les yeux ou la bouche. Pour utilisation intranasale seulement.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Mosaspray. L'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes traitées par ce médicament.

Si vous présentez l'une des affections suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Mosaspray. Si vous éprouvez l'un des symptômes suivants pendant que vous utilisez ce médicament, cessez de le prendre et consultez votre médecin :

- vous présentez des lésions à l'intérieur du nez
- vous souffrez de tuberculose ou avez déjà souffert de cette maladie

- vous avez une infection (causée par un champignon, une bactérie ou un virus)
- vous êtes atteint(e) d'une infection à l'herpès simplex au niveau des yeux
- vous avez des changements au niveau de la vision
- vous avez des saignements de nez graves ou fréquents

(Pour de plus amples renseignements, voir la section AU SUJET DE CE MÉDICAMENT, Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament.)

Même si aucun cas lié à Mosaspray n'a été observé, il reste que le développement d'un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur du globe oculaire) ou d'une cataracte (opacification du cristallin) associé à l'utilisation d'autres corticostéroïdes intranasaux et en inhalation, a été signalé.

Même si aucun cas lié à Mosaspray n'a été déclaré, il reste qu'une réduction du rythme de croissance chez les enfants utilisant d'autres corticostéroïdes administrés par voie nasale a été signalée. Vous devez, ainsi que votre médecin, surveiller la croissance de votre enfant.

Consultez votre médecin si vous croyez souffrir d'une infection nasale après avoir entrepris votre traitement par Mosaspray (le liquide qui s'écoule de votre nez n'est plus transparent comme il devrait l'être normalement, mais jaunâtre ou verdâtre), ou si vous avez la varicelle, la rougeole ou la tuberculose, ou si vous avez été en contact avec une personne atteinte d'une de ces maladies.

Assurez-vous d'utiliser ce médicament exactement tel qu'indiqué. N'augmentez pas la dose de Mosaspray dans le but d'en augmenter l'efficacité et n'utilisez pas ce médicament plus souvent que recommandé (pour plus de renseignements, voir UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT). Ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections, comme le rhume.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pour éviter la possibilité d'interactions médicamenteuses, assurez-vous d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, particulièrement des corticostéroïdes administrés par voie orale ou par injection.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

POUR UTILISATION INTRANASALE SEULEMENT. NE PAS VAPORISER DANS LES YEUX OU LA BOUCHE.

Suivez le MODE D'EMPLOI décrit ci-dessous pour utiliser correctement cette bouteille de vaporisateur nasal.

Posologie habituelle et mode d'emploi :

Adultes et enfants de 12 ans et plus :
Deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour, tout en reniflant doucement.

Une fois les symptômes maîtrisés, vous pouvez réduire la dose à une (1) seule vaporisation dans chaque narine, une fois par jour, comme traitement d'entretien.

Vous pouvez cesser l'utilisation de ce produit et recommencer au besoin si les symptômes se manifestent de nouveau.

Quand vous utilisez ce produit :

- Ne pas utiliser plus de 4 vaporisations par jour (24 heures)
- Ne pas partager ce médicament avec quiconque afin d'éviter la propagation de germes
- Ne pas utiliser ce produit de façon continue pendant plus de six mois sans consulter un médecin

Cessez d'utiliser ce produit et consultez votre médecin si :

- Vos symptômes d'allergie ne s'améliorent pas après une semaine
- Vous remarquez des changements au niveau de votre vision
- Vous avez des saignements de nez graves ou fréquents
- Vous présentez ou développez des symptômes d'infection bactérienne

Surdose :

En cas d'ingestion accidentelle ou de surdose, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison ou l'urgence du centre hospitalier de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose à l'heure habituelle, ne vous inquiétez pas. Si vous vous apercevez que vous auriez normalement dû prendre votre médicament environ une heure auparavant, prenez une dose de médicament immédiatement. Toutefois, si vous constatez votre oubli plus tard, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre horaire habituel à partir de la dose suivante prévue. Ne doublez pas la dose.

MODE D'EMPLOI

COMMENT AMORCER LA POMPE

1. Agitez bien la bouteille avant chaque utilisation
2. Retirez le capuchon en plastique (**Figure 1**).

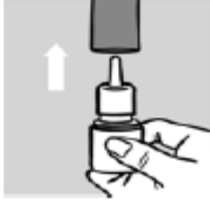


Figure 1

3. Lors de la première utilisation, ou si le vaporisateur n'a pas été utilisé depuis longtemps, amorcez la pompe en vaporisant dans l'air.

Ne percez pas l'embout nasal.

- Pour amorcer la pompe, appuyez sur la collerette de l'embout nasal blanc à l'aide de l'index et du majeur, le pouce supportant la base de la bouteille (Figure 2). Évitez de diriger le jet du vaporisateur vers vous en effectuant cette manœuvre.



Figure 2

- Appuyez vers le bas et relâchez le vaporisateur dix fois, ou jusqu'à l'obtention d'une fine pulvérisation, en faisant attention de ne pas en recevoir dans les yeux ou le visage.
- La pompe est maintenant prête à être utilisée.

COMMENT UTILISER ET NETTOYER

1. Bien agiter le vaporisateur avant chaque utilisation.
2. . Mouchez-vous doucement afin de dégager les narines.
 - . Bouchez-vous une narine en appuyant dessus avec votre doigt.
 - . Inclinez légèrement la tête vers l'avant et, tout en gardant la bouteille bien droite, insérez délicatement l'embout nasal dans l'autre narine (Figure 3).



Figure 3

Ne pas vaporiser directement en direction du septum nasal (la cloison située entre les deux narines).

3. . Tenez la bouteille en position verticale et appuyez fermement sur la collerette de l'embout nasal.
 - . Inspirez délicatement par la narine.
 - . Puis expirez par la bouche.

- Adultes et enfants de 12 ans et plus : deux vaporisations dans chaque narine.

4. Procédez de la même façon pour l'autre narine.
5. Essayez l'extérieur de l'embout nasal à l'aide d'un mouchoir propre et remettez le capuchon en plastique en place après chaque utilisation.

QUE FAIRE SI L'APPLICATEUR EST OBSTRUÉ

En cas d'obstruction, nettoyez l'intérieur de l'embout nasal. **Ne tentez pas de dégager l'embout nasal en vous servant d'une épingle ou de tout autre objet pointu ; vous risqueriez d'abîmer l'embout nasal.**

1. Retirez le capuchon en plastique.
2. Tirez délicatement vers le haut pour retirer l'embout nasal (Figure 4).

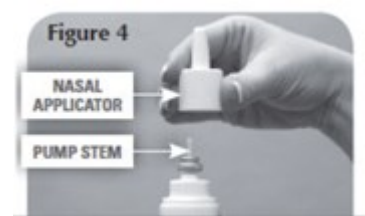


Illustration : APPLICATEUR NASAL TIGE DE LA POMPE

3. Rincez les deux côtés de l'embout nasal à l'eau froide. Laissez sécher à l'air libre (Figure 5).



Illustration : APPLICATEUR NASAL

4. Une fois sec, remettez l'embout nasal sur la tige de la pompe.
5. Réamorcez la pompe (voir les instructions COMMENT AMORCER LA POMPE).

Conservez ce feuillet à titre de référence.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants peuvent être causés par les corticostéroïdes en vaporisateur nasal, y compris Mosaspray : maux de tête, saignements de nez ou sécrétions nasales teintées de sang, irritation ou sensation de brûlure à l'intérieur du nez, éternuements ou maux de gorge.

De très rares cas d'altération du goût et de l'odorat ont été signalés. Si ces effets secondaires persistent ou s'aggravent, cessez d'utiliser le produit et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables suivants moins courants ont été signalés dans les études cliniques : gonflement des ganglions lymphatiques, altération de la vue, larmolement, sécheresse oculaire, inflammation ou infection oculaires, mal d'oreilles, tintements d'oreilles, maux d'estomac, constipation, diarrhée, nausées, affections de la langue et des dents, sécheresse de la bouche, aggravation des symptômes d'allergie, gonflement de parties du corps incluant le visage, fièvre, symptômes de type grippal, soif, feu sauvage, infections, douleurs musculaires et/ou articulaires, tremblements, étourdissements, migraine, dépression, cauchemars causant des troubles du sommeil, fatigue, perte de la voix, bronchite, essoufflement, respiration sifflante, acné, éruptions cutanées et pression artérielle élevée.

En plus des effets secondaires mentionnés ci-dessus, d'autres ont été signalés après la commercialisation du produit, notamment une perforation de la cloison des fosses nasales.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Peu fréquents	Douleur thoracique, battements cardiaques rapides ou irréguliers			√

EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES OU INQUIÉTANTS, Y COMPRIS UN EFFET NON MENTIONNÉ, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

GARDEZ HORS PORTÉE DES ENFANTS

- Conservez ce produit à une température se situant entre 2 °C et 25 °C
- Gardez à l'abri de la lumière
- Ne le congelez pas
- Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'emballage

Une fois que la bouteille de Mosaspray a été retirée de son emballage en carton, toute exposition prolongée du produit à la lumière directe doit être évitée. Toutefois, une brève exposition à la lumière (pendant l'usage normal du produit par exemple) est acceptable.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet;
 - Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
 - Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice de l'adresse : 0701E
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare Réaction immédiate d'hypersensibilité : réaction allergique pouvant causer l'apparition soudaine de respiration sifflante ou de difficulté à respirer peu de temps après avoir pris le médicament			√ (Assistance immédiate nécessaire)

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

Dépistage des drogues lors d'épreuves sportives : Ce produit est un corticostéroïde pour administration nasale. Bien que leur concentration ne soit pas mesurable dans le sang, les corticostéroïdes peuvent être décelés dans l'urine par des analyses visant à dépister l'usage de drogues. Par conséquent, les associations sportives pourraient exiger de leurs athlètes qu'ils obtiennent une autorisation écrite avant de pouvoir utiliser ce médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, **Sandoz Canada Inc.**
au : 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

145, Jules-Léger
Boucherville, Québec, Canada
J4B 7K8

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 15 juin, 2016