

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**OMNARIS®**

ciclésotide en vaporisateur nasal

50 mcg par vaporisation mesurée

Corticostéroïde pour administration nasale

Covis Pharma GmbH.  
Grafenauweg 12, 6300 Zug  
Switzerland  
[www.covispharma.com](http://www.covispharma.com)

Date de révision:  
11 février 2021

Importé par:  
Innomar Strategies Inc.  
3470 Superior Court  
Oakville, Ontario  
L6L 0C4

Numéro de contrôle de la soumission: 248173

OMNARIS® est une marque déposée de Covis Pharma GmbH.  
Le logo de Covis est une marque déposée de Covis Pharma GmbH.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	10
SURDOSAGE .....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	20
RÉFÉRENCES .....	25
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>26</b>



ciclésonide en vaporisateur nasal

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Nasale	Vaporisateur / 50 mcg par pulvérisation	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OMNARIS (ciclésonide) est indiqué pour :

- le traitement de la rhinite allergique saisonnière, y compris le rhume des foins, et de la rhinite allergique perannuelle chez l'adulte et chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

#### Gériatrie (> 65 ans) :

En tout, 31 patients âgés de 65 ans ou plus (tranche d'âge de 65 à 75 ans) ont été traités à OMNARIS à raison de 200 mcg par jour pendant une période allant jusqu'à 1 an. Le type d'effets indésirables signalés chez cette population et leur incidence étaient semblables à ceux observés chez des patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité que certains patients plus âgés manifestent une plus grande sensibilité. Les données disponibles sur OMNARIS indiquent qu'aucun ajustement posologique du médicament n'est justifié chez les patients âgés.

#### Pédiatrie :

OMNARIS n'est pas approuvé actuellement pour traiter les patients âgés de moins de 12 ans. En tout, 91 patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités à OMNARIS pendant une période allant jusqu'à 1 an. Aucune différence n'a été observée en ce qui a trait au taux d'effets indésirables ou à leur incidence.

### CONTRE-INDICATIONS

- OMNARIS (ciclésonide) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un de ses ingrédients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section de la

monographie de produit intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- OMNARIS doit être administré avec précaution, le cas échéant, chez les patients présentant une infection tuberculeuse active ou quiescente des voies respiratoires.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la section intitulée TOXICOLOGIE.

### **Oreilles/nez/gorge**

Comme c'est le cas avec d'autres corticostéroïdes, de rares cas de perforation de la cloison des fosses nasales ont été signalés chez des patients à la suite de l'administration par voie intranasale de ciclesonide après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la guérison des blessures, les patients qui ont récemment présenté des ulcères dans la cloison des fosses nasales, qui ont subi une intervention chirurgicale du nez ou un traumatisme nasal, ne doivent pas utiliser un corticostéroïde nasal avant la guérison complète.

### **Immunitaire**

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

### **Infection**

Dans le cadre d'études cliniques au cours desquelles des corticostéroïdes ont été administrés par voie intranasale, de rares cas d'infection à *Candida albicans* localisée dans le nez et le pharynx ont été signalés.

Lorsqu'une telle infection se développe, un traitement local approprié et l'arrêt du traitement par le corticostéroïde administré par voie intranasale peuvent se révéler nécessaires. Par conséquent, les patients qui utilisent un corticostéroïde administré par voie intranasale pendant plusieurs mois

ou plus longtemps doivent faire l'objet d'un examen périodique visant à déceler la présence d'une infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

OMNARIS (ciclésone) doit être administré avec précaution, le cas échéant, chez les patients atteints d'une infection fongique ou bactérienne localisée ou générale qui n'a pas été traitée, d'une infection virale ou parasitaire générale ou d'herpès oculaire, en raison du risque d'aggravation de ces infections.

### **Effets généraux**

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité immédiates ou une dermatite de contact peuvent se manifester après l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale. Les patients ayant une hypersensibilité connue aux autres préparations de corticostéroïdes doivent faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'OMNARIS, puisqu'une réactivité croisée à d'autres corticostéroïdes, y compris le ciclésone, pourrait survenir. De rares cas de respiration sifflante, de perforation de la cloison des fosses nasales, de cataractes, de glaucome et d'augmentation de la pression intra-oculaire ont été signalés à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale. Le risque de glaucome a été évalué en mesurant la pression intra-oculaire chez 390 patients adolescents ou adultes recevant un traitement à OMNARIS à raison de 200 mcg par jour pendant un maximum de 52 semaines. Au cours de cet essai, aucune variation importante de la pression intra-oculaire n'a été observée entre les patients traités à OMNARIS et ceux recevant un placebo. En outre, pendant cette étude de 52 semaines menée auprès de 577 patients au cours de laquelle des évaluations ophtalmologiques approfondies ont été effectuées, y compris une évaluation de la formation de cataractes réalisée au moyen d'une lampe à fente, aucune différence significative n'a été notée entre les patients prenant 200 mcg d'OMNARIS et ceux recevant un placebo.

Bien que les doses recommandées d'OMNARIS entraînent peu d'effets généraux, ceux-ci sont probablement liés à la dose. Par conséquent, on doit éviter d'administrer des doses d'OMNARIS plus élevées que celles recommandées. Lorsque des doses excessives de corticostéroïdes sont administrées, des effets généraux comme l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne peuvent se manifester. Dans ce cas, le traitement à OMNARIS doit être interrompu lentement, conformément aux méthodes acceptées de cessation de la corticothérapie par voie orale.

Les médecins doivent surveiller de près la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration, et soupeser les avantages de la corticothérapie par rapport à la possibilité d'un arrêt de croissance en présence d'un ralentissement apparent de la croissance du patient. Afin de minimiser les effets généraux des corticostéroïdes administrés par voie intranasale, la posologie de chaque patient doit être établie de façon à ce qu'il reçoive la dose efficace la plus faible possible.

### **Passage de la corticothérapie générale à la corticothérapie topique**

Le passage d'une corticothérapie générale à une corticothérapie topique peut s'accompagner de signes d'insuffisance surrénale. De plus, certains patients peuvent manifester des symptômes de sevrage des corticostéroïdes, comme des douleurs articulaires et (ou) musculaires, de la lassitude et de la dépression. Les patients qui ont déjà reçu une corticothérapie générale pendant une

période prolongée et qui passent à une corticothérapie topique doivent être surveillés attentivement afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénale aiguë en réponse au stress. Dans le cas des patients atteints d'asthme ou d'autres affections cliniques nécessitant une corticothérapie générale prolongée, la diminution rapide de la posologie du corticostéroïde peut exacerber gravement leurs symptômes.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude clinique concernant OMNARIS n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les autres corticostéroïdes, le ciclesonide ne doit être administré à la femme enceinte que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par la mère, le fœtus ou le nourrisson. Les enfants nés de mères ayant reçu des corticostéroïdes pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénale.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le ciclesonide est excrété dans le lait maternel. Comme les autres corticostéroïdes, OMNARIS ne doit être administré à la femme qui allaite que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par la mère ou le nourrisson.

**Pédiatrie :** OMNARIS n'est pas approuvé actuellement pour traiter les patients âgés de moins de 12 ans. En tout, 91 patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités à OMNARIS pendant une période allant jusqu'à 1 an. Aucune différence n'a été observée en ce qui a trait au taux d'effets indésirables ou à leur incidence.

**Gériatrie (> 65 ans) :** En tout, 31 patients âgés de plus de 65 ans (tranche d'âge de 65 à 75 ans) ont été traités à OMNARIS à raison de 200 mcg par jour pendant une période allant jusqu'à 1 an. Le type d'effets indésirables signalés chez cette population et leur incidence étaient semblables à ceux observés chez les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité que certains patients plus âgés manifestent une plus grande sensibilité. Les données disponibles sur OMNARIS indiquent qu'aucun ajustement posologique du médicament n'est justifié chez les patients âgés.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Comme dans le cas de tout traitement prolongé, les patients qui utilisent OMNARIS pendant plusieurs mois ou plus longtemps doivent faire l'objet d'un examen périodique pour déceler toute modification possible de la muqueuse nasale.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination*

*des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Au cours des études cliniques contrôlées, 2 013 patients âgés de 12 ans et plus ont reçu un traitement à OMNARIS (ciclésionide). Dans le cadre des études menées sur de 2 à 6 semaines, 677 patients ont été traités à OMNARIS à raison de 200 mcg par jour, et dans une étude d'une durée allant jusqu'à 1 an, 441 patients ont reçu OMNARIS à raison de 200 mcg par jour. L'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités à OMNARIS était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Pendant les essais cliniques, environ 2 % des patients traités à OMNARIS à raison de 200 mcg ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables, un pourcentage semblable à celui noté chez les patients recevant le placebo.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables, évalués par l'investigateur comme étant probablement ou certainement liés au traitement, dont l'incidence était égale ou supérieure à 1 % dans les essais cliniques d'une durée de 2 à 6 semaines.

**Tableau 1 Effets indésirables fréquents<sup>1</sup> (de 1 à 10 %) observés dans les essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 à 6 semaines menés auprès de patients âgés de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière ou perannuelle**

<b>Effet indésirable</b>	<b>OMNARIS 200 mcg n= 677 (%)</b>	<b>Placebo n= 674 (%)</b>
Epistaxis <sup>2</sup>	2,7	2,1
Irritation des voies nasales <sup>3</sup>	2,4	2,2
Céphalées	1,3	0,7

<sup>1</sup>Effets indésirables fréquents évalués par l'investigateur comme étant probablement ou certainement liés au traitement.

<sup>2</sup>Épistaxis (p. ex., hémorragie visible, mucus teinté de sang et petites taches de sang)

<sup>3</sup>L'irritation des voies nasales comprend l'inconfort nasal.

Au cours d'un essai d'innocuité à long terme d'une durée de 52 semaines mené auprès de 663 patients adolescents et adultes (227 de sexe masculin et 436 de sexe féminin) atteints de rhinite allergique perannuelle, le profil d'effets indésirables pendant la période de traitement était semblable à celui observé dans les essais de plus courte durée. Le tableau 2 présente les effets indésirables observés qui étaient considérés comme probablement ou certainement liés à OMNARIS et dont l'incidence était égale ou supérieure à 1 %. Aucun patient n'a présenté de perforation de la cloison des fosses nasales ni d'ulcère nasal pendant l'administration prolongée d'OMNARIS et aucun signe de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien n'a été observé au cours de cette étude.

**Tableau 2 Effets indésirables fréquents<sup>1</sup> (de 1 à 10 %) observés dans une étude de 52 semaines menée auprès de patients adultes et adolescents atteints de rhinite allergique perannuelle**

Effet indésirable	OMNARIS 200 mcg n= 441 (%)	Placebo n= 222 (%)
Épistaxis <sup>2</sup>	8,4	6,3
Irritation des voies nasales <sup>3</sup>	4,3	3,6
Céphalées	1,6	0,5

<sup>1</sup>Effets indésirables fréquents évalués par l'investigateur comme étant probablement ou certainement liés au traitement.

<sup>2</sup>Épistaxis (p. ex., hémorragie visible, mucus teinté de sang et petites taches de sang).

<sup>3</sup>L'irritation des voies nasales comprend l'inconfort nasal.

Les effets indésirables peu courants suivants (évalués par l'investigateur comme étant peut-être liés au traitement) ont été signalés dans les essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 à 52 semaines menés auprès de patients âgés de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière ou perannuelle et traités à OMNARIS à raison de 200 mcg :

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

**Gastro-intestinal :** xérostomie (0,2 %), dyspepsie (0,2 %).

**Infections :** candidoses (0,2 %), rhinite (0,2 %).

**Résultats des analyses :** résultats anormaux des épreuves de laboratoire, sans autre indication (0,2 %), augmentation du nombre de globules blancs (0,3 %).

**Système nerveux :** dysgueusie (0,2 %).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** sécheresse du nez (0,4 %), douleur pharyngo-laryngienne (0,4 %), rhinorrhée\* (0,3 %), trouble de la cloison des fosses nasales (0,2 %), irritation de la gorge\* (0,2 %).

\*effet s'étant manifesté à une fréquence inférieure ou égale à celle observée chez les patients recevant le placebo

**Autres effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

Dans le cadre de tous les essais cliniques sur la rhinite allergique, un total de 3 954 patients ont reçu un traitement par OMNARIS, dont 2 544 ont reçu OMNARIS à 200 mcg. Les événements indésirables fréquents survenant au cours du traitement ci-dessous ont été observés avec OMNARIS à 200 mcg.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : rhinopharyngite (4,6 %), sinusite (2,3 %).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**

Les événements indésirables ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation du ciclésone après sa commercialisation. Il n'a pas été possible d'éliminer le lien de causalité avec le traitement par le ciclésone. Les événements ont été signalés de façon spontanée; il n'est donc pas possible de fournir leur fréquence exacte.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : perforation de la cloison des fosses nasales.

### **Populations particulières**

L'incidence des effets indésirables ne différerait pas de façon sensible selon l'âge, le sexe ou la race.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

L'examen du pourcentage de patients présentant des valeurs normales au début de l'étude et des valeurs supérieures ou inférieures aux limites normales à la fin du traitement n'a montré aucune tendance en ce qui a trait aux variations des valeurs hématologiques et biochimiques (voir, ci-dessus, la section intitulée Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les données *in vitro* indiquent que le cytochrome P450 3A4 est la principale enzyme qui intervient dans le métabolisme du métabolite actif désisobutyryl-ciclésone (M1) chez l'humain.

Selon les résultats d'études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques humains, le métabolite actif désisobutyryl-ciclésone (M1) n'inhibe ni n'induit de façon importante le métabolisme d'autres médicaments par les enzymes du cytochrome P450. Le risque d'effet inhibiteur du ciclésone sur les isoenzymes du cytochrome P450 n'a pas été étudié. Selon les résultats d'études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains, le ciclésone et le désisobutyryl-ciclésone (M1) n'ont aucun effet notable sur l'induction des principaux isoenzymes du cytochrome P450. Des études *in vitro* ont également démontré que la warfarine ou l'acide salicylique n'influaient pas sur la liaison des protéines plasmatiques du désisobutyryl-ciclésone, ce qui indique que les interactions médicamenteuses dues à la liaison protéique sont peu probables.

Les taux sériques de ciclésone et de son métabolite actif désisobutyryl-ciclésone (M1) sont négligeables à la suite de l'administration de ciclésone en vaporisateur nasal. Par conséquent, le risque d'interactions pertinentes sur le plan clinique avec d'autres médicaments est très faible. Cependant, l'administration simultanée d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (p. ex., des inhibiteurs de la protéase pour le traitement des infections par le VIH, comme le ritonavir ou

le nelfinavir) doit être envisagée avec prudence en raison d'une possible augmentation des taux du métabolite actif désisobutyryl-ciclésone (M1) dans la circulation générale.

### **Interactions médicament-médicament**

Une étude sur les interactions médicamenteuses entre le ciclésone pour inhalation buccale et l'érythromycine administrée par voie orale, un substrat et un inhibiteur peu puissant du cytochrome P 450 3A4, n'a révélé aucun effet important sur la pharmacocinétique du métabolite M1 et de l'érythromycine. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée à l'état d'équilibre entre le ciclésone pour inhalation buccale et le kétoconazole administré par voie orale, un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, l'exposition du métabolite actif M1 a augmenté environ 3,5 fois, tandis que les taux de ciclésone sont demeurés stables. En raison de la faible exposition générale du ciclésone administré par voie intranasale comparativement à celle du ciclésone pour inhalation buccale, OMNARIS (ciclésone) ne devrait être associé à aucune interaction médicamenteuse pertinente sur le plan clinique, sauf avec les inhibiteurs très puissants du cytochrome P450 3A4.

### **Interactions médicament-aliment**

Les effets du ciclésone sur les aliments n'ont pas été établis. Les corticostéroïdes administrés par voie intranasale sont peu susceptibles d'interagir avec les aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les effets du ciclésone sur les analyses de laboratoire n'ont pas été établis. Les corticostéroïdes administrés par voie intranasale sont peu susceptibles d'interagir avec les analyses de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Contrairement aux effets thérapeutiques des décongestionnants, ceux des corticostéroïdes ne sont pas immédiats. Comme l'effet d'OMNARIS (ciclésone) dépend de son administration régulière, on doit conseiller aux patients de prendre leurs pulvérisations nasales à intervalles réguliers et pas seulement au besoin, comme dans le cas des autres vaporisateurs nasaux.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

**Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :** La dose d'OMNARIS recommandée est de 200 mcg par jour administrés en deux pulvérisations (50 mcg par pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour.

La dose quotidienne maximale totale ne doit pas dépasser 2 pulvérisations dans chaque narine (200 mcg par jour).

### **Dose oubliée**

Il est très important d'utiliser OMNARIS régulièrement. Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose au moment habituel et ne pas excéder la dose quotidienne prescrite.

### **Administration**

Avant la première utilisation, il faut agiter doucement le flacon d'OMNARIS et déclencher la pompe en l'activant 8 fois. Si le médicament n'est pas utilisé pendant 4 jours consécutifs ou plus, il faut agiter doucement le flacon et redéclencher la pompe en l'activant 1 fois ou jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse. Après l'utilisation quotidienne, il est recommandé d'essuyer l'embout de l'applicateur avec un linge propre. Il est également recommandé de nettoyer l'applicateur chaque semaine à l'eau tiède et de redéclencher la pompe en l'activant 1 fois où jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse.

OMNARIS libère 50 mcg de cyclésonide par pulvérisation. Chaque flacon d'OMNARIS contient 120 pulvérisations prémesurées disponibles après le déclenchement initial de la pompe. Le flacon doit être jeté après l'administration des 120 pulvérisations suivant le déclenchement initial de la pompe, car la quantité de cyclésonide libérée par pulvérisation après la 120<sup>e</sup> risque d'être considérablement moins élevée que la dose recommandée. Le flacon doit être jeté si plus de 4 mois se sont écoulés depuis qu'il a été retiré du sachet en papier d'aluminium.

Ne pas vaporiser dans les yeux. Éviter de vaporiser OMNARIS directement sur la cloison des fosses nasales.

### **SURDOSAGE**

Comme le vaporisateur OMNARIS (cyclésonide) de 120 pulvérisations ne contient qu'environ 9,6 mg de cyclésonide, l'éventualité d'un surdosage grave avec cette forme posologique est peu probable. Une dose unique de cyclésonide allant jusqu'à 10 mg administrée par voie orale à des volontaires en santé a été bien tolérée et les taux de cortisol sérique sont restés quasiment stables, comparativement au placebo. Compte tenu de la faible disponibilité générale du cyclésonide administré par voie intranasale ou orale, il est peu probable qu'OMNARIS entraîne des effets généraux à la suite d'un surdosage.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

Le cyclésonide est un promédicament qui a une faible affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et qui est inactif sur le plan pharmacologique. Après l'administration par voie intranasale, le cyclésonide est converti par les estérases, des enzymes présentes dans la muqueuse nasale, en son métabolite pharmacologiquement actif, 21 des-méthylpropionyl-cyclésonide (désisobutyryl-cyclésonide, des-CIC, M1). Le métabolite M1 exerce une puissante activité anti-inflammatoire et il a une affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes 120 fois plus élevée que celle de la molécule mère et 12 fois plus élevée que celle de la dexaméthasone.

Le principal mode d'action des corticostéroïdes dans le traitement de la rhinite allergique réside dans leurs caractéristiques anti-inflammatoires. Il a été démontré que les corticostéroïdes exercent un large éventail d'effets sur plusieurs types de cellules (p. ex., mastocytes,

éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) qui jouent un rôle dans l'inflammation allergique. Les propriétés anti-inflammatoires du ciclésone et du métabolite désisobutyryl-ciclésone (M1) ont été démontrées dans le cadre de plusieurs études *in vitro* et *in vivo*, y compris dans des expériences utilisant un modèle cobaye de rhinite allergique et plusieurs analyses effectuées sur des cultures primaires de cellules épithéliales nasales humaines, de cellules bronchiques et de cellules musculaires lisses (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Pharmacodynamie**

Le ciclésone est un glucocorticostéroïde topique administré sous forme de suspension hypotonique unique ayant des propriétés inflammatoires locales à des doses exerçant une action générale minimale. Les effets du ciclésone en vaporisateur nasal sur l'axe HHS (hypothalamo-hypophysio-surrénalien) ont été étudiés dans le cadre de plusieurs essais cliniques de phase III d'une durée maximale de 1 an et aucun effet appréciable du ciclésone administré par voie intranasale n'a été observé sur les taux de cortisol sérique ou urinaire (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Ces résultats pharmacodynamiques concordent avec la biodisponibilité générale négligeable du ciclésone administré par voie intranasale.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le ciclésone et le désisobutyryl-ciclésone (le métabolite M1) ont une biodisponibilité orale négligeable (de moins de 1 % dans chaque cas) en raison d'une faible absorption gastro-intestinale et d'un métabolisme de premier passage élevé. L'administration par voie intranasale de doses recommandées de ciclésone chez des adultes et des enfants entraîne des concentrations sériques négligeables de ciclésone et de son métabolite actif (M1), comme le montre une épreuve bioanalytique sensible dont la limite de quantification inférieure est de 25 pg/mL et de 10 pg/mL dans le cas du ciclésone et du métabolite M1, respectivement. En raison des concentrations sériques négligeables consécutives à l'administration de ciclésone par voie intranasale, aucun calcul pharmacocinétique n'a pu être effectué.

**Distribution :** Les volumes de distribution du ciclésone et du désisobutyryl-ciclésone (M1) après l'administration par voie intraveineuse étaient d'environ 2,9 L/kg et 12,1 L/kg, respectivement. Le pourcentage moyen de ciclésone et de son métabolite actif M1 se liant aux protéines plasmatiques humaines était, dans chaque cas, égal ou supérieur à 99 %. Seul le médicament non lié qui passe dans la circulation générale (environ 1 %) peut entraîner d'autres effets pharmacodynamiques généraux. Le désisobutyryl-ciclésone (M1) ne se lie pas de façon importante à la transcortine humaine.

**Métabolisme :** Le ciclésone administré par voie intranasale est principalement hydrolysé en son métabolite biologiquement actif, le désisobutyryl-ciclésone (M1), par les estérases présentes dans la muqueuse nasale (surtout par les carboxylestérases et les cholinestérases). Le métabolite M1 est métabolisé dans le foie en métabolites inactifs, principalement par l'isoenzyme CYP 3A4. En outre, des conjugués inactifs des esters d'acides gras du métabolite M1 ont été décelés *in vitro* dans les cellules épithéliales nasales humaines pendant une période maximale de 24 heures, ce qui crée un dépôt réversible de métabolite M1 résultant de l'hydrolyse graduelle par les lipases.

**Excrétion :** Après l'administration par voie orale et intraveineuse, le ciclésone est éliminé essentiellement par les fèces (66 %), ce qui indique que l'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination.

### **Populations particulières et états pathologiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du ciclésone administré par voie intranasale n'ont pas été évaluées chez les sous-populations de patients, les concentrations sanguines étant insuffisantes pour permettre d'effectuer les calculs pharmacocinétiques nécessaires. Cependant, les caractéristiques pharmacocinétiques du métabolite M1 à la suite de l'inhalation du ciclésone n'étaient pas influencées sensiblement par les divers attributs des patients comme le poids corporel, l'âge avancé, la race, le sexe ou l'insuffisance hépatique. Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale car l'excrétion rénale du désisobutyryl-ciclésone (M1) constitue une voie d'élimination peu importante ( $\leq 20\%$ ). Comme l'exposition générale du ciclésone administré par voie intranasale est beaucoup plus faible que celle du ciclésone pour inhalation buccale, il est peu probable que ces populations particulières qui prennent du ciclésone par voie intranasale présentent des variations pharmacocinétiques importantes sur le plan clinique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (entre 15°C – 30 °C). Ne pas congeler. Agiter doucement.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le ciclésone en vaporisateur nasal est emballé dans un sachet inviolable en papier d'aluminium qui prévient l'absorption d'oxygène. De plus, la surenveloppe contient un sachet renfermant des billes de poudre de fer ou de zéolite qui absorbent l'oxygène atmosphérique. OMNARIS (ciclésone) doit être conservé dans le sachet en papier d'aluminium jusqu'à sa première utilisation. Il doit être jeté 4 mois après avoir été retiré du sachet.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

OMNARIS (ciclésone) est une préparation pulvérisable, inodore, en vaporisateur à pompe manuelle contenant des doses prémesurées d'une suspension aqueuse hypotonique de ciclésone. OMNARIS contient également de l'EDTA de disodium, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la cellulose microcristalline et de la carboxyméthylcellulose sodique, du sorbate de potassium et de l'eau purifiée. De l'acide chlorhydrique peut être ajouté pour cibler un pH de 4,5.

OMNARIS est contenu dans un flacon en verre ambré, lequel est contenu dans un manchon de protection en plastique et un emballage moulant. Le produit est administré par voie nasale au moyen d'une pompe doseuse manuelle. OMNARIS est disponible en deux présentations: 120 pulvérisations prémesurées après le déclenchement initial de la pompe et son poids de remplissage net est de 12,5 g; et 60 pulvérisations prémesurées après le déclenchement initial de la pompe et son poids de remplissage net est de 7.1 g. Le flacon d'OMNARIS contient une quantité excédentaire du produit afin de permettre le déclenchement de la pompe. Le flacon doit

être jeté après l'administration de 120 ou 60 pulvérisations respectivement, suivant le déclenchement initial de la pompe car la quantité de cyclésonide libérée par pulvérisation après la 120<sup>e</sup> ou 60<sup>ème</sup> risque d'être considérablement moins élevée que la dose recommandée. Chaque pulvérisation procure une dose de 50 mcg de cyclésonide au patient.

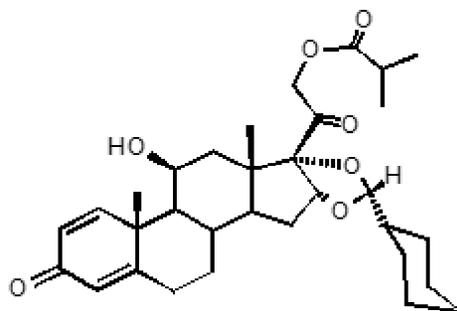
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

---

<b>Nom propre :</b>	ciclésotide
<b>Nom chimique :</b>	[11 bêta, 16 alpha (R)]-16, 17-[(cyclohexylméthylène)-bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-méthyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-diène-3,20-dione
<b>Formule moléculaire :</b>	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>
<b>Masse moléculaire :</b>	540.7 g/mol
<b>Formule développée :</b>	



<b>Aspect physique :</b>	Poudre blanche à blanc jaunâtre
<b>Solubilité :</b>	0,2 mg/L dans l'eau (à la température ambiante); soluble dans l'éthanol, l'acétone, le dichlorométhane et le chloroforme.

---

### ESSAIS CLINIQUES

#### Données démographiques et méthodologie de l'étude

L'efficacité et l'innocuité d'OMNARIS (ciclésotide) chez les adolescents et les adultes âgés de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) ou perannuelle (RAP) ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques à double insu contrôlés par placebo d'une durée maximale de 1 an. Au cours de ces études, le nombre de patients traités à OMNARIS était de 2 013 (737 de sexe masculin et 1 276 de sexe féminin) et il comprenait 158 patients adolescents. L'âge des patients variait de 12 à 75 ans et l'âge médian était de 36 ans. Dans tous les groupes de traitement, la majorité des patients étaient de race blanche. Toutes les études comprenaient des groupes de patients recevant une dose quotidienne de 200 mcg de ciclésotide ou un placebo.

Dans ces essais, on évaluait le score total des symptômes nasaux, y compris l'écoulement nasal, les démangeaisons nasales, les éternuements et la congestion nasale, sur une échelle de 0 à 12.

## **Résultats des essais**

### **Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les adolescents et les adultes :**

L'efficacité d'une dose unique quotidienne de 200 mcg d'OMNARIS a été évaluée dans deux études de base, soit une étude de 4 semaines menée auprès de patients atteints de RAS et une étude de 6 semaines menée auprès de patients atteints de RAP. Le paramètre d'évaluation primaire de ces études était la variation du score total des symptômes nasaux (STSN) évaluée par les patients par rapport aux valeurs de départ, comparativement à celle évaluée par les patients recevant le placebo. Les variations du STSN par rapport aux valeurs de départ, observées pendant les principales périodes d'évaluation de l'efficacité du traitement d'une durée de 14 et de 42 jours dans le cadre des études de base menées auprès de patients âgés de 12 ans et plus atteints de RAS et de RAP, sont présentées dans le tableau 3 et dans les figures 1 et 2 ci-dessous. Les scores des symptômes moyens au début de l'étude dans le cas d'OMNARIS et du placebo étaient de 8,96 et de 8,83 chez les patients atteints de RAS et de 7,59 et de 7,71 chez ceux atteints de RAP. Dans les deux études, les patients traités par une dose unique quotidienne de 200 mcg d'OMNARIS présentaient une nette diminution de leur score total des symptômes nasaux comparativement aux patients recevant le placebo, et cette amélioration du STSN se maintenait pendant tout l'intervalle posologique de 24 heures.

**Tableau 3**      **Variation moyenne du score total moyen des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ observée dans le cadre des essais de base sur l'efficacité d'OMNARIS**

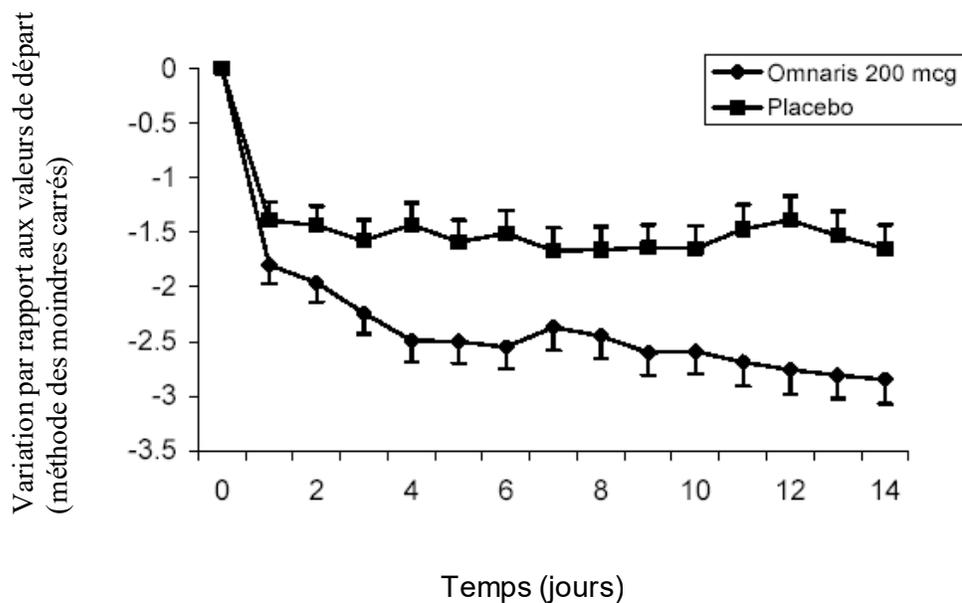
Étude	Inclusion	Groupes de traitement/ posologie (mcg)	Nbre de patients (PVT)	Durée de l'étude	Score total des symptômes nasaux (STSN)	
					Variation moyenne du score total des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ, calculée selon la méthode des moindres carrés	Valeur de <i>p</i> comp. au placebo
1	Antécédents de RAS pendant un min. de 2 ans avant la saison couverte par l'étude.	CIC 200 mcg	162	4 semaines <sup>1</sup>	-2,40	<i>p</i> < 0,001
		1 f.p.j. PLACEBO	162		-1,50	

Étude	Inclusion	Groupes de traitement/ posologie (mcg)	N <sup>bre</sup> de patients (PVT)	Durée de l'étude	Score total des symptômes nasaux (STSN)	
					Variation moyenne du score total des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ, calculée selon la méthode des moindres carrés	Valeur de <i>p</i> comp. au placebo
2	Antécédents de RAP pendant un min. de 2 ans avant le début de l'étude.	CIC 200 mcg 1 f.p.j. PLACEBO	232 229	6 semaines	-2,51 -1,89	<i>p</i> < 0,001

<sup>1</sup>Le paramètre d'évaluation primaire était la variation par rapport aux valeurs de départ au cours des deux premières semaines de la période de traitement.

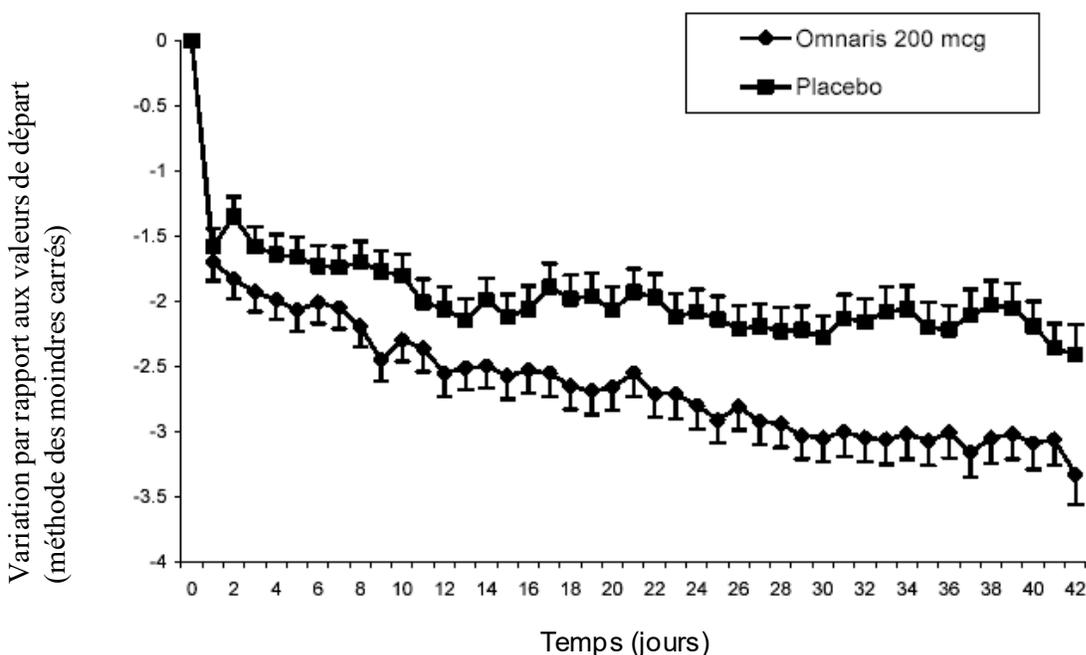
CIC = ciclésonide

**Figure 1** Variation du score total moyen des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ observée chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière



**Figure 2**

**Variation du score total moyen des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ observée chez les patients atteints de rhinite allergique perannuelle**



L'efficacité à long terme d'OMNARIS a été démontrée au cours d'une étude d'innocuité de 52 semaines. Pendant toute la durée de l'étude (du 2<sup>e</sup> au 365<sup>e</sup> jour), la diminution moyenne du STSN (symptômes persistants pendant 24 heures) par rapport aux valeurs de départ était plus importante dans le groupe traité à OMNARIS que dans celui recevant le placebo ( $p < 0,001$ ), et aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé.

En plus des deux études de base sur l'efficacité du médicament, deux études ont été menées par la Environmental Exposure Unit (EEU) auprès de patients atteints de RAS afin d'étudier la rapidité d'action d'OMNARIS. Au cours de la première étude de la EEU, on a noté, sur le plan statistique, une atténuation importante des symptômes nasaux moins de 1 heure après la première administration du cyclésonide en vaporisateur nasal. Dans le cadre d'une deuxième étude de la EEU menée auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière, on a observé, sur le plan statistique, une nette atténuation des symptômes nasaux après 6 heures. Cependant, il n'a pas été possible de faire une deuxième observation significative sur le plan statistique permettant de confirmer la première.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie humaine

**Pharmacocinétique :** L'administration de doses recommandées de cyclésonide en vaporisateur nasal entraîne des concentrations sériques négligeables de cyclésonide et de son métabolite actif désisobutyryl-cyclésonide (M1), malgré le recours à une épreuve sensible dont la limite de

quantification inférieure est de 25 pg/mL dans le cas du ciclésone et de 10 pg/mL dans celui du métabolite M1. Par conséquent, il n'a pas été possible d'effectuer des calculs pharmacocinétiques pour cette forme posologique.

Les résultats des analyses effectuées sur des cultures primaires de cellules épithéliales nasales humaines (CENH), de cellules épithéliales bronchiques et de cellules musculaires lisses ont montré que le ciclésone pénètre rapidement dans les cellules, qu'il était converti en son métabolite actif M1 et qu'il avait une action anti-inflammatoire prolongée *in vitro*.

Au cours d'études effectuées sur des CENH, il a été démontré que le métabolite désisobutyryl-ciclésone (M1), actif sur le plan pharmacologique, a la capacité d'entraîner la formation réversible d'acides gras conjugués (principalement des oléates) pouvant servir de réservoir et permet la libération lente du métabolite actif dans le tissu nasal. La rétention prolongée du métabolite M1 à des taux relativement stables pendant une période maximale de 24 heures a été démontrée. Ces propriétés contribuent à la rétention prolongée du métabolite M1 dans les cellules.

**Pharmacodynamie :** Les effets d'OMNARIS (ciclésone) sur la fonction surrénalienne ont été évalués dans le cadre de plusieurs essais cliniques. Au cours d'une étude menée auprès de 40 volontaires adultes en santé et de 8 patients atteints de rhinite allergique saisonnière asymptomatique, aucune différence notable entre le groupe recevant le traitement actif et celui recevant le placebo n'a été observée en ce qui concerne les taux de cortisol plasmatique ou urinaire sur 24 heures après l'administration d'une dose quotidienne de 50 à 800 mcg de ciclésone pendant 14 jours. Dans le cadre d'une étude d'innocuité de 1 an menée auprès de 174 patients traités par une dose unique quotidienne de 200 mcg d'OMNARIS et de 92 patients recevant un placebo chez qui des évaluations des taux de cortisol étaient effectuées, aucune différence importante n'a été notée entre le groupe traité par le ciclésone et celui recevant le placebo en ce qui a trait aux taux de cortisol plasmatique matinal et de cortisol urinaire sur 24 heures.

Comme l'asthme et la rhinite allergique sont souvent des affections comorbides, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes administrés par voie intranasale et de corticostéroïdes pour inhalation a fait l'objet d'études. Deux études pharmacodynamiques ont été menées auprès de patients atteints de rhinite allergique perannuelle afin d'évaluer l'effet d'OMNARIS sur la fonction surrénalienne lorsqu'il est associé à des produits contenant des corticostéroïdes pour inhalation. Dans le cadre de l'une de ces études, on a évalué l'ajout d'OMNARIS au dipropionate de béclo méthasone pour inhalation en aérosol-doseur contenant des FHC (320 mcg 2 f.p.j.) chez 111 patients. Au cours de l'autre étude, on a évalué l'ajout d'OMNARIS au traitement associant le propionate de fluticasone pour inhalation et le salmétérol (500/50 mcg 2 f.p.j.) chez 150 patients. Un corticostéroïde pour inhalation buccale a été administré pendant une phase de pré-inclusion de dix jours, puis pendant toute la période de traitement de 43 jours. Les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir simultanément du ciclésone (200 mcg par jour) ou un placebo en vaporisateur nasal à la fin de la phase de pré-inclusion. Comme mesure de contrôle positive le dernier jour du traitement, tous les patients ont reçu, par voie orale, une dose supplémentaire de 2 mg de dexaméthasone.

Les taux de cortisol urinaire et plasmatique sur 24 heures ont nettement diminué pendant la phase de pré-inclusion de dix jours en raison de la corticothérapie par inhalation. Après six semaines de traitement, il a été démontré qu'OMNARIS, lorsqu'il est administré en même temps qu'une corticothérapie par inhalation, n'a aucun effet inhibiteur supplémentaire sur le cortisol plasmatique ou urinaire, comparativement au placebo. Dans les deux études, une suppression additionnelle du cortisol a été observée le dernier jour du traitement au moment de l'ajout de la dexaméthasone par voie orale, ce qui indique qu'une suppression supplémentaire de l'axe HHS est possible. Ces études montrent qu'il est peu probable que l'ajout d'OMNARIS influe sur l'axe HHS chez les patients recevant simultanément un corticostéroïde pour inhalation.

### **Pharmacologie animale**

Le principal mode d'action des corticostéroïdes dans le traitement de la rhinite allergique réside dans leurs propriétés anti-inflammatoires. Les propriétés anti-inflammatoires du cyclésonide et du désisobutyryl-cyclésonide (métabolite M1) ont été démontrées au cours de plusieurs expériences réalisées *in vitro* et *in vivo*. Dans un modèle cobaye de rhinite allergique, on a démontré que le traitement répété par le cyclésonide pouvait prévenir la réponse immédiate (augmentation de la résistance nasale) et la réponse tardive (influx de cellules inflammatoires) à la suite d'un test de provocation par allergène.

OMNARIS est présenté sous forme de suspension hypotonique. Au cours d'une étude préclinique menée chez le lapin, on a observé un captage plus important du cyclésonide dans la muqueuse nasale, une concentration intracellulaire nettement plus élevée du désisobutyryl-cyclésonide (M1) et une rétention plus longue du métabolite actif lorsqu'une suspension hypotonique de cyclésonide était administrée, comparativement à l'administration d'une préparation isotonique.

## **TOXICOLOGIE**

Dans les études de toxicologie menées sur le cyclésonide, les effets généralement associés à l'administration de doses élevées de glucocorticoïdes ont été observés et aucun effet inattendu n'a été noté.

### **Toxicité aiguë**

Des études sur la toxicité aiguë du cyclésonide administré par voie orale et intrapéritonéale ont été menées chez le rat et la souris. Les valeurs approximatives de la DL<sub>50</sub> sont nettement plus élevées que les doses qui seraient administrées aux humains :

**Tableau 4 Valeurs de la DL<sub>50</sub> observées dans les études sur la toxicité aiguë du cyclésonide administré par voie orale et intrapéritonéale**

<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses (mg/kg)</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	Intrapéritonéale	0, 50, 100, 200	> 200
Souris	Orale	0, 2000	> 2000

Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Rat	Intrapéritonéale	0, 50, 100, 200	> 200
Rat	Orale	0, 2000	> 2000

### **Toxicité chronique**

Dans toutes les études de toxicité, le ciclésone était bien toléré par les animaux de toutes les espèces étudiées, les effets indésirables se limitant à ceux associés à l'activité des glucocorticoïdes, lesquels étaient entièrement ou partiellement réversibles après l'arrêt du traitement. Ces études n'ont révélé aucun effet clinique important sur les voies respiratoires.

**Tableau 5 Doses sans effet nocif observé (DSENO) établies dans les études sur la toxicité chronique du ciclésone administré par voie intranasale**

Espèce	Durée	Méthode d'administration	DSENO (µg/kg/jour)
Rat	4 semaines	Intranasale (suspension hypotonique)	429
Rat	4 semaines	Intranasale (suspension hypotonique)	429
Chien	4 semaines	Intranasale (suspension hypotonique)	480
Chien	6 mois	Intranasale (suspension hypotonique)	4800 µg/corps/jour

Au cours des deux études menées sur le rat, une diminution du gain pondéral, de légères déviations des paramètres biochimiques cliniques et une diminution du poids du thymus reflétaient l'activité pharmacologique du ciclésone. Tous ces effets étaient réversibles.

L'étude de 4 semaines menée chez le chien a révélé une diminution du gain pondéral, une élévation des paramètres biochimiques cliniques et un faible poids du thymus et des glandes surrénales correspondant à une atrophie de ces organes. Les amas lymphoïdes associés à la muqueuse respiratoire avaient tendance à être plus petits. Tous les effets ont été attribués à l'activité glucocorticoïde du ciclésone, et ils se sont révélés réversibles après la période sans traitement.

Au cours de l'étude de 6 mois menée chez le chien, les effets associés au médicament comprenaient une légère diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes, un faible poids des glandes surrénales, une atrophie du cortex surrénalien et du thymus ainsi qu'une atrophie du tissu lymphoïde associé aux muqueuses dans la muqueuse respiratoire de la cavité nasale. Tous ces effets étaient légers ou très légers, complètement réversibles après la période de rétablissement et considérés comme attribuables à l'activité glucocorticoïde du ciclésone.

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

**Tableau 6 Doses sans effet nocif observé (DSENO) établies dans les études sur la toxicité chronique du ciclesonide administré par inhalation**

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

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

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

Les effets initiaux observés dans les études de toxicité, soit la diminution du gain pondéral, la déplétion du tissu lymphoïde, l'atrophie des glandes surrénales et, chez le rat, l'activation des paramètres érythrocytaires, sont le résultat d'une activité glucocorticoïde marquée qui démontre l'ensemble des actions reconnues des corticostéroïdes observées dans le cas d'autres glucocorticoïdes. Comme la conversion enzymatique de l'ester du ciclesonide en son métabolite actif doit se faire et comme le ciclesonide et son métabolite ont un taux élevé de fixation aux protéines plasmatiques, les résultats indiquent que le ciclesonide peut être administré chez l'humain à des doses thérapeutiques qui ne devraient produire aucun effet local (voies respiratoires supérieures et inférieures, bouche, œsophage, estomac) ni général associé aux glucocorticoïdes.

## **Tolérance locale**

Au cours d'une étude sur l'irritation primaire de l'œil, le ciclésone en vaporisateur nasal administré à des concentrations de 25 et de 100 mcg par pulvérisation a été classé comme non irritant. La préparation contenue dans le vaporisateur nasal n'a montré aucun potentiel d'irritation primaire au cours d'une étude sur l'irritation intranasale chez le lapin.

## **Action mutagène**

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

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

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

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

## **Action carcinogène**

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

Dans l'étude menée chez la souris, les doses administrées par gavage étaient de 150, 450 et 900 mcg/kg/jour. Aucune tumeur maligne associée au composé n'a été signalée. Cependant, l'histologie du tube digestif a montré une très faible incidence de petits adénomes gastriques isolés et localisés (un mâle et trois femelles dans le groupe recevant une dose élevée, un mâle dans chacun des groupes recevant une faible dose et une dose moyenne). Les adénomes étaient petits, isolés et localisés et ils ont été observés occasionnellement à la fin de l'étude de 2 ans. Ils n'influaient pas sur le taux de survie et ils atteignaient le seuil de signification statistique uniquement dans le cadre d'une analyse des tendances effectuée chez les femelles recevant une dose élevée. On a également observé des modifications non néoplasiques consistant en une légère augmentation de l'incidence de modifications hyperplasiques dans l'épithélium de l'antre du pylore, principalement à la jonction avec le duodénum (surtout chez le mâle), et une métaplasie pavimenteuse focale à la jonction de l'antre du pylore et du duodénum a été détectée chez les souris recevant 900 ou 450 mcg/kg/jour. Les adénomes gastriques bénins présents chez la souris ont été observés chez une seule espèce (souris), à un seul endroit (l'antre du pylore) et pour une seule voie d'administration (gavage). Chez la souris gavée, le polyéthylène glycol 400 (PEG 400) a été utilisé comme excipient. On a rapporté que le PEG 400 irritait le tube digestif et

qu'il potentialisait l'activité des médicaments. La préparation clinique contenue dans le vaporisateur nasal ne renferme pas de PEG. Les modifications hyperplasiques et néoplasiques observées dans l'estomac des souris doivent être vues comme le résultat de la réponse à l'action irritante. Les modifications néoplasiques bénignes notées dans l'antra du pylore ne sont pas susceptibles de poser un problème d'innocuité chez l'humain.

Dans l'étude sur l'action carcinogène du ciclésone chez le rat, les doses inhalées administrées en une heure au moyen d'un aérosol-doseur étaient de 14, 34,9 et 89,3 mcg/kg/jour chez le mâle et de 16,2, 40,4 et 103,6 mcg/kg/jour chez la femelle. Après 2 ans d'exposition quotidienne, les résultats de l'étude sur l'action carcinogène de l'inhalation chez le rat indiquent l'absence de potentiel tumorigène dans le cas du ciclésone pour inhalation.

### **Reproduction et tératologie**

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

## RÉFÉRENCES

1. Nave R, Bethke TD, van Marle SP, Zech K. Pharmacokinetics of [14C] ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(7): 479-486.
2. Nave R, Drollman A, Steinijans VW, Zech K, Bethke TD. Lack of pharmacokinetic drug-drug interaction between ciclesonide and erythromycin. *Int J of Clin Pharmacol Ther* 2005; 43(6): 264-270.
3. Nave R, Meyer W, Fuhst R, Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18 (2005) 390-396.
4. Ratner P, Darken P, Wingertzahn M, Shah T. Ciclesonide and beclomethasone dipropionate coadministration: effect on cortisol in perennial allergic rhinitis. *J Asthma* 2007; 44:629-633
5. Rohatagi S, Arya V, Zech K, Nave R, Hochhaus G, Jensen BK, Barrett JS. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 365-378.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

**OMNARIS®**  
ciclésotide en vaporisateur nasal

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OMNARIS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OMNARIS. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons médicament :

OMNARIS est un corticostéroïde utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour soulager les symptômes du rhume des foins [rhinite allergique saisonnière (RAS)] ou d'autres allergies se manifestant toute l'année [rhinite allergique pérenne (RAP)], y compris la congestion nasale, l'écoulement nasal, les démangeaisons et les éternuements.

#### Effet de ce médicament :

OMNARIS est un médicament administré dans le nez. Lorsqu'il est utilisé en respectant le mode d'emploi, OMNARIS peut aider à soulager la congestion nasale (le nez bouché), l'écoulement nasal, les démangeaisons et les éternuements. Il diminue l'inflammation de la membrane qui tapisse le nez et les voies nasales.

Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes comme OMNARIS ne sont pas immédiats. Ce médicament peut mettre quelques jours avant d'agir. Il est très important que vous l'utilisiez régulièrement. N'arrêtez pas le traitement même si vous vous sentez mieux, à moins que votre médecin ne vous ait dit de le faire.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ce médicament :

- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'OMNARIS;
- si vous avez une infection nasale non traitée (c'est-à-dire un écoulement nasal jaune ou vert);
- si vous avez subi dernièrement une intervention ou des blessures au nez. On pourrait vous demander d'attendre que votre nez soit guéri avant d'utiliser OMNARIS.

#### Ingrédient médicamenteux :

Ciclésotide

#### Ingrédients non médicamenteux importants :

OMNARIS contient de l'EDTA de disodium, de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la cellulose microcristalline et de la carboxyméthylcellulose sodique, du sorbate de potassium et de l'eau purifiée.

#### Formes posologiques :

OMNARIS est disponible en flacon muni d'une pompe doseuse manuelle. Chaque vaporisation libère une dose prémesurée de 50 microgrammes d'OMNARIS.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### **AVANT d'utiliser OMNARIS, informez votre médecin ou votre pharmacien :**

- de tous les troubles de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous avez déjà dû interrompre la prise d'un autre médicament contre le rhume des foins ou d'autres allergies en raison d'allergies ou d'autres troubles;
- si vous avez des antécédents d'infections tuberculeuses;
- si vous avez des plaies dans le nez;
- si vous avez une infection (fongique, bactérienne ou virale);
- si vous êtes atteint(e) d'herpès oculaire (œil infecté par le virus de l'herpès);
- si vous prenez d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- si vous prenez des médicaments ayant un effet suppressif sur le système immunitaire;
- si vous êtes enceinte, projetez de le devenir ou si vous allaitez. Ne prenez pas ce médicament

durant la grossesse ou l'allaitement sans en avoir discuté préalablement avec votre médecin.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez du kétoconazole, de l'itraconazole, du ritonavir ou du nelfinavir. Ces médicaments sont susceptibles d'interagir avec OMNARIS.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera la posologie d'OMNARIS qui vous convient.

Votre médecin ou votre pharmacien vous a expliqué quand et comment prendre OMNARIS. Suivez ses directives à la lettre, car il se peut qu'elles diffèrent de l'information fournie dans ce dépliant.

OMNARIS doit être pris une fois par jour.

### Dose habituelle :

**Adultes et adolescents de 12 ans et plus :** La dose recommandée est de 2 vaporisations dans chaque narine une fois par jour (dose quotidienne totale de 200 microgrammes).

La dose quotidienne maximale totale ne doit pas dépasser 2 vaporisations dans chaque narine (200 microgrammes par jour).

OMNARIS n'est pas approuvé actuellement pour traiter les patients âgés de moins de 12 ans.

### Comment utiliser OMNARIS de façon appropriée :

#### Préparation avant l'utilisation :

1. Retirez OMNARIS de son sachet inviolable en papier d'aluminium et inscrivez la date d'ouverture sur l'autocollant prévu à cette fin. Détachez cet autocollant et collez-le sur votre vaporisateur nasal. Il est important de jeter le vaporisateur 4 mois après cette date.
2. Agitez doucement le vaporisateur et déclenchez la pompe en pressant huit fois sur les épaules de l'applicateur. Lisez attentivement toutes les instructions et utilisez le vaporisateur en respectant scrupuleusement le mode d'emploi. Si

le vaporisateur est inutilisé pendant 4 jours consécutifs ou plus, redéclenchez la pompe en vaporisant une fois ou jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse. En plus des 120 doses, le flacon contient suffisamment de médicament pour vous permettre de déclencher et de redéclencher la pompe.

#### Utilisation du vaporisateur :

1. Au besoin, mouchez-vous pour nettoyer vos narines.
2. Agitez doucement le flacon et retirez le capuchon.
3. Tenez le flacon fermement en plaçant votre index et votre majeur de chaque côté de l'embout tout en soutenant la base du flacon avec votre pouce (figure 1).

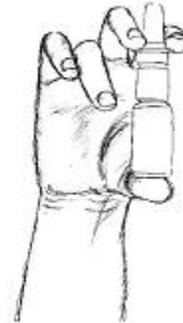


Figure 1

4. Insérez l'embout dans une narine et bouchez l'autre avec un doigt (figure 2).



Figure 2

5. Inclinez légèrement la tête vers l'avant et, tout en maintenant le flacon à la verticale, pressez rapidement et fermement sur la pompe en inspirant par le nez (figure 3).

**Évitez de vous vaporiser le médicament dans les yeux ou directement sur la cloison des fosses nasales.**



Figure 3

- Si vous avez besoin d'une deuxième vaporisation dans cette narine, recommencez les étapes 3 à 5. Recommencez les étapes 3 à 6 pour l'autre narine.

**Instructions de nettoyage de l'applicateur :**

Après l'utilisation quotidienne de votre vaporisateur nasal, essuyez l'embout de l'applicateur à l'aide d'un chiffon propre et remettez le capuchon.

Une fois par semaine, ou chaque fois que l'applicateur se bouche, suivez les instructions de nettoyage suivantes (**n'essayez pas de dégager le minuscule orifice du vaporisateur à l'aide d'une aiguille ou de tout autre objet pointu**) :

- Retirez le capuchon et tirez délicatement vers le haut pour libérer l'applicateur nasal.
- Lavez le capuchon et l'applicateur à l'eau tiède.
- Essuyez puis remettez l'applicateur nasal.
- Déclenchez l'applicateur en vaporisant une fois ou jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse.
- Remettez le capuchon.

**Comment savoir si votre vaporisateur nasal est vide :**

Vous pouvez voir la quantité de produit qui reste par une fenêtre située sur le vaporisateur. Jetez le vaporisateur après 120 vaporisations ou 4 mois après l'ouverture du sachet en papier d'aluminium, selon la première éventualité.

**Surdose :**

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Il est très important d'utiliser OMNARIS régulièrement. Si vous oubliez une dose, vous devez prendre la prochaine dose au moment habituel. Ne doublez pas la dose.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tout médicament, OMNARIS peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires qui peuvent se manifester à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes en vaporisateur nasal, y compris OMNARIS, sont les suivants :

- maux de tête;
- saignements de nez;
- ulcères nasaux;
- douleur, sensation de brûlure, irritation ou sécheresse à l'intérieur du nez;
- nausées;
- sécheresse buccale;
- diminution de la sensibilité gustative;
- mal de gorge.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			X
	Infection fongique dans le nez.		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise d'OMNARIS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante contrôlée (15–30 °C). Ne pas congeler. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

#### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes à franchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

[www.covispharma.com](http://www.covispharma.com)

ou en communiquant avec Covis Pharma GmbH au :

Des questions ou préoccupations? 1-833-523-3009

Importé par :

Innomar Strategies Inc.

3470 Superior Court, Oakville, ON, L6L 0C4 Canada

Cette notice a été préparée par :

Covis Pharma GmbH, Zug, Switzerland.

OMNARIS® est une marque déposée de Covis Pharma GmbH.

Le logo de Covis est une marque déposée de Covis

Pharma GmbH.

© 2021 Covis Pharma GmbH

Dernière révision: 11 février 2021