

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DYMISTA**<sup>MD</sup>

Suspension de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone en vaporisateur nasal

137 mcg/50 mcg par vaporisation dosée

Antihistaminique et corticostéroïde

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke (ON)  
M8Z 2S6

Date de révision : 3 octobre 2019

Numéro de contrôle : 221498

<sup>MD</sup>DYMISTA est une marque déposée de Meda AB; utilisée sous licence par BGP Pharma ULC (faisant affaires sous le nom de Mylan)

## 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 USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
TOXICOLOGIE .....	25
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>35</b>

# PrDYMISTA<sup>MD</sup>

Suspension de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone en vaporisateur nasal

137 mcg/50 mcg par vaporisation dosée

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Intranasale	Suspension pour vaporisateur nasal / 137 mcg de chlorhydrate d'azélastine et 50 mcg de propionate de fluticasone par vaporisation dosée	Chlorure de benzalkonium, carboxyméthylcellulose sodique, EDTA de disodium, glycérol, cellulose microcristalline, alcool phénytylique, polysorbate 80 et eau purifiée

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DYMISTA<sup>MD</sup> (chlorhydrate d'azélastine/propionate de fluticasone) est indiqué pour

- le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave et des symptômes oculaires qui y sont associés chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans ou plus pour qui la prise d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes intranasaux en monothérapie ne suffit pas.

#### Enfants (< 6 ans) :

DYMISTA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

### CONTRE-INDICATIONS

DYMISTA est contre-indiqué chez les patients qui ont :

- une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant (*pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).
- une infection fongique ou bactérienne des voies respiratoires, ou une tuberculose non traitée.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Généralités**

Des effets généraux ont été signalés lors de l'utilisation de corticostéroïdes par voie nasale, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à fortes doses pendant de longues périodes. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux et peuvent varier d'un patient à l'autre et selon les différentes préparations à base de corticostéroïdes. Les effets généraux possibles comprennent notamment le syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, l'inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, la formation de cataracte et le glaucome.

Bien que les effets généraux aient été minimes aux doses recommandées de propionate de fluticasone, le risque augmente à des doses plus fortes. Par conséquent, il faut éviter l'administration d'une dose plus élevée que les doses recommandées de DYMISTA.

### **Effets sur le système nerveux central**

#### ***Somnolence***

Lors des essais cliniques, certains patients ont signalé avoir ressenti de la somnolence (7 des 1006 patients adultes et adolescents ainsi que 2 des 416 enfants) lors du traitement par DYMISTA en vaporisation nasale (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut recommander aux patients de ne pas s'adonner à des activités dangereuses exigeant de la vigilance et une coordination motrice, telles que faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule, après avoir utilisé le vaporisateur nasal DYMISTA. La prise concomitante de DYMISTA et d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central doit être évitée en raison du risque de baisse additionnelle de la vigilance et d'atteinte plus importante au fonctionnement du système nerveux central (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-mode de vie).

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

#### ***Effets locaux sur la muqueuse nasale***

Lors d'essais cliniques d'une durée de 2 semaines, les cas d'épistaxis ont été plus fréquents chez les patients traités par DYMISTA en vaporisation nasale que chez ceux ayant reçu un placebo (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas d'ulcères et de perforation de la cloison des fosses nasales peuvent survenir à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale.

#### ***Cicatrisation des plaies***

En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont été récemment atteints d'un ulcère de la cloison des fosses nasales ou qui viennent de subir une intervention chirurgicale ou un trauma nasal ne doivent pas utiliser le vaporisateur nasal DYMISTA avant que la plaie soit cicatrisée.

#### ***Infections à Candida***

Lors des essais cliniques sur le propionate de fluticasone administré par voie nasale, des cas d'infection à *Candida albicans* localisée dans le nez et le pharynx ont été signalés. Lorsqu'une

telle infection apparaît, il peut être nécessaire de prescrire un traitement local approprié et d'arrêter le traitement par DYMISTA. Les patients qui utilisent le vaporisateur nasal DYMISTA pendant plusieurs mois ou plus longtemps doivent être examinés régulièrement afin que toute infection à *Candida* ou tout autre signe d'effet indésirable sur la muqueuse nasale puisse être décelé.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Effets sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)***

L'administration de doses excessives de corticostéroïdes peut entraîner l'apparition de signes ou de symptômes d'hypercorticisme et/ou l'inhibition du fonctionnement de l'axe HHS.

L'administration concomitante de corticostéroïdes par voie intranasale et d'autres corticostéroïdes par inhalation peut augmenter le risque d'hypercorticisme et/ou d'inhibition du fonctionnement de l'axe HHS.

#### ***Effets sur la croissance***

On a observé une diminution de la vitesse de croissance chez les enfants recevant une corticothérapie par voie intranasale. Par conséquent, les enfants et adolescents doivent recevoir la plus faible dose permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes.

Les médecins doivent surveiller de près la croissance des enfants et adolescents prenant des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration, et évaluer les bienfaits de la corticothérapie par rapport au risque d'inhibition de la croissance, particulièrement s'il y a un ralentissement apparent de la croissance.

#### ***Substitution d'un corticostéroïde***

La substitution d'un corticostéroïde à action générale par le propionate de fluticasone doit se faire de façon graduelle et sous la surveillance étroite du médecin. En pareil cas, il faut suivre les lignes directives présentées dans la section « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ».

S'il y a lieu de croire que la fonction surrénalienne est perturbée, il faut faire preuve de prudence lors du passage de la corticothérapie à action générale à DYMISTA.

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

Le propionate de fluticasone subit un métabolisme de premier passage important par l'enzyme hépatique cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Par conséquent, l'exposition systémique de DYMISTA chez les patients atteints d'hépatopathie risque d'être accrue et, par le fait même, d'augmenter l'incidence des effets indésirables systémiques. La prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Le ritonavir (un inhibiteur très puissant du CYP3A4) peut faire augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Depuis que le propionate de fluticasone est commercialisé, on a signalé des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets généraux corticostéroïdiens chez des patients prenant concurremment du propionate de fluticasone et du ritonavir. On s'attend aussi à ce qu'un traitement concomitant avec d'autres

inhibiteurs du CYP3A4, notamment des produits contenant du cobicistat, fasse augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. Par conséquent, l'administration concomitante de DYMISTA et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes. Dans ce cas, on doit surveiller de près les patients pour tout effet indésirable général en lien avec les corticostéroïdes.

### **Système immunitaire**

Les patients qui prennent des immunosuppresseurs, tels que des corticostéroïdes, sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent s'aggraver ou même être mortelles chez les patients non immunisés qui prennent des corticostéroïdes. Les patients qui n'ont jamais eu ces maladies doivent donc éviter d'être exposés à ces virus. On ignore comment la dose, la voie d'administration et la durée de la corticothérapie 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. En cas d'exposition au virus de la varicelle, un traitement prophylactique par l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VZIG) peut être indiqué. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'une injection intramusculaire d'immunoglobulines polyvalentes peut être indiquée, au besoin. Si le patient contracte la varicelle, on peut envisager un traitement par des antiviraux.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections surviennent au cours du traitement. On a observé une diminution de la résistance aux infections locales pendant la corticothérapie; l'administration d'un traitement approprié ou l'arrêt du traitement par DYMISTA en vaporisation nasale pourrait se révéler nécessaire. Le vaporisateur nasal DYMISTA ne doit pas être prescrit aux patients atteints d'une tuberculose (*voir* CONTRE-INDICATIONS). De plus, il doit être administré avec précaution, le cas échéant, aux patients qui sont atteints d'une infection fongique ou bactérienne localisée ou générale n'ayant jamais été traitée, d'une infection virale ou parasitaire générale ou d'herpès oculaire, en raison du risque d'aggravation de ces infections.

### **Yeux**

À la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale, on a signalé comme étant un effet de classe des cas de sécheresse et d'irritation des yeux, de conjonctivite, de vision trouble et, rarement, de glaucome, de cataractes et d'augmentation de la pression intraoculaire.

Des troubles de la vision peuvent être signalés à la suite de l'administration systémique et topique (y compris par voie intranasale, en inhalation et par voie intraoculaire) de corticostéroïdes. Si un patient présente des symptômes comme une vision trouble ou d'autres troubles de la vision, il faudrait songer à l'orienter vers un ophtalmologiste afin d'obtenir une évaluation des causes possibles, notamment des cataractes, un glaucome ou une maladie rare comme la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), maladies qui ont déjà été signalées après l'administration systémique et topique de corticostéroïdes.

Par conséquent, une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une modification de la vision ou ayant des antécédents d'augmentation de la pression oculaire, de glaucome et/ou de cataractes.

Dans le cadre d'une étude comparative de 12 mois menée auprès de 612 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans et atteints de rhinite allergique apériodique ou de rhinite vasomotrice, on a évalué la survenue du glaucome et la formation de cataractes en mesurant la pression intraoculaire et en réalisant des examens à l'aide d'une lampe à fentes. Parmi les 612 patients participant à l'étude, 405 ont été répartis au hasard pour recevoir DYMISTA (1 vaporisation par narine, 2 fois par jour) et 207, du propionate de fluticasone (2 vaporisations par narine, 1 fois par jour). Dans le groupe utilisant le vaporisateur nasal DYMISTA, un patient a présenté une augmentation de la pression intraoculaire après 6 mois. De plus, trois patients ont présenté des signes de cataractes sous-capsulaires postérieures après 6 mois et un autre, après 12 mois (fin du traitement). Dans le groupe sous propionate de fluticasone, trois patients ont présenté des signes de cataractes sous-capsulaires postérieures après 12 mois (fin du traitement).

### **Psychologique et comportemental**

Bien que rares, des effets psychologiques et comportementaux sont possibles (particulièrement chez les enfants). On a notamment rapporté des cas d'hyperactivité psychomotrice, de troubles du sommeil, d'anxiété, de dépression ou d'agressivité liés aux corticostéroïdes par voie intranasale.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Il existe peu de données, voire aucune, sur l'utilisation du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone chez les femmes enceintes. Par conséquent, le vaporisateur nasal DYMISTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (*voir TOXICOLOGIE*), en particulier pendant le premier trimestre de la grossesse.

Le propionate de fluticasone, comme les autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs (*voir TOXICOLOGIE*). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants ne sont observés qu'à des doses entraînant une exposition générale élevée; l'administration directe par voie intranasale assure une exposition générale minimale. La portée de ces résultats chez l'humain n'a pas encore été établie.

Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses considérables de glucocorticostéroïdes durant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin que tout signe d'hypoadrénalisme soit décelé.

**Femmes qui allaitent :** Les glucocorticostéroïdes passent dans le lait maternel. On ignore si après administration par voie nasale, le chlorhydrate d'azélastine ou ses métabolites et le propionate de fluticasone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Le vaporisateur nasal DYMISTA ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent les risques possibles pour le nouveau-né ou le nourrisson (*voir TOXICOLOGIE*).

**Enfants (< 6 ans) :** DYMISTA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les essais cliniques sur DYMISTA comprenaient un nombre restreint de patients âgés de 65 ans ou plus. Selon les données dont on dispose sur DYMISTA, il

n'est pas nécessaire d'en ajuster la posologie chez les personnes âgées (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

**Insuffisance hépatique :** Aucun essai pharmacocinétique portant sur DYMISTA n'a été officiellement mené auprès de sujets souffrant d'insuffisance hépatique. Toutefois, l'exposition systémique au fuorate de fluticasone par inhalation était 3 fois plus élevée chez les insuffisants hépatiques légers, modérés et sévères que chez les sujets sains. On doit donc surveiller de près les patients pour tout effet secondaire en lien avec les corticostéroïdes (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables signalés lors des études cliniques comparatives sur DYMISTA ont été principalement associés à une irritation des muqueuses du nez ou de la gorge, et étaient conformes aux effets attendus de l'application d'un médicament topique sur une membrane déjà enflammée. En général, les effets indésirables sont survenus à des fréquences similaires chez les patients traités par DYMISTA et chez ceux traités par de l'azélastine seule ou du fluticasone seul.

Une dysgueusie, c'est-à-dire le goût désagréable d'une substance en particulier, peut survenir après l'administration (souvent imputable à une méthode d'application incorrecte, notamment si on penche trop la tête vers l'arrière durant l'administration).

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

*Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours des essais cliniques menés sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

#### *Adultes et adolescents de 12 ans ou plus*

Les bases de données sur l'innocuité de DYMISTA comprennent au total 1006 patients atteints de rhinite allergique saisonnière (97 adolescents et 909 adultes) et traités par DYMISTA deux fois par jour dans chaque narine, dans le cadre de 4 études cliniques (3 études déterminantes et une étude non déterminante) à répartition aléatoire, à double insu et avec placebo, d'une durée de 2 semaines.

Les effets indésirables survenus durant le traitement dans le groupe sous DYMISTA et dans les autres groupes des 4 études cliniques ont été réunis.

Le **tableau 1** présente un aperçu des données groupées relatives aux effets indésirables survenus pendant le traitement et provenant de cet ensemble d'études de phase III de 2 semaines. Dans tous les groupes de traitement, le pourcentage de sujets ayant présenté au moins un effet indésirable était faible, et la majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère. Au total,



35 sujets ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables (11 sujets dans le groupe DYMISTA et 10 sujets dans le groupe placebo). Trois sujets (2 sujets sous DYMISTA; 1 sujet sous placebo) ont présenté des effets indésirables graves; aucun de ces effets n'a été considéré comme étant lié à l'administration du médicament à l'étude. Dans la population groupée, la fréquence des effets indésirables était généralement semblable à celle des effets indésirables de chacune des études.

**Tableau 1 Effets indésirables survenus pendant le traitement à une fréquence  $\geq 1,0$  % chez les adultes et les adolescents du groupe de traitement par DYMISTA, par ordre de fréquence décroissant (études MP4001, MP4002, MP4004 et MP4006)**

Terme privilégié	DYMISTA N = 1006	Placebo N = 1012	AZE* N = 851	FLU** N = 846
Dysgueusie	41 (4,1)	2 (0,2)	44 (5,2)	4 (0,5)
Épistaxis	22 (2,2)	20 (2,0)	14 (1,6)	14 (1,7)
Céphalées	22 (2,2)	12 (1,2)	20 (2,4)	20 (2,4)

\* Chlorhydrate d'azélastine dans l'excipient de DYMISTA

\*\* Propionate de fluticasone dans l'excipient de DYMISTA

#### Patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans

Les données sur l'innocuité chez les enfants de 6 à 11 ans présentées ci-dessous proviennent de l'exposition à DYMISTA chez 152 patients atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) recevant une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo de deux semaines.

Le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 1$  % dans n'importe lequel des groupes de traitement) considérés par l'investigateur comme étant potentiellement liés à DYMISTA ou au placebo dans l'essai clinique contrôlé sur la RAS.

**Tableau 2 Effets indésirables liés au traitement, survenus à une fréquence  $\geq 1,0$  % chez les enfants âgés de 6 à 11 ans de n'importe quel groupe de traitement, par ordre de fréquence décroissant (étude MP4008)**

Terme privilégié	DYMISTA N = 152	Placebo N = 152
Dysgueusie	6 (3,9 %)	0 (0,0 %)
Épistaxis	6 (3,9 %)	3 (2,0 %)

#### Effets indésirables du médicament moins fréquents lors des essais cliniques ( $< 1,0$ %)

Cette section comprend les autres effets indésirables issus des données groupées des 4 études contrôlées par placebo menées chez des adultes et des adolescents ainsi que de l'étude contrôlée par placebo menée chez des enfants de 6 à 11 ans, qui

- ont été signalés par au moins 1 patient utilisant DYMISTA et considérés par l'investigateur comme étant possiblement liés au médicament à l'étude, ou
- ont été signalés par au moins 3 patients utilisant DYMISTA et sont survenus à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo.

#### **Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène**

**Troubles oculaires :** irritation oculaire

**Troubles gastro-intestinaux :** xérostomie, nausées, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, vomissements

**Troubles généraux et atteintes au point d'administration :** érosion des muqueuses, fatigue, goût anormal du produit, ulcération des muqueuses

**Infections et infestations :** infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, pharyngite, infection virale des voies respiratoires supérieures

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** polydipsie

**Troubles du système nerveux :** somnolence, étourdissements, hypoguesie, léthargie, parosmie

**Troubles psychiatriques :** désorientation

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** gêne nasale, toux, douleur oropharyngée, éternuements, irritation de la gorge, sécheresse nasale, rhinalgie, rhinorrhée, syndrome d'écoulement postnasal, sécheresse de la gorge, congestion nasale, trouble des muqueuses nasales, ulcères de la cloison des fosses nasales

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** sécheresse cutanée, prurit, éruption papuleuse

### **Essai sur l'innocuité à long terme (12 mois) chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus**

Dans le cadre d'un essai ouvert comparatif avec agent actif de 12 mois portant sur l'innocuité à long terme, 404 patients (28 adolescents et 376 adultes) atteints de rhinite allergique apériodique ou de rhinite vasomotrice ont été traités au moyen de DYMISTA, à raison d'une vaporisation par narine, 2 fois par jour, et 207 patients ont reçu du propionate de fluticasone, à raison de 2 vaporisations par narine, 1 fois par jour. Au total, 47 % des sujets sous DYMISTA et 44 % des sujets sous propionate de fluticasone ont signalé au moins un effet indésirable pendant le traitement. De plus, 9 % des sujets sous DYMISTA et 11 % des sujets sous propionate de fluticasone ont signalé au moins un effet indésirable considéré par l'investigateur comme étant possiblement lié au médicament à l'étude. Les effets indésirables les plus courants pendant le traitement ( $\geq 2$  %) dans le groupe DYMISTA ont été les suivants : céphalées, pyrexie, toux, congestion nasale, rhinite, dysgueusie, infection virale, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, douleur, diarrhée et épistaxis. Parmi ces effets indésirables, l'investigateur a considéré les céphalées, la pyrexie, la toux, la congestion nasale, la rhinite, la dysgueusie et l'épistaxis comme étant possiblement liés au médicament à l'étude. Dans le groupe sous DYMISTA, 7 patients (2 %) ont présenté une épistaxis légère et 1 patient ( $< 1$  %), une épistaxis modérée. Dans le groupe utilisant le vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone, 1 patient ( $< 1$  %) a présenté une épistaxis légère. Aucun patient n'a signalé d'épistaxis grave. On a effectué des examens ciblés du nez qui n'ont révélé aucun ulcère nasal ni aucune perforation de la cloison des fosses nasales. Onze des 404 patients (2,7 %) utilisant le vaporisateur nasal DYMISTA et 6 des 207 patients (2,9 %) utilisant le vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone ont abandonné l'essai pour cause d'effets indésirables.

### **Essai sur l'innocuité à long terme (3 mois) chez les patients pédiatriques de 6 à 11 ans**

Dans le cadre de l'essai sur l'innocuité ouvert contrôlé par médicament actif de trois mois mené chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans, 264 patients atteints de rhinite allergique (RA) ont été traités par DYMISTA à raison d'une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour et 89 patients ont été traités à l'aide de propionate de fluticasone en vaporisateur nasal à raison d'une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour. Au total, le taux d'effets indésirables survenus pendant le traitement a été de 40 % dans le groupe de traitement par DYMISTA et de 36 % dans le groupe traité à l'aide du propionate de fluticasone en vaporisateur nasal. Les effets

secondaires survenus pendant le traitement par DYMISTA les plus fréquemment signalés ( $\geq 2\%$ ) ont été les suivants : épistaxis, céphalées, douleur oropharyngée, vomissements, douleurs abdominales hautes, toux, pyrexie, otite moyenne, infection des voies respiratoires supérieures, diarrhée, nausées, otite externe et urticaire. Dans le groupe de traitement par DYMISTA, 23 patients (9 %) ont présenté une épistaxis légère et 3 patients (1 %), une épistaxis modérée. Dans le groupe utilisant le propionate de fluticasone en vaporisateur nasal, 8 patients (9 %) ont présenté une épistaxis légère. Aucun patient n'a présenté une épistaxis grave. Des examens des fosses nasales ont été effectués et aucun ulcère ni aucune perforation de la cloison des fosses nasales n'ont été observés. Au total, 4 des 264 patients traités par DYMISTA (2 %) et 3 des 89 patients traités par propionate de fluticasone en vaporisateur nasal (3 %) ont quitté l'essai à cause des effets indésirables.

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

En plus des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation de DYMISTA (il n'est pas possible d'estimer la fréquence) :

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : vertige

**Troubles cardiaques** : palpitations

**Troubles oculaires** : vision trouble

**Troubles gastro-intestinaux** : diarrhée

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : douleur à la poitrine, douleur, réponse thérapeutique inattendue

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité

**Examens** : résultat faux positif au dépistage de drogues, augmentation de la fréquence cardiaque, perte de poids

**Troubles du système nerveux** : sensation de brûlure, anosmie, agueusie, sédation

**Troubles psychiatriques** : anxiété, insomnie d'endormissement, agitation, troubles de la pensée, hyperactivité psychomotrice, dépression

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : perforation de la cloison des fosses nasales, dyspnée, obstruction nasale, ulcères de la cloison des fosses nasales

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée, enflure du visage, urticaire

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec DYMISTA. On s'attend à ce que les interactions médicamenteuses de l'association reflètent celles de chacun des composants pris individuellement. La section suivante présente les interactions observées avec chacun des composants de DYMISTA.

### ***Inhibiteurs du cytochrome P450***

Une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets en bonne santé prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du CYP3A4) peut faire augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Après le lancement du produit sur le marché, on a signalé des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets généraux corticostéroïdiens chez des patients

recevant concurremment du propionate de fluticasone et du ritonavir. On s'attend aussi à ce qu'un traitement concomitant associant d'autres inhibiteurs du CYP3A4, notamment des produits contenant du cobicistat, fasse augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. Par conséquent, l'administration concomitante de DYMISTA et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur le risque accru d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes, et dans ce cas, on doit surveiller de près les patients pour tout effet indésirable général en lien avec les corticostéroïdes.

Cette étude montre également que d'autres inhibiteurs du CYP3A4 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition générale au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Toutefois, depuis la mise sur le marché du produit à l'échelle mondiale, il y a eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition générale accrue au propionate de fluticasone.

### ***Dépresseurs du système nerveux central***

L'utilisation concomitante de DYMISTA en vaporisation nasale et d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central doit être évitée, car une somnolence et une atteinte du fonctionnement du système nerveux central peuvent survenir (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Type de médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaires cliniques</b>
Ritonavir Cobicistat	EC, AC	Effets généraux tels que le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne	L'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir ou de produits contenant du cobicistat doit être évitée ( <i>voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu</i> ).
Kétoconazole	EC, AC	Légère augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de kétoconazole ( <i>voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu</i> ).
Acide acétylsalicylique	T		En présence d'hypoprothrombinémie, l'administration concomitante de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique impose la prudence.
Cimétidine	EC	Après l'administration par voie orale de 4,4 mg de chlorhydrate d'azélastine, 2 fois par jour, on a noté que la cimétidine augmentait la concentration plasmatique de l'azélastine. On croit que cela est dû à une interaction entre la cimétidine et le système hépatique du cytochrome P450, qui entraîne l'inhibition de la biotransformation de l'azélastine. On n'a pas observé d'interaction après un traitement concomitant à la ranitidine.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de cimétidine.

EC = essai clinique; AC = après la commercialisation; T = théorique

### **Interactions médicament-mode de vie**

Lors des essais cliniques, on a signalé des cas de somnolence chez certains patients (0,7 %) prenant DYMISTA (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas isolés de fatigue, d'épuisement, d'étourdissements ou de faiblesse, pouvant aussi être causés par la maladie elle-même, peuvent survenir pendant l'emploi du vaporisateur nasal DYMISTA. Le cas échéant, cela peut nuire à la capacité de conduire et d'utiliser des machines. L'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central peuvent augmenter cet effet et doivent être évités.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Un soulagement des symptômes de rhinite allergique est observé entre 30 et 45 minutes après l'administration de DYMISTA. Cependant, comme le produit exerce pleinement son effet lorsqu'il est utilisé de façon régulière, il est important que les patients sachent qu'ils doivent prendre leur médicament à intervalles réguliers.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

**Adultes, adolescents et enfants (6 ans et plus) :** Il est recommandé d'administrer DYMISTA à raison d'une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir).

### **Populations particulières**

#### *Femmes enceintes*

Le vaporisateur nasal DYMISTA peut être utilisé pendant la grossesse, uniquement si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus, et ce, particulièrement durant le premier trimestre de grossesse (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières *et* TOXICOLOGIE).

#### *Femmes qui allaitent*

Le vaporisateur nasal DYMISTA peut être utilisé par les femmes qui allaitent, uniquement si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le nouveau-né/nourrisson (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières *et* TOXICOLOGIE).

#### *Personnes âgées*

Selon les données dont on dispose sur DYMISTA, aucun ajustement de la posologie n'est requis lorsque DYMISTA est administré à des personnes âgées (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS *et* Populations particulières). En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et commencer avec la dose la plus faible, vu la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.

#### *Enfants de moins de 6 ans*

Il n'est pas recommandé d'utiliser le vaporisateur nasal DYMISTA chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est exigé pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation du vaporisateur nasal DYMISTA auprès de patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, comme le propionate de fluticasone est principalement éliminé par métabolisme hépatique, on doit faire preuve de prudence lors de son administration à des patients atteints d'insuffisance hépatique car ces derniers risquent davantage de présenter des réactions indésirables systémiques associées aux corticostéroïdes. Aussi doit-on surveiller étroitement les patients accusant une maladie hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### *Insuffisance rénale ou cardiaque*

Aucune étude n'a été menée auprès de patients présentant une insuffisance rénale ou cardiaque.

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise au moment prévu. On ne doit pas doubler une dose.

### **Administration**

DYMISTA doit être réservé à une administration par voie nasale. Il est important d'éviter tout contact avec les yeux.

On doit aviser les patients d'agiter doucement le flacon avant l'utilisation jusqu'à ce qu'aucun résidu ne soit observé au fond du flacon. Le capuchon de protection peut ensuite être retiré. Avant d'utiliser DYMISTA pour la première fois, il faut amorcer la pompe en appuyant sur la collerette, puis en la relâchant, à 6 reprises, sans l'orienter vers le visage. Si DYMISTA n'est pas utilisé pendant plus de 7 jours, il faut amorcer de nouveau la pompe en appuyant sur la collerette puis en la relâchant, et ce, jusqu'à ce qu'une fine bruine apparaisse.

Après chaque utilisation, le patient doit essuyer l'embout nasal à l'aide d'un papier mouchoir ou d'un linge, et remettre le capuchon protecteur en place.

## **SURDOSAGE**

Le vaporisateur nasal DYMISTA contient du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone. Par conséquent, les risques associés à un surdosage de chacun des composants décrits ci-dessous s'appliquent à DYMISTA.

### ***Chlorhydrate d'azélastine***

En cas de surdosage à la suite d'une absorption par voie orale accidentelle, des perturbations du système nerveux central (notamment, somnolence, confusion, coma, tachycardie et hypotension) causées par le chlorhydrate d'azélastine sont à prévoir d'après les résultats d'études expérimentales chez l'animal. Il est donc recommandé de prendre des mesures de soutien générales en cas de surdosage.

Actuellement, on ne connaît pas d'antidote à DYMISTA. L'ingestion d'antihistaminiques peut causer de graves effets indésirables chez les enfants. Par conséquent, le vaporisateur nasal DYMISTA doit être gardé hors de la portée des enfants.

### ***Propionate de fluticasone***

L'administration intranasale de 2 mg de propionate de fluticasone (10 fois la dose quotidienne recommandée) deux fois par jour pendant sept jours à des humains volontaires en santé n'a entraîné aucun effet sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Cependant, lorsqu'il est utilisé de façon prolongée en doses excessives ou en association avec d'autres préparations de corticostéroïdes, des effets généraux liés aux corticostéroïdes, tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne, peuvent apparaître. Si de tels changements surviennent, l'administration de propionate de fluticasone doit être interrompue graduellement, conformément aux mesures acceptées pour mettre fin à un traitement de longue durée par corticostéroïdes (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

La restauration du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut se faire lentement. Durant les périodes de stress physique intense (p. ex., infection grave, trauma et chirurgie), il pourrait être souhaitable d'administrer un supplément de corticostéroïdes à action générale.

Le traitement de ces affections doit être symptomatique. Selon la quantité avalée, il peut être recommandé de procéder à un lavage gastrique. Actuellement, on ne connaît pas d'antidote à DYMISTA.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

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

### **Mode d'action**

DYMISTA contient du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone, qui ont des modes d'action différents pour soulager les symptômes de la rhinite allergique et de la rhinoconjonctivite.

### ***Propionate de fluticasone***

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde synthétique trifluoré doté d'une très grande affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et il exerce une activité anti-inflammatoire puissante, soit de 3 à 5 fois plus puissante que celle du dexaméthasone, lors de la liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes humains clonés et des essais d'expression génique. La pertinence clinique de ces observations n'a pas encore été établie.

Le mode d'action précis par lequel le propionate de fluticasone agit sur les symptômes de la rhinite allergique n'est pas connu. Il a été démontré que les corticostéroïdes entraînent une vaste gamme d'effets sur plusieurs types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) qui interviennent dans l'inflammation.

### ***Chlorhydrate d'azélastine***

L'azélastine, un dérivé de la phtalazinone, est considérée comme un puissant antiallergique à action prolongée antagoniste sélectif des récepteurs H1 et un stabilisateur des mastocytes qui exerce des propriétés anti-inflammatoires. Des données d'études in vivo (précliniques) et in vitro montrent que l'azélastine inhibe la synthèse ou la libération des médiateurs chimiques connus pour intervenir dans les réactions allergiques immédiates et retardées tels que les leucotriènes, l'histamine, le facteur d'activation des plaquettes (PAF) et la sérotonine. Le chlorhydrate d'azélastine contenu dans le vaporisateur nasal DYMISTA est un mélange racémique, et aucune différence au chapitre de l'activité pharmacologique n'a été observée entre les énantiomères dans les études in vitro. La déméthylazélastine, principal métabolite, exerce également une activité antagoniste des récepteurs H1.

### **Pharmacodynamie**

On ne s'attend pas à ce que le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone entraînent des interactions pharmacodynamiques, à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandée pour l'administration par voie nasale (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

### **Pharmacocinétique**

#### ***Absorption***

Après l'administration intranasale de deux vaporisations par narine (548 µg de chlorhydrate d'azélastine et 200 µg de fluticasone) de DYMISTA, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne ( $\pm$  écart-type) était de  $194,5 \pm 74,4$  pg/mL pour l'azélastine et de  $10,3 \pm 3,9$  pg/mL pour le propionate de fluticasone, et l'exposition maximale moyenne (ASC) était de  $4217 \pm 2618$  pg·h/mL pour l'azélastine et de  $97,7 \pm 43,1$  pg·h/mL pour le fluticasone. Le temps moyen ( $t_{max}$ ) nécessaire pour atteindre l'exposition maximale après l'administration d'une dose unique a été de 0,5 heure pour l'azélastine et de 1,0 heure pour le fluticasone.

L'absorption directe du propionate de fluticasone dans le nez est négligeable en raison de sa faible solubilité dans l'eau et du fait que la majeure partie de la dose est finalement avalée. Lorsqu'il est administré par voie orale, l'exposition générale est  $< 1$  % en raison de la faible absorption et de la biotransformation présystémique. Par conséquent, l'absorption générale totale découlant de l'absorption nasale et orale (dose avalée) est négligeable.

On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques entre le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone. Cependant, l'exposition générale au fluticasone a augmenté d'environ 50 % par rapport à celle associée à un vaporisateur nasal à base de fluticasone sur le marché. La concentration sérique générale absolue est encore très faible et correspond à celle associée à l'administration intranasale de propionate de fluticasone, avec une concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne d'environ 10 pg/mL. L'exposition générale à l'azélastine contenue dans le vaporisateur nasal DYMISTA était semblable à celle associée à un vaporisateur nasal à base d'azélastine sur le marché.

#### ***Distribution***

Le propionate de fluticasone présente un fort volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le volume de distribution de l'azélastine est élevé, ce qui témoigne d'une répartition prédominante dans les tissus périphériques. Le taux de liaison aux protéines est de 80 à 90 %. De



plus, les deux médicaments ont une marge thérapeutique large. Par conséquent, des réactions causées par le déplacement du médicament de son site de liaison sont peu susceptibles de survenir.

### ***Biotransformation***

Le propionate de fluticasone est éliminé rapidement de la circulation générale, principalement par biotransformation hépatique; il est métabolisé en un dérivé inactif de l'acide carboxylique par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, tels que le kétoconazole et le ritonavir, étant donné le risque accru d'exposition générale au propionate de fluticasone (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'azélastine est métabolisée sous forme de N-déméthylazélastine par le système enzymatique du cytochrome P450. Les principaux isoformes du cytochrome P450 responsables de la biotransformation de l'azélastine n'ont pas encore été identifiés.

### ***Élimination***

Le taux d'élimination du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse est linéaire sur l'intervalle posologique allant de 250 à 1000 µg et est caractérisé par une clairance plasmatique élevée (Cl = 1,1 L/min). La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %), et moins de 5 % du médicament est éliminé sous forme de métabolite de l'acide carboxylique. L'excrétion dans la bile est la principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites.

La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration d'une seule dose d'azélastine est d'environ 20 à 25 heures pour l'azélastine et d'environ 45 heures pour le métabolite actif N-déméthylazélastine. L'excrétion se fait principalement par voie fécale.

### **Populations et états particuliers**

Les propriétés pharmacocinétiques de DYMISTA en vaporisation nasale n'ont pas été étudiées chez les populations particulières, et on ne possède pas de données précises liées au sexe.

Toutefois, on n'a pas relevé de différences significatives en ce qui a trait à la  $t_{1/2}$ , à la  $C_{max}$  ou à l'ASC lors d'une étude comparant l'administration d'une seule dose de 4 mg d'azélastine chez 6 patients atteints d'insuffisance hépatique et des sujets normaux. Il faut user de prudence lors de l'extrapolation de ces données en contexte d'usage prolongé.

Lors d'une étude portant sur l'administration d'une seule dose de 4 mg d'azélastine à 9 patients, l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min) a entraîné une augmentation de 70 à 75 % des valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC comparativement à celles de sujets en bonne santé. Cependant, le nombre de patients évalués dans le cadre de cette étude est trop restreint pour fournir des résultats significatifs. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation d'un vaporisateur nasal à base d'azélastine chez les insuffisants rénaux. Le temps nécessaire à l'atteinte de la concentration maximale n'a pas changé.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30°C. Ne pas réfrigérer ni congeler.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Une fois la pompe amorcée, le flacon doit être jeté après l'administration de 28 ou de 120 vaporisations, ou si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la première utilisation.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DYMISTA est une suspension blanche, homogène et redispersable conçue pour une administration intranasale qui contient comme ingrédients actifs du chlorhydrate d'azélastine à 0,1 % (p/p) et du propionate de fluticasone à 0,037 % (p/p), de même que les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium, carboxyméthylcellulose sodique, EDTA de disodium, glycérol, cellulose microcristalline, alcool phénéthylique, polysorbate 80 et eau purifiée.

DYMISTA est offert en une teneur. Lorsque la pompe est amorcée, chaque vaporisation dosée fournit un volume moyen de 0,137 mL contenant 137 µg de chlorhydrate d'azélastine et 50 µg de propionate de fluticasone. Le médicament est mis dans des flacons de verre ambré de type I de différentes tailles :

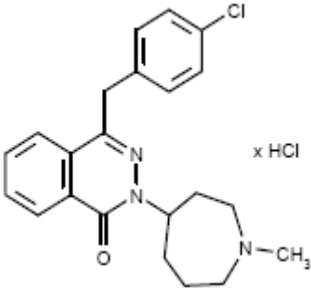
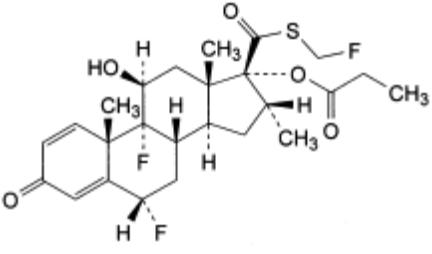
- Flacons de 25 mL contenant 23,0 g de médicament et fournissant au moins 120 vaporisations.
- Flacons de 10 mL contenant 6,4 g de médicament et fournissant au moins 28 vaporisations.

Chaque flacon est doté d'une pompe de vaporisation, d'un applicateur nasal et d'un capuchon protecteur.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique :** chlorhydrate d'azélastine et propionate de fluticasone

<b>Dénomination commune :</b>	chlorhydrate d'azélastine	propionate de fluticasone
<b>Dénomination chimique :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chlorhydrate de D,L-4-(p-chlorobenzyl)-2-(N-méthylperhydroazépin-4-yl)-1(2H)-phthalazinone</li> <li>- chlorhydrate de 4-(4-chlorobenzyl)-2-[(4RS)-1-méthylhexahydro-1H-azépin-4-yl]phthalazin-1(2H)-one</li> <li>- chlorhydrate de (R,S)-4[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(hexahydro-1-méthyl-1H-azépin-4-yl)-phthalazin-1(2H)-one</li> </ul>	propanonate de 6 $\alpha$ ,9-difluoro-17-[[ (fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dièn-17 $\alpha$ -yl
<b>Formule moléculaire :</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O • HCl	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
<b>Masse moléculaire :</b>	418,37 g mol <sup>-1</sup>	500,6 g mol <sup>-1</sup>
<b>Formule développée :</b>		
<b>Propriétés physicochimiques :</b>	Poudre cristalline inodore, de couleur blanche ou presque blanche. Soluble dans l'eau : 13 g/L (25 °C), l'éthanol et le chlorure de méthylène. Le chlorhydrate d'azélastine est un mélange racémique. Il est légèrement hygroscopique.	Le propionate de fluticasone est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau.

## ESSAIS CLINIQUES

### Utilisation chez les adolescents et les adultes

#### Données démographiques et plan des essais :

**Tableau 4 : Sommaire des données démographiques relatives aux essais cliniques déterminants**

N° de l'étude	Plan de l'étude/durée	Posologie, voie d'administration et durée/médicament de l'étude et agents de comparaison	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
MP4002	Aléatoire, double insu, groupes parallèles, multicentrique  14 jours	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour 1) DYMISTA <sup>MD</sup> 2) Azélastine 3) Propionate de fluticasone 4) Placebo	831 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière	36,2 - 38,6 (12-77) ans	300H/531F
MP4004	Aléatoire, double insu, groupes parallèles, multicentrique  14 jours	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour 1) DYMISTA <sup>MD</sup> 2) Azélastine 3) Propionate de fluticasone 4) Placebo	776 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière	37,0 - 38,8 (12-77) ans	282H/494F
MP4006	Aléatoire, double insu, groupes parallèles, multicentrique  14 jours	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour 1) DYMISTA <sup>MD</sup> 2) Azélastine 3) Propionate de fluticasone 4) Placebo	1791 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière	34,2 - 36,4 (12-83) ans	694H/1097F

### Résultats des études

L'efficacité et l'innocuité de DYMISTA dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière ont été évaluées dans le cadre de 3 essais cliniques déterminants à répartition aléatoire, à double insu et avec placebo menés dans plusieurs centres auprès de 760 adultes (âgés de 18 à 78 ans) et de 88 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints de rhinite allergique saisonnière. La population des essais était composée à 64 % de femmes, à 36 % d'hommes, à 80 % de Blancs, à 16 % de Noirs, à 2 % d'Asiatiques et à 1 % de personnes d'une autre race.

Les patients présentant des symptômes nasaux modérés ou graves ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des quatre groupes de traitement : DYMISTA à raison d'une vaporisation par narine, deux fois par jour; vaporisation nasale de chlorhydrate d'azélastine; vaporisation nasale de propionate de fluticasone ou placebo. Le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone utilisés comme agents de comparaison faisaient appel au même dispositif et au même excipient que le vaporisateur nasal DYMISTA et ne sont pas offerts sur le marché.

L'innocuité et l'efficacité de DYMISTA ont également été évaluées dans le cadre d'une étude de 12 mois (MP4000) menée auprès de patients présentant une rhinite allergique chronique ou une rhinite vasomotrice. Une autre étude (3311) a été menée afin d'évaluer le délai d'action de DYMISTA selon un modèle standardisé utilisant une chambre d'exposition environnementale.

Durant les études déterminantes, les symptômes nasaux (démangeaisons nasales, congestion nasale, écoulement nasal, éternuements) et les symptômes oculaires (démangeaisons oculaires, yeux larmoyants et rougeur oculaire) ont été évalués deux fois par jour dans un journal à l'aide d'une échelle de 4 points allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes importants). Les scores ont été additionnés afin d'obtenir un score total des symptômes nasaux (STSN) et un score total des symptômes oculaires (STSO).

### Score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr)

Le paramètre d'évaluation principal pour ces études était la variation par rapport aux valeurs de départ du STSNr combiné sur 12 heures (matin et soir) (STSNr combiné : score maximum possible de 24) durant la période d'étude de 14 jours obtenu par les patients du groupe DYMISTA, comparativement à ceux des groupes placebo, azélastine seule ou propionate de fluticasone seul.

Le tableau 5 ci-dessous présente les résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal pour chacune des études déterminantes; les résultats sont exprimés sous forme de variation absolue du STSNr combiné par rapport au placebo et aux autres traitements actifs. Dans chaque étude, DYMISTA s'est révélé nettement supérieur au placebo et aux composés administrés en monothérapie (azélastine seule et fluticasone seul) sur les plans statistique et clinique. En outre, chaque substance active contribue à l'effet de l'association médicamenteuse DYMISTA. Une diminution statistiquement significative du STSN, comparativement au placebo, a été observée de 30 à 45 minutes après l'administration de la première dose de DYMISTA.

**Tableau 5 STSNr combiné sur 12 heures, matin et soir, chez les adultes et les adolescents (population ITT) – Moyennes (moindres carrés) et intervalles de confiance à 95 % pour les comparaisons par paires**

N° de l'étude	Paramètres	DYMISTA	FLU*	AZE**	PLA^
MP4002	N	207	207	208	209
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	18,3	18,2	18,3	18,6
	Moyenne (ET) de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-5,6 (5,2)	-4,7 (4,7)	-4,2 (4,6)	-2,9 (3,9)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs DYMISTA	-	0,034	0,001	< 0,001
MP4004	N	193	188	193	199
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	18,3	18,6	18,5	18,2
	Moyenne (ET) de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-5,5 (5,2)	-4,6 (5,1)	-4,5 (4,6)	-3,0 (3,9)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs DYMISTA	-	0,038	0,032	< 0,001
MP4006	N	448	450	443	448
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	19,3	19,4	19,5	19,4

N° de l'étude	Paramètres	DYMISTA	FLU*	AZE**	PLA <sup>^</sup>
	Moyenne (ET) de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-5,5 (5,2)	-4,9 (4,7)	-4,8 (4,8)	-3,4 (4,3)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs DYMISTA	-	0,029	0,016	< 0,001

\* Propionate de fluticasone dans l'excipient de DYMISTA

\*\* Chlorhydrate d'azélastine dans l'excipient de DYMISTA

<sup>^</sup> Excipient de DYMISTA

ET = écart-type

ITT = en intention de traiter

### Score total des symptômes oculaires réflexif (STSOr)

La variation par rapport aux valeurs de départ du STSOr combiné (matin et soir) était comprise dans le paramètre d'efficacité secondaire des études déterminantes (paramètre d'efficacité secondaire clé dans les études MP4004 et MP4006). Les résultats pour chacune des études déterminantes sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous. Dans toutes les études, DYMISTA s'est révélé nettement supérieur au placebo sur les plans statistique et clinique. Dans une étude sur trois, DYMISTA s'est aussi montré nettement supérieur au propionate de fluticasone sur les plans statistique et clinique. DYMISTA s'est révélé numériquement supérieur au chlorhydrate d'azélastine.

**Tableau 6 STSOr combiné sur 12 heures, matin et soir, chez les adultes et les adolescents (population ITT) – Moyennes (moindres carrés) et intervalles de confiance à 95 % pour les comparaisons par paires**

N° de l'étude	Paramètres	DYMISTA	FLU*	AZE**	PLA <sup>^</sup>
MP4002	N	207	207	208	209
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	11,9	11,4	11,5	12,1
	Moyenne de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-3,1 (4,0)	-2,6 (3,5)	-2,8 (3,8)	-1,9 (3,3)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs DYMISTA	-	0,097	0,457	< 0,001
MP4004	N	193	188	193	199
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	11,7	12,0	11,8	11,6
	Moyenne de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-3,6 (3,9)	-2,7 (3,6)	-3,0 (3,3)	-2,0 (3,1)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs DYMISTA	-	0,009	0,069	< 0,001
MP4006	N	448	450	443	448
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	12,3	12,3	12,4	12,2
	Moyenne de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-3,0 (4,0)	-2,8 (3,5)	-3,0 (3,8)	-2,0 (3,5)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs DYMISTA	-	0,247	0,912	< 0,001

\* Propionate de fluticasone dans l'excipient de DYMISTA

\*\* Chlorhydrate d'azélastine dans l'excipient de DYMISTA

<sup>^</sup> Excipient de DYMISTA

ET = écart-type

ITT = en intention de traiter

DYMISTA a également amélioré les symptômes nasaux et oculaires, l'écoulement rétronasal et la qualité de vie du patient liée à la santé (questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite – RQLQ) comparativement au placebo dans les 3 études déterminantes.

### **Délai d'action**

Les études pivot ont démontré que dans des conditions cliniques, DYMISTA l'efficacité se fait ressentir au cours des premières 30 à 45 minutes. Lors d'études en chambre avec l'azélastine, on a observé un délai d'action de 15 minutes après l'administration (l'efficacité n'a pas été évaluée avant le délai de 15 minutes). Dans une étude en chambre avec DYMISTA, on a observé un soulagement nasal statistiquement significatif des symptômes de la rhinite allergique dès la première évaluation, soit 5 minutes après l'administration de DYMISTA. Selon une analyse de répondeurs, le temps médian nécessaire pour atteindre une réduction de 50 % des symptômes nasals était d'environ 30 minutes. Un soulagement statistiquement significatif des symptômes oculaires était observé dans les 10 minutes suivant l'administration de DYMISTA.

### **Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans**

L'efficacité et l'innocuité de DYMISTA ont été évaluées lors d'un essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez 304 enfants âgés de 6 à 11 ans et atteints de rhinite allergique saisonnière (étude MP4008). Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport 1:1 pour recevoir une vaporisation de DYMISTA ou de placebo (excipient témoin) dans chaque narine deux fois par jour pendant 14 jours. Le plan de cette étude était semblable à celui des essais menés chez les adultes.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation moyenne sur deux semaines du score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr) combiné matin et soir par rapport aux valeurs de départ. La variation par rapport aux valeurs de départ du STSOr combiné matin et soir a été incluse en tant que critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. Les symptômes étaient évalués par le sujet ou par son aidant. Les résultats des analyses initiales étaient numériquement favorables, mais n'ont pas atteint le seuil de signification statistique. Les analyses post-hoc ont révélé de plus grandes différences entre DYMISTA et le placebo avec l'augmentation du degré d'auto-évaluation par les enfants. Lorsque les enfants ont eux-mêmes évalué la gravité de leurs symptômes (auto-évaluation > 90 %), les enfants traités par DYMISTA ont présenté un soulagement significativement plus important que ceux traités par placebo (voir le tableau 7). L'auto-évaluation était plus fréquente chez les enfants plus âgés, soit de 9 à 11 ans.

**Tableau 7 : STSNr et STSOr combinés sur 12 heures, matin et soir, chez les enfants de 6 à 11 ans (population en ITT) – Moyennes des moindres carrés pour les comparaisons par paires (étude MP4008)**

	STSNr			STSOr	
	DYMISTA – PLA <sup>^</sup>	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>	DYMISTA – PLA <sup>^</sup>	IC à 95 %
<b>Tous les enfants (n = 304)</b>	-0,80	-1,75, +0,15	0,099	-0,53	-1,23, +0,18
<b>Auto-évaluation des enfants &lt; 10 % (n = 157)</b>	-0,29	-1,65, +1,07		-0,19	-1,12, +0,74

	STSNr			STSOr	
	DYMISTA – PLA <sup>^</sup>	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>	DYMISTA – PLA <sup>^</sup>	IC à 95 %
Auto-évaluation des enfants 10-90 % (n = 65)	-1,14	-3,02, +0,73		-0,48	-1,80, +0,84
Auto-évaluation des enfants > 90 % (n = 82)	-2,18	-3,54, -0,82		-1,34	-2,34, -0,34

<sup>^</sup> excipient de DYMISTA, IC : intervalle de confiance, ITT : population en intention de traiter (Intent To Treat)

Dans la population de l'analyse *per protocole*, qui excluait les sujets n'ayant principalement pas observé leur traitement ou rempli leur journal électronique, une différence numériquement plus grande de la variation moyenne (moindres carrés) du STSNr a été observée dans le groupe traité par DYMISTA (-3,99) par rapport au groupe traité par placebo (-2,78) (différence = -1,21).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE HUMAINE

**Pharmacodynamie :** Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde synthétique trifluoré qui exerce une puissante activité anti-inflammatoire par son affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes. Le propionate de fluticasone a été de 3 à 5 fois plus puissant que la dexaméthasone lors des tests d'expression génique et de liaison aux récepteurs humains clonés des glucocorticoïdes. Lorsqu'il est administré sur la muqueuse nasale à une dose jusqu'à 4 fois plus élevée que la dose quotidienne recommandée, le propionate de fluticasone ne présente pas d'activité générale décelable et entraîne une faible suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), voire aucune. Après l'administration du propionate de fluticasone par voie intranasale (200 µg/jour), on n'a pas observé de variation significative de l'ASC du cortisol sérique sur 24 heures comparativement au placebo (rapport 1,01, IC à 90 % : 0,9-1,14). On considère que les préparations intranasales de propionate de fluticasone n'entraînent aucun effet glucocorticoïde général si elles sont administrées selon le schéma posologique recommandé.

L'azélastine, un dérivé de la phthalazinone, est décrite comme un antiallergique puissant à action prolongée possédant des propriétés anti-inflammatoires, stabilisatrices des mastocytes et antagonistes sélectives sur les récepteurs H<sub>1</sub>. L'azélastine inhibe la libération d'histamine par les basophiles humains.

**Pharmacocinétique :** Voir MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

Propionate de fluticasone : L'instillation topique de propionate de fluticasone (10 µg/animal) a soulagé de façon significative les éternuements et les démangeaisons nasales à la suite d'un test de provocation allergénique chez des rats sensibilisés activement. Par contre, dans un modèle de rhinite allergique chez le cobaye, le traitement topique par le propionate de fluticasone (10 µg/narine) n'a eu aucun effet sur les éternuements ni les démangeaisons. Cependant, il a entraîné le soulagement complet de la congestion nasale ainsi que la suppression du taux d'IL-4



dans le lavage nasal et du recrutement des cellules inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale. De même, le propionate de fluticasone a soulagé la congestion nasale chez le rat brun de Norvège. Chez les cobayes sensibilisés activement, l'administration de propionate de fluticasone pendant 4 jours avant le test de provocation a diminué de façon significative les symptômes nasaux, tels que les éternuements et les démangeaisons.

Chlorhydrate d'azélastine : Les activités antiallergiques (anti-rhinite) de l'azélastine ont été évaluées chez les rats et les cobayes. L'azélastine administrée par voie topique, intraveineuse ou intramusculaire a arrêté l'augmentation de l'écoulement microvasculaire causé par une provocation allergénique. Chez des cobayes sensibilisés activement, l'administration d'azélastine par voie orale a enrayé sensiblement les symptômes nasaux (éternuements, démangeaisons nasales).

## TOXICOLOGIE

### Propionate de fluticasone

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux / sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
<b>Toxicité aiguë</b>					
Souris	Orale			Une seule dose	DL <sub>50</sub> > 1000 mg/kg
	Sous-cutanée			Une seule dose	
Rats	Orale			Une seule dose	DL <sub>50</sub> > 1000 mg/kg
	Sous-cutanée			Une seule dose	
	Intraveineuse			Une seule dose	DL <sub>50</sub> > 2,0 mg/kg
	Inhalation			Une seule dose	DL <sub>50</sub> > 1,66 mg/kg
Chiens	Inhalation			Une seule dose	DL <sub>50</sub> > 0,82 mg/kg
<b>Toxicité chronique</b>					
Rats	Inhalation		80 µg/kg/jour	6 mois	Pas de changements ni d'irritations dans les voies respiratoires
	Inhalation		57 µg/kg/jour	18 mois	Pas de changements liés au produit à l'étude dans les voies respiratoires <u>Hématologie</u> : augmentation du nombre d'érythrocytes et de plaquettes, diminution du nombre de lymphocytes <u>Biochimie sérique</u> : variation des taux plasmatiques de protéines,

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux / sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
					de transaminases et d'électrolytes <u>Analyse d'urine</u> : diminution du volume d'urine <u>Histologie</u> : déplétion lymphoïde, atrophie du thymus et des glandes surrénales Les changements sont typiques d'une administration excessive de glucocorticostéroïdes
Chiens	Inhalation		510 µg/animal/jour	6 mois	Pas de modifications ni d'irritations dans les voies respiratoires
	Inhalation		50,7 µg/animal/jour	12 mois	Pas d'effets topiques liés au médicament dans les voies respiratoires <u>Hématologie</u> : augmentation du nombre d'érythrocytes et de plaquettes, diminution du nombre de lymphocytes <u>Biochimie sérique</u> : diminution des taux d'urée, de créatinine et de glucose, augmentation des taux de protéines, d'albumine, de cholestérol et de sodium <u>Histologie</u> : involution thymique, atrophie des surrénales, déplétion lymphoïde dans les ganglions lymphatiques et la rate, infiltration glycogénique du foie Les résultats associés au produit à l'étude correspondent aux effets connus qui surviennent durant un traitement par des glucocorticostéroïdes.
<b>Mutagenicité</b>					
Le propionate de fluticasone n'a pas induit de mutation génétique dans les cellules procaryotes et eucaryotes in vitro. Aucun effet clastogène important n'a été noté dans les lymphocytes périphériques humains de culture in vitro ou lors du test du micronoyau chez la souris.					
<b>Carcinogénicité</b>					
Souris	Orale		1000 µg/kg /jour	18 mois	Aucun pouvoir tumorigène
Rats	Inhalation		57 µg/kg/jour	2 ans	Aucune indication de pouvoir carcinogène lié au médicament

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux / sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
<b>Reproduction et tératologie</b>					
<i>Reproduction et fertilité</i>					
Rats	Sous-cutanée		50 µg/kg/jour		Aucun signe d'altération de la fertilité chez les mâles et les femelles
<i>Développement embryofœtal</i>					
Souris	Sous-cutanée		150 µg/kg/jour		Toxicité fœtale caractéristique des corticostéroïdes puissants, notamment retard de l'ossification et fente palatine, en présence de toxicité maternelle (diminution du poids corporel)
Rats	Sous-cutanée		30 µg/kg/jour à 100 µg/kg/jour		Les doses de 30 µg/kg et plus ont entraîné des effets toxiques chez la mère. Après l'administration de la dose maximale de 100 µg/kg, on a observé une diminution du poids du fœtus et un retard de l'ossification.
Lapins	Sous-cutanée		4 µg/kg/jour		Diminution du poids des fœtus et fente palatine
	Orale		300 µg/kg/jour		Aucun effet tératogène
<i>Toxicité périnatale et postnatale</i>					
Rats	Sous-cutanée		15 µg/kg/jour à 50 µg/kg/jour		Aucun effet
<b>Tolérance locale</b>					
Singes cynomolgus	Intranasale		400 µg/animal/jour	28 jours	Pas d'irritation locale dans la cavité nasale ou les voies respiratoires, ni de toxicité générale
Lapins	Conjonctivale				Le propionate de fluticasone micronisé n'a pas entraîné d'irritation oculaire chez le lapin selon les résultats de l'épreuve de Draize modifié.
Cobayes	Dermique				L'épreuve de sensibilité de contact à l'adjuvant incomplet a donné des résultats entièrement négatifs.

## Chlorhydrate d'azélastine

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
<b>Toxicité aiguë</b>					
Souris	Orale	7		Une seule dose	DL <sub>50</sub> : 150 mg/kg
Rats	Orale	7		Une seule dose	DL <sub>50</sub> : 600 mg/kg
Cobayes	Orale	7		Une seule dose	DL <sub>50</sub> : 128 mg/kg
Chiens	Orale	3		Une seule dose	DL <sub>50</sub> : 130 mg/kg
<b>Toxicité chronique</b>					
Rats	Intranasale	15	0,2, 0,4 et 0,8 mg/animal/jour (0,1 mL par narine, 1, 2 ou 4 fois par jour)	6 mois	Aucune propriété irritante pour la muqueuse Aucun effet toxique général primaire lié au médicament La posologie sans effet toxique est de 0,8 mg/jour/animal.
Chiens	Intranasale	4	0,42, 0,84 et 1,68 mg/animal/jour (0,14, 0,24 et 0,56 mL par narine)	6 mois	Aucune propriété irritante pour la muqueuse Aucun effet toxique général primaire lié au médicament Une baisse légère et non significative du gain pondéral ainsi qu'un retard dans le cycle d'ovulation sont considérés comme étant des effets indésirables secondaires liés au stress occasionné par le traitement (goût amer de la substance); aucun résultat correspondant n'a été obtenu dans d'autres tests de toxicité ayant une exposition générale supérieure. La posologie sans effet toxique est de 1,68 mg/jour/animal.
<b>Mutagénicité</b>					
Le chlorhydrate d'azélastine n'a pas montré d'effet génotoxique dans les tests suivants : test d'Ames, test de réparation de l'ADN, épreuve de mutation du lymphome de la souris, test du micronoyau chez la souris et test d'aberrations chromosomiques sur la moelle osseuse de rat.					
<b>Carcinogénicité</b>					

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
Souris	Orale	Témoin : 100 + 5 Traitement : 50 + 5	0,1, 5, 25 mg/kg/jou r	2 ans	Aucun signe de carcinogénicité
Rats	Orale	Témoin : 100 + 15 Traitement : 50 + 15	0, 1, 5, 30 mg/kg/jou r	2 ans	Aucun signe de carcinogénicité
<b>Reproduction et tératologie</b>					
<i>Reproduction et fertilité</i>					
Rats	Orale	24 M et F (0-30 mg/kg) 12 M et F (68,6 mg/kg)	0, 0,3, 3,0, 30, 68,6 mg/kg/ jour	M : 77 jours avant et durant l'accouplement  F: 14 jours avant et durant l'accouplement , puis jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour de gestation	<u>De 0,3 à 30 mg/kg</u> : aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles  <u>68,6 mg/kg</u> : la durée du cycle œstral a été prolongée, et l'activité copulatoire et le nombre de gestations ont diminué. Le nombre de corps jaunes et d'implantations a diminué; cependant, les pertes préimplantatoires n'ont pas augmenté.
	Orale	24 M et F	0, 0,3, 3,0, 30 mg/kg/jour	M : 10 semaines avant et durant l'accouplement  F : 14 jours avant et durant l'accouplement , pendant la période de gestation et jusqu'à 21 jours après la mise bas.	<u>De 0,3 à 30 mg/kg</u> : aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles  <u>30 mg/kg</u> : baisse de l'indice de fertilité
<i>Développement embryofœtal</i>					
Souris	Orale	10 à 14 femelles gravides	0, 0,3, 3,0, 68,6 mg/kg/ jour	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour gestation	<u>De 0,3 à 3,0 mg/kg</u> : aucun effet n'a été observé chez la mère ou le fœtus.  <u>68,6 mg/kg</u> : mortalité embryofœtale, malformations (fente palatine; queue courte ou absente; côtes soudées, absentes ou ramifiées), retard de l'ossification et diminution du

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
					poids fœtal; cette dose était également toxique pour la mère, comme en témoigne une diminution du poids pondéral.
Rats	Orale	21 à 25 femelles gravides	0, 0,3, 3,0, 30, 68,6 mg/kg/ jour	Du 7 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour gestation	<p><u>De 0,3 à 3,0 mg/kg</u> : aucun effet n'a été observé chez la mère ou le fœtus.</p> <p><u>30 mg/kg</u> : malformations (oligodactylie et brachydactylie), retard de l'ossification et variations squelettiques, en l'absence de toxicité maternelle</p> <p><u>68,6 mg/kg</u> : mortalité embryofœtale et diminution du poids fœtal; toutefois, cette dose a également été très toxique pour la mère.</p>
Lapins	Orale	10 à 14 femelles gravides	0, 0,3, 30, 50 mg/kg/ jour	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour gestation	<p><u>0,3 mg/kg</u> : aucun effet n'a été observé chez la mère ou le fœtus.</p> <p><u>De 30 à 50 mg/kg</u> : avortement, retard de l'ossification et diminution du poids fœtal; toutefois, ces doses ont également été très toxiques pour la mère.</p>
<i>Toxicité périnatale et postnatale</i>					
Rats	Orale	24 F	0, 0,3, 3,0, 30 mg/kg/ jour	Du 17 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas	<u>De 0,3 à 30 mg/kg</u> : aucun effet sur les phases périnatales et postnatales.
<b>Tolérance locale</b>					
Lapins	Dermique	3 M ou F	0,5 g de chlorhydrate d'azélastine dans 0,8 mL d'eau déminéralisé e	Une seule application	Pas d'irritation sur la peau intacte
	Conjonctivale	5	0,1 mL de solution de chlorhydrate d'azélastine à 0,1 %	Instillation 5 fois par jour, durant 5 jours	L'évaluation selon les scores d'irritation de Draize classifie le chlorhydrate d'azélastine comme étant non irritant pour la muqueuse.

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe/ groupe	Dose	Durée du traitement	Observations
Chiens	Conjonctivale	5 F	0,1 mL de solution de chlorhydrate d'azélastine à 0,1 %	Instillation 5 fois par jour, durant 14 jours	Aucun effet indésirable noté lors de l'administration topique dans l'œil

### Association de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe /groupe	Traitement	Dose	Durée du traitement	Observations
<b>Toxicité aiguë</b>						
Aucun test n'a été réalisé.						
<b>Toxicité chronique</b>						
Rats Sprague-Dawley	Intranasale	10	Substance témoin Excipient DYMISTA Vaporisateur nasal à base de chlorhydrate d'azélastine Vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone	0,1 mL par narine, 2 fois par jour	14 jours	L'administration intranasale de l'association chlorhydrate d'azélastine à 0,1 %/ propionate de fluticasone à 0,0365 % n'a pas entraîné d'effets indésirables, à l'exception d'une baisse du poids chez les rates, un effet que l'on a également observé chez les animaux ayant reçu du chlorhydrate d'azélastine seul ou du propionate de fluticasone seul. On a noté une augmentation légère, quoique statistiquement significative, des taux de glucose et de calcium chez les rates ayant reçu le produit à l'étude.
	Intranasale	10	Substance témoin Excipient DYMISTA Vaporisateur nasal à base de chlorhydrate d'azélastine Vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone	0,1 mL par narine, 2 fois par jour	90 jours	L'exposition générale globale à l'azélastine (selon l'ASC <sub>finale</sub> ) au 91 <sup>e</sup> jour de l'étude était comparable à celle du 1 <sup>er</sup> jour, pour l'association azélastine/fluticasone et pour le chlorhydrate d'azélastine, ce qui indique l'absence d'accumulation notable durant l'administration intranasale

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe /groupe	Traitement	Dose	Durée du traitement	Observations
						<p>biquotidienne de l'association azélastine/fluticasone et du chlorhydrate d'azélastine.</p> <p>Les animaux ayant reçu le propionate de fluticasone, en association avec l'azélastine ou seul, ont présenté une diminution du poids corporel au cours du traitement, en particulier les femelles. L'examen histopathologique a révélé une augmentation des mastocytes seulement dans les ganglions lymphatiques mésentériques des animaux ayant reçu l'association azélastine/fluticasone ou la fluticasone seule. L'augmentation des mastocytes n'a pas été considérée comme une anomalie. Dans l'ensemble, le profil de toxicité de l'association azélastine/fluticasone était comparable à celui des composants pris individuellement.</p>
Chiens Beagle	Intranasale	3	Substance témoin Excipient DYMISTA Vaporisateur nasal à base de chlorhydrate d'azélastine Vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone	0,1 mL par narine, 2 fois par jour	14 jours	L'administration intranasale de l'association chlorhydrate d'azélastine à 0,1 %/ propionate de fluticasone à 0,0365 % n'a pas entraîné de signes manifestes de toxicité liés au produit à l'étude.
<b>Reproduction et tératologie</b>						
Aucun test n'a été réalisé.						
<b>Tolérance locale</b>						
Rats	Intranasale	10	Substance témoin Excipient DYMISTA Vaporisateur	0,1 mL par narine, 2 fois par jour	90 jours	Pas d'irritations locales dans la cavité nasale ou les voies respiratoires ni de toxicité générale.



Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux/ sexe /groupe	Traitement	Dose	Durée du traitement	Observations
			nasal à base de chlorhydrate d'azélastine Vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone			
Chiens Beagle	Intranasale	3	Substance témoin Excipient DYMISTA Vaporisateur nasal à base de chlorhydrate d'azélastine Vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone	0,1 mL par narine, 2 fois par jour	14 jours	Pas d'irritations locales dans la cavité nasale ou les voies respiratoires ni de toxicité générale.

Substance témoin : NaCL à 0,9 %

Excipient : placebo

## RÉFÉRENCES

1. Berger WE, Shah S, Lieberman P, Hadley J, Price D, Munzel U, Bhatia S(7). Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 Mar-Apr;2(2):179-85.
2. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, Munzel U, Bousquet J. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 May;129(5):1282-1289.
3. Derendorf H., Munzel U, Petzold U, Maus J, Mascher H, Hermann R, Bousquet J. Bioavailability and Disposition of Azelastine and Fluticasone Propionate When Delivered by MP29-02 - A Novel Aqueous Nasal Spray. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Jul;74(1):125-33.
4. Monographie de FLONASE Soulagement des allergies, GlaxoSmithKline Inc.
5. Monographie de FLOVENT, GlaxoSmithKline Inc.
6. Hampel, F.C., Ratner, P.H., Van Bavel, J., Amar, N.J., Daftary, P., Wheeler, W., Sacks, H. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Aug;105(2):168-73.
7. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, Petzold U. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2006 Jan;22(1):151-7.
8. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol.* 2007 Jul-Aug;21(4):499-503.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrDYMISTA<sup>MD</sup>

Suspension de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone en vaporisateur nasal

137 mcg/50 mcg par vaporisation dosée

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

DYMISTA<sup>MD</sup> est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter les symptômes modérés à sévères de la rhinite allergique saisonnière (allergie nasale) et les symptômes oculaires connexes chez les patients de 6 ans et plus nécessitant un traitement combinant le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone.

#### Les effets de ce médicament :

DYMISTA aide à réduire les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (inflammation de la muqueuse nasale), notamment la congestion nasale, l'écoulement nasal, les démangeaisons, les éternuements, la rougeur des yeux, les larmoiements ou les démangeaisons oculaires.

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

- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de DYMISTA.
- Si vous présentez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée des voies respiratoires.

#### Les ingrédients médicinaux sont :

- Chlorhydrate d'azélastine
- Propionate de fluticasone

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

chlorure de benzalkonium, carboxyméthylcellulose sodique, EDTA de disodium, glycérol, cellulose microcristalline, alcool phénéthylrique, polysorbate 80 et eau purifiée.

#### Présentation :

Vaporisateur-doseur en suspension : 137 microgrammes de chlorhydrate d'azélastine et 50 microgrammes de propionate de fluticasone par vaporisation.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT d'utiliser DYMISTA, veuillez consulter votre médecin ou pharmacien si vous :**

- êtes enceinte (ou prévoyez le devenir). Les effets de DYMISTA sur le fœtus ne sont pas connus;
- allaitez ou prévoyez de le faire. On ignore si DYMISTA passe dans le lait maternel;
- êtes allergique à tout autre corticostéroïde ou médicament;
- avez des écoulements nasaux verts ou jaunes;
- avez des problèmes oculaires ou de vision, comme la cataracte ou le glaucome (pression oculaire accrue);
- prenez d'autres stéroïdes par la bouche ou par injection;
- avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme ou eu des ulcères nasaux;
- avez été exposé à la varicelle ou à la rougeole;
- avez un problème de thyroïde;
- souffrez d'une maladie du foie.

Vous devez éviter de vous exposer à la rougeole ou à la varicelle pendant le traitement par DYMISTA. Si vous êtes exposé à ces maladies, veuillez en informer votre médecin.

Les médicaments comme DYMISTA peuvent causer des problèmes oculaires :

- Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire.
- Glaucome : pression oculaire accrue, douleur oculaire. L'absence de traitement peut mener à une perte permanente de la vue.
- Vous devez vous soumettre à un examen de la vue à intervalles réguliers.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veuillez indiquer au professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits et non prescrits, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. DYMISTA peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent avoir un effet sur la manière dont DYMISTA agit.

Avant d'utiliser DYMISTA, veuillez notamment révéler à votre professionnel de la santé si vous prenez ou si vous avez pris récemment les médicaments suivants :

- Le ritonavir ou des médicaments contenant du cobicistat (couramment utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida). Votre professionnel de la santé pourrait vouloir surveiller votre état de près si vous prenez ces médicaments.

- Le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques).
- La cimétidine (inhibe la production d'acide gastrique).
- L'acide acétylsalicylique (AAS) et si vous souffrez d'un problème de coagulation sanguine.

Dans de rares cas, DYMISTA peut entraîner de la somnolence ou de l'endormissement, ce qui peut également être causé par la maladie. Vous ne devez pas conduire un véhicule ni faire fonctionner de machines ou pratiquer une activité nécessitant une certaine vigilance avant de savoir quel sera l'effet de DYMISTA sur vous. Ne consommez pas d'alcool et ne prenez pas d'autres médicaments qui peuvent entraîner de la somnolence pendant que vous prenez DYMISTA.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DYMISTA est réservé à l'administration par voie nasale. **Il ne faut pas le vaporiser dans les yeux ou la bouche. Si vous vaporisez DYMISTA dans les yeux, veuillez rincer vos yeux avec une grande quantité d'eau pendant 10 minutes, puis appelez votre médecin.** Utilisez le vaporisateur nasal DYMISTA exactement selon les recommandations de votre professionnel de la santé.

DYMISTA soulage les symptômes en moins de 30 minutes. Cependant, vous obtiendrez de meilleurs résultats si vous utilisez DYMISTA régulièrement.

**Ne pas percer l'embout si le vaporisateur est bloqué. Nettoyer plutôt l'actionneur avec de l'eau.**

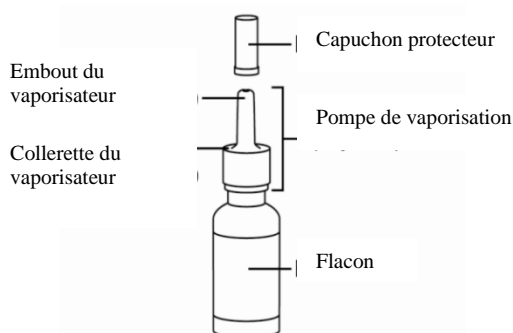
#### Dose habituelle :

Adultes et enfants (6 ans et plus) : 1 vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir).

#### **Préparation du vaporisateur**

1. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce qu'aucun résidu ne soit observé au fond du flacon. Ensuite, retirer le capuchon de protection (voir la Figure 1).

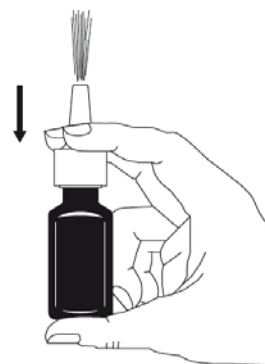
Figure 1



2. Avant d'utiliser le vaporisateur nasal pour la première fois, vous devez amorcer la pompe.

- Pour amorcer la pompe, placez votre index et votre majeur des deux côtés de la pompe de vaporisation et votre pouce sur le fond du flacon.
- Tenez le vaporisateur de façon à ce qu'il ne pointe pas vers votre visage, puis appuyez 6 fois sur la collerette jusqu'à ce que vous obteniez une fine vaporisation (voir la Figure 2).
- La pompe est maintenant amorcée et le vaporisateur est prêt à être utilisé.

Figure 2



3. Si le vaporisateur nasal n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, vous devrez réamorcer la pompe jusqu'à ce que vous obteniez à nouveau une fine vaporisation.

#### **Utilisation du vaporisateur**

1. Mouchez-vous pour vider vos narines.



2. Penchez la tête légèrement vers l'avant en direction de vos orteils. **Ne penchez pas la tête vers l'arrière.**

3. Tenez le vaporisateur bien droit et insérez soigneusement l'embout nasal dans une narine.

4. Bouchez l'autre narine avec votre doigt, appuyez rapidement une fois sur la pompe tout en inspirant doucement (voir la Figure 3).

5. Expirez par la bouche.

Figure 3



6. Répétez les mêmes étapes pour l'autre narine.  
 7. Respirez doucement et **ne penchez pas la tête vers l'arrière après le traitement**. Cela évitera au médicament de s'écouler dans votre gorge et préviendra un goût déplaisant (voir la Figure 4).

Figure 4



8. Après chaque utilisation, essuyez l'embout nasal à l'aide d'un papier mouchoir ou d'un linge, et remettez le capuchon protecteur.

Il est important de prendre le médicament selon les directives de votre médecin. Vous ne devriez utiliser que la dose recommandée par votre médecin.

Ce produit peut laisser un goût amer dans la bouche, notamment si vous penchez la tête vers l'arrière lors de l'utilisation du vaporisateur. Il s'agit d'une réaction normale. Ce goût s'estompera si vous consommez une boisson gazeuse quelques minutes après l'administration du médicament. À l'occasion, vous pourriez éternuer après l'usage du vaporisateur, mais cela devrait cesser rapidement. Vous pourriez également sentir une odeur désagréable.

**Conseils pour nettoyer l'embout nasal du vaporisateur :**

Vous devez nettoyer votre vaporisateur DYMISTA au moins une fois par semaine.

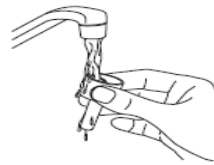
1. Retirez le capuchon protecteur et tirez doucement vers le haut la pompe de vaporisation pour l'enlever du flacon (voir la Figure 5).

Figure 5



2. Nettoyez la pompe de vaporisation et le capuchon protecteur avec de l'eau tiède (voir la Figure 6).

Figure 6



3. Laissez sécher complètement. Une fois secs, remplacez la pompe de vaporisation et le capuchon protecteur sur le flacon (voir la Figure 7).

Figure 7



4. Si la pompe de vaporisation est obstruée, enlevez-la tel qu'indiqué à l'étape 1 ci-dessus et trempez-la dans de l'eau tiède. **N'essayez pas de déboucher la pompe de vaporisation en y introduisant une tige ou un objet pointu quelconque. Cela endommagera la pompe de vaporisation et fera en sorte que vous ne recevrez pas la dose exacte du médicament.**

5. Une fois la pompe de vaporisation débouchée, rincez l'applicateur et le capuchon protecteur à l'eau froide, puis laissez-les sécher tel qu'indiqué à l'étape 3 ci-dessus. Une fois secs, remplacez la pompe de vaporisation sur le flacon et le capuchon protecteur sur l'embout du vaporisateur.

6. Amorcez de nouveau la pompe en répétant les étapes de la section **Préparation du vaporisateur** ci-dessus. Remplacez le capuchon protecteur et le vaporisateur DYMISTA est prêt à être utilisé.

**Surdose :**

On ne prévoit aucune réaction de surdose lorsque le mode d'administration par voie nasale est utilisé.

Si un enfant avale par accident DYMISTA ou si vous utilisez une dose trop élevée du produit, appelez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche de votre domicile.

En cas de surdose accidentelle, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Oubli d'une dose :**

Si vous oubliez une dose, prenez la dose manquée dès que vous constatez cet oubli, mais s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, attendez ce moment. Ne prenez jamais deux doses en même temps.

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

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, DYMISTA peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires pouvant survenir lors de l'administration d'antihistaminiques et de l'usage de corticostéroïdes par voie nasale, tels que DYMISTA, sont les suivants :

- Maux de tête
- Altération du goût et/ou de l'odorat
- Saignements de nez
- Ulcères nasaux, douleur, brûlure et irritation dans le nez
- Formation de croûtes dans le nez
- Écoulement nasal
- Sensibilité ou sécheresse dans le nez
- Mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures
- Fièvre, toux, congestion nasale, frissons, sensation de fatigue
- Somnolence ou endormissement

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, veuillez aviser votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Un ralentissement de la croissance est survenu chez des enfants (6 ans et plus) lors de l'usage de corticostéroïdes en vaporisateur nasal. Votre médecin doit surveiller votre croissance à intervalles réguliers si vous faites partie de ce groupe d'âge.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	<b>Syndrome de Cushing :</b> gain de poids rapide, particulièrement autour du corps et du visage; transpiration excessive; amincissement de la peau avec prédisposition aux ecchymoses (bleus) et sécheresse de la peau; faiblesse musculaire et osseuse.		✓	
	<b>Diminution de la fonction surrénalienne :</b> fatigue, faiblesse, nausées et vomissements.		✓	
	<b>Ostéonécrose</b> (fines fractures dans un os menant ultérieurement à l'effondrement) : douleur évolutive ou persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.		✓	
	<b>Cataractes :</b> éblouissement, baisse de vision.		✓	
	<b>Glaucome :</b> pression accrue dans les yeux, douleur oculaire.			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Réactions allergiques :</b> douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage, de la bouche, de la langue, des yeux ou des lèvres s'accompagnant de difficulté à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.			✓
<b>Saignements de nez</b>	✓		
<b>Perforation de la cloison des fosses nasales :</b> si vous entendez un sifflement constant lorsque vous respirez par le nez, il pourrait s'agir d'un symptôme de perforation de la cloison des fosses nasales.		✓	
<b>Infections :</b> aggravation des symptômes d'une infection, par exemple une tuberculose existante, une infection fongique, bactérienne ou parasitaire, ou de l'herpès oculaire.		✓	
<b>Inconnu</b>		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si DYMISTA cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Gardez ce médicament dans un endroit sûr hors de la portée des enfants. Il peut leur être nocif.

Conserver entre 15 et 30°C. Ne congelez pas et ne réfrigérez pas DYMISTA.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

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

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse ci-dessous ou en communiquant avec le promoteur, BGP Pharma ULC au 1-844-596-9526, [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

Ce dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

DYMISTA est une marque déposée de Meda AB; utilisée sous licence par BGP Pharma ULC (faisant affaires sous le nom de Mylan)

Dernière révision : 3 octobre 2019