

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrONRELTEA®**

Gel de brimonidine, 0,33 % p/p  
(sous forme de tartrate de brimonidine)

Agoniste alpha-2 adrénergique sélectif

Traitement topique de la rosacée

Autres produits dermatologiques, code

ATC : D11AX21

GALDERMA CANADA INC.  
55 Commerce Valley Dr. W., 4<sup>th</sup> floor  
Thornhill (Ontario) L3T 7V9

Date de préparation :  
02 août 2018

Numéro de contrôle de la  
présentation : 215929

## **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 .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	8
SURDOSAGE .....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	11
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION .....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	11
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> 12	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	12
ESSAIS CLINIQUES .....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	14
TOXICOLOGIE .....	17
RÉFÉRENCES .....	19
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>20</b>

**Pr ONRELTEA®**

Gel de brimonidine 0,33 % p/p  
(sous forme de tartrate de brimonidine)

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux</b>
Topique	Gel topique de brimonidine, 0,33 % p/p (sous forme de tartrate)	carbomère, glycérol, méthylparahydroxybenzoate, phénoxyéthanol, propylène glycol, eau purifiée, oxyde de titane, hydroxyde de sodium

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) est indiqué pour :

- le traitement topique de l'érythème facial associé à la rosacée chez les adultes de 18 ans ou plus.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Cent quatre (104) patients âgés (> 65 ans) ont été inclus dans les essais cliniques de phase 3 sur ONRELTEA. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et les autres adultes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

ONRELTEA est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

ONRELTEA n'est pas recommandé pour les enfants de 2 à 18 ans (voir

CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

**CONTRE-INDICATIONS**

ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) est contre-indiqué :

- En cas d'hypersensibilité au tartrate de brimonidine ou à tout autre ingrédient de la formulation ou composant du contenant. La liste complète des ingrédients se trouve sous la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les nouveau-nés et les nourrissons (de moins de 2 ans).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Non destiné à l'administration orale, ophthalmique ou intravaginale. ONRELTEA ne doit pas être appliqué près des yeux.

ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) ne doit pas être appliqué sur la peau irritée (y compris après un traitement au laser) ou sur des plaies ouvertes, en raison du risque d'effets hémodynamiques. D'après des rapports de pharmacovigilance, après un traitement au laser, certains patients ont présenté une bradycardie, une hypotension (y compris une hypotension orthostatique) et des étourdissements, dont certains ont nécessité une hospitalisation (voir Effets indésirables déterminés au cours des études de pharmacovigilance).

En cas de grave irritation ou d'allergie de contact, le traitement avec ONRELTEA doit être arrêté et le patient doit consulter un médecin.

Le médicament contient du méthylparahydroxybenzoate (E218), qui peut provoquer des réactions allergiques (parfois à retardement), et du propylène glycol, qui peut provoquer une irritation de la peau.

### **Érythème et bouffées vasomotrices**

L'effet du gel topique ONRELTEA commence à diminuer un certain nombre d'heures après l'application. Lors des essais cliniques, certains patients ont cessé d'utiliser ONRELTEA en raison d'érythème et de bouffées vasomotrices. Certains patients ont signalé que l'érythème et les bouffées vasomotrices revenaient avec une gravité accrue comparativement au départ. Ce potentiel d'exacerbation de la maladie a été observé chez 16 % des patients des essais cliniques. La plupart des cas ont été observés dans les 2 premières semaines après le début du traitement.

Le délai avant l'apparition des bouffées vasomotrices liées à l'application du gel topique ONRELTEA varie d'environ 30 minutes à plusieurs heures.

Pour la majorité de ces cas, l'érythème et les bouffées vasomotrices ont disparu après l'arrêt du traitement au gel topique ONRELTEA.

En présence d'une aggravation de l'érythème, le traitement au gel topique ONRELTEA doit être arrêté. Un traitement symptomatique, tel qu'un refroidissement ou la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'antihistaminiques, peut aider à soulager les symptômes.

Des récurrences d'un érythème et de bouffées vasomotrices aggravés ont été rapportées après une ré-administration de gel topique ONRELTEA. Avant de recommencer le traitement après un arrêt temporaire en raison d'un érythème ou des bouffées vasomotrices aggravés, effectuer un test sur une petite partie du visage pendant au moins une journée avant d'appliquer le produit sur

tout le visage à nouveau.

D'après des rapports de surveillance après commercialisation, certains patients ont éprouvé un érythème à des zones du visage qui n'étaient pas touchées auparavant et à d'autres régions non visées par le traitement (par exemple le cou et la poitrine).

Certains patients ont connu une fréquence accrue des bouffées vasomotrices et/ou un érythème plus étendu, accompagné de bouffées vasomotrices. De plus, certains patients ont signalé une nouvelle poussée de bouffées vasomotrices.

Il est important d'aviser le patient de ne pas excéder la dose et la fréquence d'application recommandées, c'est-à-dire une mince couche une fois par jour.

Il faut éviter toute augmentation de la quantité appliquée chaque jour et/ou de la fréquence d'application quotidienne du médicament, puisque l'innocuité des doses quotidiennes plus élevées ou d'une application quotidienne répétée n'a pas été évaluée.

### **Système cardiovasculaire**

L'usage concomitant d'agonistes alpha-2 adrénergiques systémiques pourrait potentialiser les effets indésirables de cette classe. Ainsi, les agonistes alpha-2 adrénergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, du syndrome de Raynaud, d'hypotension orthostatique, de thromboangéite oblitérante, de sclérodermie ou du syndrome de Sjögren.

Comme les agonistes alpha-2 adrénergiques diminuent la pression artérielle, la prudence s'impose lorsqu'ils sont utilisés chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave, instable ou mal maîtrisée.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

ONRELTEA n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale; il faut donc faire preuve de prudence dans ces contextes.

### **Effets indésirables graves à la suite d'une ingestion accidentelle de gel topique ONRELTEA**

Deux jeunes enfants d'un sujet participant à un essai clinique ont souffert de graves effets indésirables à la suite d'une ingestion accidentelle de gel topique ONRELTEA. Les effets indésirables éprouvés par un ou deux des enfants comprenaient la léthargie, une détresse respiratoire avec épisodes apnéiques (nécessitant une intubation), une bradycardie sinusale, de la confusion, une hyperactivité psychomotrice et une diaphorèse. Les deux enfants ont passé la nuit à l'hôpital, puis ont reçu leur congé le lendemain, sans séquelles.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Le tartrate de brimonidine n'a pas eu d'effet tératogène lorsqu'il a été administré par voie orale à raison de 2,5 mg/kg à des rates gravides et de 5 mg/kg à des lapines durant la gestation. Au cours des études de toxicité sur la reproduction et le développement effectuées sur le rat à des doses orales atteignant 1 mg/kg/jour, on n'a constaté aucun signe d'altération de la fécondité ou du développement prénatal et postnatal ni de fœtotoxicité.

Aucune étude appropriée et bien contrôlée sur l'usage d'ONRELTEA chez la femme enceinte n'a été réalisée. Dans les études sur les animaux, la brimonidine a traversé le placenta et pénétré dans la circulation fœtale jusqu'à un certain point. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ONRELTEA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient le risque encouru par le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le tartrate de brimonidine passe dans le lait humain, bien qu'on ait retrouvé du tartrate de brimonidine et certains de ses métabolites dans le lait des rates en lactation lors des études animales. Comme il est possible qu'ONRELTEA provoque de graves effets indésirables chez le nourrisson, on décidera si la mère doit cesser d'allaiter ou arrêter de prendre le médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

**Enfants (< 18 ans) :**

ONRELTEA est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans en raison des **risques graves liés à l'innocuité systémique** (voir CONTRE-INDICATIONS). **Des préoccupations concernant l'innocuité de l'absorption systémique de la brimonidine ont également été déterminées pour le groupe d'âge de 2 à 12 ans.**

ONRELTEA n'est pas recommandé chez les enfants **et adolescents** de 2 à 18 ans. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques (< **18 ans**) n'ont pas été établies. **Garder le gel topique ONRELTEA hors de la portée des enfants.**

**Effets indésirables graves à la suite d'une ingestion accidentelle de gel topique ONRELTEA**

Deux jeunes enfants d'un sujet participant à un essai clinique ont souffert de graves effets indésirables à la suite d'une ingestion accidentelle de gel topique ONRELTEA. Les effets indésirables éprouvés par un ou deux des enfants comprenaient la léthargie, une détresse respiratoire avec épisodes apnéiques (nécessitant une intubation), une bradycardie sinusale, de la confusion, une hyperactivité psychomotrice et une diaphorèse. Les deux enfants ont passé la nuit à l'hôpital, puis ont reçu leur congé le lendemain, sans séquelles.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Cent quatre (104) patients âgés (> 65 ans) ont été inclus dans les essais cliniques de phase 3 sur ONRELTEA. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et les autres adultes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité.

**Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines**

ONRELTEA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Dans le cadre des essais cliniques, 1210 sujets ont été exposés à ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %). Au total, 833 sujets ont été traités pour un érythème facial causé par la rosacée, dont 330 ont reçu le médicament une fois par jour pendant 29 jours lors d'un essai contrôlé par véhicule.

Les effets indésirables les plus couramment signalés (c'est-à-dire  $\geq 1$  %) sont un érythème, un prurit, des bouffées vasomotrices et une sensation de brûlure, lesquels sont survenus chez 1,2 à 3,3 % des patients. Ces effets étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement dans la plupart des cas.

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

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

Les événements indésirables survenus durant les essais cliniques comparatifs chez au moins 1 % des sujets traités avec ONRELTEA ainsi que les taux correspondants pour les sujets traités avec le véhicule sont présentés au tableau 1.

**Tableau 1 : Effets indésirables (EI) les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques comparatifs**

Système ou organe/terme privilégié	ONRELTEA (N = 330) n (%)	Véhicule (gel) (N = 331) n (%)
Nombre (%) de patients ayant subi au moins un EI	39 (11,8)	29 (8,8)
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>32 (9,7)</b>	<b>22 (6,6)</b>
Érythème	11 (3,3)	3 (0,9)
Prurit	8 (2,4)	6 (1,8)
Sensation de brûlure sur la peau	4 (1,2)	2 (0,6)
<b>Affections vasculaires</b>	<b>4 (1,2)</b>	<b>1 (0,3)</b>
Bouffées vasomotrices	4 (1,2)	0

**Effets indésirables moins courants observés durant l'essai clinique (< 1 %)**

**Yeux :** œdème palpébral

**Appareil digestif :** sécheresse de la bouche

**Organisme entier / site d'administration :** sensation de chaleur, peau froide

**Métabolisme et nutrition :** bouffées congestives provoquées par l'alcool

**Système nerveux :** céphalées, paresthésie

**Appareil respiratoire, thorax et médiastin :** congestion nasale, picotement nasal

**Peau et tissus sous-cutanés :** acné, dermatite, dermatite de contact allergique, dermatite de contact, peau sèche, douleur cutanée, papules, rosacée, tiraillement de la peau, irritation cutanée, peau chaude, enflure du visage, urticaire

Les effets indésirables locaux ont été cotés de légers à modérés dans la plupart des cas et n'ont pas été influencés par l'âge, la race ou le sexe.

**Effets indésirables du médicament déterminés au cours des études de pharmacovigilance**

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant la période d'études de pharmacovigilance, aux fréquences suivantes :

**Courant :** Érythème aggravé, bouffées vasomotrices, pâleur au point d'application et sensation de brûlure (voir « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – **Érythème et bouffées vasomotrices** »)

**Peu courant :** Enflure du visage, urticaire, étourdissements

**Rare :** œdème de Quincke, bradycardie, hypotension (y compris hypotension orthostatique)

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Aperçu**

ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) n'a pas fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses spécifiques.

### **Dépresseurs du SNC**

La possibilité d'un effet additif ou synergique avec des dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être prise en compte.

### **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

En théorie, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) peuvent interférer avec le métabolisme de la brimonidine et accroître l'intensité d'un effet secondaire systémique, comme l'hypotension. La prudence est de mise chez les sujets qui prennent des IMAO pouvant influencer sur le métabolisme et le recaptage des amines en circulation.

Bien qu'aucune étude sur les interactions d'ONRELTEA avec des médicaments spécifiques n'ait été réalisée, la possibilité d'un effet additif ou synergique avec des dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être prise en compte.

On ne dispose d'aucune donnée concernant le taux de catécholamines en circulation après l'administration d'ONRELTEA. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients qui prennent des médicaments pouvant influencer le métabolisme et le recaptage des amines en circulation, comme la chlorpromazine, le méthylphénidate et la réserpine. Il faut faire attention lors de la mise en route ou d'un changement de la dose d'un médicament à action générale concomitant (quelle qu'en soit la forme pharmaceutique) qui peut interagir avec les agonistes des récepteurs adrénergiques alpha ou entraver leur activité, c'est-à-dire un agoniste ou un antagoniste des récepteurs adrénergiques, par exemple, l'isoprénaline ou la prazosine.

La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs adrénergiques alpha à action générale.

### **Antihypertenseurs/glucosides cardiotoniques**

Les agonistes alpha-2, en tant que classe, peuvent réduire la pression artérielle. Il faut donc faire preuve de prudence avec l'utilisation de médicaments tels que les bêtabloquants, les antihypertenseurs et/ou les glucosides cardiotoniques.

### **Interactions médicament-aliment**

ONRELTEA est destiné uniquement à un usage topique. Les interactions avec des aliments n'ont pas été étudiées.

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

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

### **Interactions avec les tests de laboratoire**

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été étudiées.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) ne doit pas être appliqué sur la peau irritée (y compris après un traitement au laser) ou sur des plaies ouvertes. En cas de grave irritation ou d'allergie de contact, le traitement avec ONRELTEA doit être arrêté et le patient doit consulter un médecin.

Non destiné à l'administration orale, ophthalmique ou intravaginale.

Pour de nombreux patients, ce produit devrait commencer à réduire les rougeurs au visage dans les 30 minutes suivant l'application et atteindre un effet maximal après environ 3 heures. Il faut avertir le patient de communiquer avec son médecin s'il ne voit aucune amélioration après 5 jours.

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

Appliquer une fois par jour.

Le traitement doit commencer par une petite quantité de gel (moins que le maximum) pendant au moins 1 semaine. La dose peut ensuite être augmentée progressivement, en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

La dose quotidienne maximale recommandée correspond à la grosseur de cinq petits pois, dont l'équivalent estimé ne devrait pas dépasser 1 g au total.

### **Administration**

Appliquer une quantité de la grosseur d'un petit pois une fois par jour sur les cinq régions du visage (le front, le menton, le nez et les joues) en évitant les yeux, les paupières, les lèvres, la bouche et la muqueuse nasale. ONRELTEA doit être appliqué doucement et uniformément sur toutes les régions d'application.

Se laver les mains immédiatement après avoir utilisé ONRELTEA. Vous pouvez mettre des cosmétiques après l'application d'ONRELTEA.

### **SURDOSAGE**

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) chez des adultes.

Des doses orales excessives d'autres agonistes alpha-2 adrénergiques auraient causé des symptômes tels que hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions.

On a rapporté de graves effets indésirables résultant de l'ingestion accidentelle d'ONRELTEA par les deux jeunes enfants d'un sujet participant à une étude clinique. Les bambins ont présenté des symptômes qui cadraient avec les surdosages déjà signalés d'agonistes alpha-2 agonistes chez des enfants en bas âge. Les deux enfants étaient complètement rétablis 24 heures plus tard.

La conduite devant un surdosage oral comprend un traitement de soutien et symptomatique, tout en assurant la perméabilité des voies aériennes.

En cas de surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

La brimonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 hautement sélectif, ayant 1000 fois plus d'affinité pour les récepteurs adrénergiques alpha-2 que pour les récepteurs adrénergiques alpha-1.

On pense que la vasoconstriction sous-cutanée causée par la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha-2 est à la base de l'efficacité clinique de la brimonidine dans le traitement dermatologique unquotidien de l'érythème facial de la rosacée chez l'adulte.

### **Pharmacodynamie**

L'application topique d'un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 hautement sélectif réduit l'érythème facial par vasoconstriction cutanée directe.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** L'absorption de la brimonidine à partir d'ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique chez 24 sujets adultes présentant un érythème facial associé à la rosacée. Tous les sujets ont reçu une seule instillation d'une solution ophtalmique de brimonidine à 0,2 %, suivie de l'application topique du gel ONRELTEA une fois par jour pendant 29 jours (pour la comparaison intra-individuelle de l'exposition systémique). Après l'application topique répétée d'ONRELTEA sur la peau du visage, on n'a pas observé d'accumulation du médicament dans le plasma pendant toute la durée du traitement : la plus grande concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) moyenne ( $\pm$  écart-type) était de  $46 \pm 62$  pg/ml et la surface sous la courbe de la concentration entre 0 et 24 heures (SSC<sub>0-24h</sub>) était de  $417 \pm 264$  pg.h/ml.

Ces valeurs sont significativement plus faibles que celles observées après l'administration oculaire trois fois par jour d'une solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %.

**Distribution :** La liaison de la brimonidine aux protéines n'a pas été étudiée.

**Métabolisme :** La brimonidine est en majeure partie métabolisée par le foie.

**Excrétion :** La brimonidine et ses métabolites sont éliminés principalement par voie urinaire.

### **Populations et conditions particulières**

Aucune étude visant à évaluer l'effet d'ONRELTEA chez des populations particulières n'a été réalisée. En raison de la très faible exposition générale observée dans le cadre des études cliniques, on ne prévoit aucun nouveau problème de toxicité lié à ONRELTEA dans les populations particulières.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger le produit du gel.

## **INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Se laver les mains immédiatement après avoir utilisé ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %). Garder ONRELTEA hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie au cours de l'utilisation, de l'élimination et de l'entreposage.

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

ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) est présenté sous forme de gel aqueux opaque de couleur blanche à jaune pâle. Chaque gramme de gel contient 5 mg de tartrate de brimonidine, équivalant à 3,3 mg de brimonidine sous forme de base libre. Les ingrédients non médicamenteux sont : carbomère, glycérol, méthylparahydroxybenzoate, phénoxyéthanol, propylèneglycol, eau purifiée, dioxyde de titane, hydroxyde de sodium.

ONRELTEA est vendu en tubes de plastique laminé avec tête en polyéthylène haute densité et bouchon en polypropylène à l'épreuve des enfants, en format de 30 g.

Les échantillons pour les médecins sont fournis dans des tubes de plastique laminé avec tête en polyéthylène haute densité et bouchon en polypropylène qui n'est pas à l'épreuve des enfants, en format de 2 g.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tartrate de brimonidine

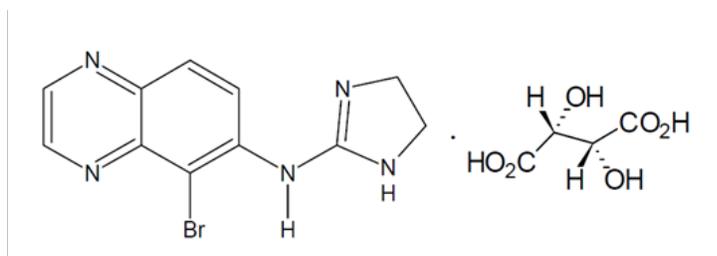
Nom chimique :

L-tartrate de 5-bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-6-quinoxalinamine  
Tartrate de 5-bromo-6-(2-imidazoline-2-ylamino)-quinoxaline

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{11}H_{10}BrN_5 C_4H_6O_6$ , masse moléculaire :  
442,2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le tartrate de brimonidine est une substance cristalline blanche à jaunâtre, soluble dans l'eau et insoluble dans presque tous les solvants organiques.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Données démographiques des études et modèle des essais

L'efficacité d'ONRELTEA (brimonidine, gel à 0,33 %) dans le traitement de l'érythème facial modéré à grave de la rosacée a été démontrée dans le cadre de deux essais cliniques randomisés et comparatifs avec véhicule, de structure identique. Les études ont été réalisées chez 553 sujets de 18 ans et plus, qui ont été traités une fois par jour pendant 4 semaines soit avec ONRELTEA ou un véhicule. L'analyse de l'efficacité, effectuée au jour 29, portait sur 539 sujets.

#### Résultats de l'étude

Les résultats des deux études cliniques montrent qu'ONRELTEA a été significativement plus efficace ( $p < 0,001$ ) pour réduire l'érythème facial de la rosacée que le véhicule après une application par jour durant 29 jours. Selon le critère d'évaluation principal des deux études pivots (taux de réussite composite de 2 degrés, défini par une amélioration de 2 degrés selon l'échelle d'évaluation de l'érythème par le clinicien (EEC) et l'échelle d'auto-évaluation du patient (AEP) aux heures 3, 6, 9 et 12 au jour 29), les taux de réussite étaient significativement plus élevés chez les sujets recevant ONRELTEA une fois par jour (de 17,6 à 31,5 % ;

valeurs  $p < 0,001$ ) que chez les sujets recevant le véhicule (de 8,6 à 10,9 %) (tableau 2). De plus, on a relevé une supériorité statistique d'ONRELTEA sur le véhicule ( $p < 0,001$ ) quant au délai d'action cliniquement significative (amélioration de 1 degré d'après l'EEC et l'AEP) après la première application, à 30 minutes le jour 1, et à l'obtention d'un effet cliniquement significatif (amélioration de 1 degré selon les deux échelles) aux heures 3, 6, 9 et 12 le jour 29 (tableau 3).

**Tableau 2 : Résumé du taux de réussite composite de 2 degrés au jour 29**

Réussite	Étude 1		Étude 2	
	ONRELTEA (N = 127) n/N (%)	Véhicule (gel) (N = 128) n/N (%)	ONRELTEA (N = 142) n/N (%)	Véhicule (gel) (N = 142) n/N (%)
Heure 3	40/127 (31,5 %)	14/128 (10,9 %)	36/142 (25,4 %)	13/142 (9,2 %)
Heure 6	39/127 (30,7 %)	12/128 (9,4 %)	36/142 (25,4 %)	13/142 (9,2 %)
Heure 9	33/127 (26,0 %)	13/128 (10,2 %)	25/142 (17,6 %)	15/142 (10,6 %)
Heure 12	29/127 (22,8 %)	11/128 (8,6 %)	30/142 (21,1 %)	14/142 (9,9 %)
<b>Valeur p au jour 29</b>	<b>&lt; 0,001</b>	–	<b>&lt; 0,001</b>	–
<b>Rapport de cotes au jour 29 (IC de 95 %)</b>	<b>3,75 (2,10; 6,70)</b>	–	<b>2,95 (1,69; 5,15)</b>	–

Taux de réussite composite de 2 degrés : amélioration de 2 degrés selon l'EEC et amélioration de 2 degrés selon l'AEP.

**Tableau 3 : Résumé du taux de réussite composite de 1 degré au jour 29**

Réussite	Étude 1		Étude 2	
	ONRELTEA (N = 127) n/N (%)	Véhicule (gel) (N = 128) n/N (%)	ONRELTEA (N = 142) n/N (%)	Véhicule (gel) (N = 142) n/N (%)
Heure 3	90/127 (70,9 %)	42/128 (32,8 %)	101/142 (71,1 %)	57/142 (40,1 %)
Heure 6	88/127 (69,3 %)	41/128 (32,0 %)	92/142 (64,8 %)	61/142 (43,0 %)
Heure 9	81/128 (63,3 %)	38/128 (29,7 %)	95/142 (66,9 %)	56/141 (39,7 %)
Heure 12	72/127 (56,7 %)	39/128 (30,5 %)	76/142 (53,5 %)	57/142 (40,1 %)
<b>Valeur p au jour 29</b>	<b>&lt; 0,001</b>	–	<b>&lt; 0,001</b>	–

Taux de réussite composite de 1 degré : amélioration de 1 degré selon l'EEC et amélioration de 1 degré selon l'AEP.

Aucune tendance cliniquement significative quant à la tachyphylaxie ou à l'effet de rebond (aggravation de l'érythème de départ après l'arrêt du traitement) n'a été observée avec l'utilisation d'ONRELTEA pendant 29 jours. De plus, les sujets qui ont utilisé ONRELTEA simultanément avec d'autres médicaments pour le traitement de la rosacée n'ont pas éprouvé une augmentation des événements indésirables apparus durant le traitement au-delà de ce qui était prévu pour chaque médicament respectif.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

La brimonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 puissant et hautement sélectif, ayant 1000 fois plus d'affinité pour les récepteurs adrénergiques alpha-2 que pour les récepteurs adrénergiques alpha-1. La sélectivité de la brimonidine à l'endroit des récepteurs adrénergiques alpha-2 est jusqu'à 12 fois plus élevée que celle de la clonidine et 32 fois plus élevée que celle de l'apraclonidine (Burke et Schwartz, 1996; Adkins et Balfour, 1998).

### Vasoconstriction et mode d'action

Les récepteurs adrénergiques alpha2 sont principalement couplés à la protéine G (protéine inhibitrice hétérotrimérique fixant le GTP), inhibant l'activité de l'adénylcyclase et l'ouverture des canaux calciques potentiel-dépendants et activant les canaux potassiques (Guimarães et Moura 2001; Goodman et Gillman, 2001). Ils peuvent aussi être couplés à d'autres voies intracellulaires impliquant l'échange d'ions Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> et l'activation des phospholipases A2, C et D (Guimarães et Moura 2001; Goodman et Gillman 2001). Dans les neurones, les récepteurs adrénergiques alpha-2 inhibent les canaux calciques potentiel-dépendants de types N, P et Q (Guimarães et Moura 2001; Goodman et Gillman 2001). Enfin, les récepteurs alpha-2A et alpha-2B, mais non les récepteurs alpha-2C, subissent une régulation négative après l'exposition à des agonistes, apparemment à cause de la disparition plus rapide des récepteurs (Guimarães et Moura, 2001).

Les récepteurs adrénergiques alpha-1 sont présents sur la plupart des artères et des veines, tandis que l'emplacement des récepteurs alpha-2 se limite davantage aux artères et veines de petit calibre, en position pré-synaptique des fibres nerveuses sympathiques et en position post-synaptique des fibres musculaires des vaisseaux (Guimarães et Moura, 2001). Dans le tissu sous-cutané, la vasoconstriction des petites artères distales de résistance dépend surtout de la stimulation (post-synaptique) des récepteurs adrénergiques alpha-2 des muscles lisses (Chotani et al., 2000; Nielsen et al., 1989). Cela concorde avec le rôle prépondérant des récepteurs adrénergiques alpha-2 dans la régulation du tonus des vaisseaux sanguins cutanés (Flavahan et al., 2000), en particulier des récepteurs alpha-2A, qui semblent également intervenir dans l'effet vasoconstricteur des récepteurs adrénergiques alpha-2 stimulants – du moins en partie (MacMillan et al., 1996). Cette observation corrobore l'effet pharmacologique du tartrate de brimonidine dans le traitement local de l'érythème par vasoconstriction directe.

On pense que la vasoconstriction sous-cutanée causée par la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha-2 est à la base de l'efficacité clinique de la brimonidine dans le traitement dermatologique unique quotidien de l'érythème facial de la rosacée chez l'adulte.

### Évaluation pharmacodynamique

Les études de pharmacologie primaires rapportées dans la presse médicale viennent fortement étayer la thèse que la brimonidine est un puissant agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 ayant une sélectivité prédominante pour le sous-type alpha-2A, doté d'un mode d'action semblable à celui des autres agonistes alpha-2. La brimonidine a fait preuve d'une affinité nettement plus marquée pour les récepteurs adrénergiques alpha-2 que l'apraclonidine et la clonidine, les agonistes alpha-2 de référence.

## Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique après l'application cutanée du gel de brimonidine n'a été effectuée sur des espèces animales. On dispose uniquement des profils toxicocinétiques provenant d'études de toxicité dermique d'une dose répétée sur le rat et le porc miniature.

Les paramètres toxicocinétiques obtenus dans les études de toxicité dermique de 13 semaines, de 57 semaines et de 2 ans chez le rat ont mis en évidence une exposition plusieurs fois plus élevée à la dose sans effet nocif observé (DSENO) que dans des conditions cliniques optimisées (étude RD.06.SRE.18143). Après l'administration dermique du gel de brimonidine à des rats ou à des porcs miniatures, l'exposition systémique était plus basse chez les porcs, peut-être en raison des différences de pénétration cutanée ou de métabolisme.

La brimonidine est biotransformée en majeure partie dans le foie par alpha-oxydation en dérivés quinoxalinone et quinoxaline-2,3-dione et par clivage du noyau imidazoline en arylguanidine. Les profils métaboliques de la brimonidine sont similaires chez l'humain et toutes les espèces utilisées dans les études de toxicologie, sauf chez le chien, où les principaux métabolites étaient la 4',5'-déhydrobrimonidine (IIc) et la 5-bromo-6-guanidinoquinoxaline (VI).

Une évaluation de la biodisponibilité relative dans des conditions d'usage maximal (étude RD.06.SPR.18143) a été réalisée chez des sujets atteints de rosacée en vue de déterminer le degré d'absorption générale du tartrate de brimonidine à partir du gel par rapport à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %. Au jour 1, tous les sujets ont reçu la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (trois fois par jour à intervalles de huit heures). Après une période de sevrage thérapeutique de deux jours, les sujets ont été répartis en quatre groupes de traitement (randomisation au jour 1) pour recevoir : gel de tartrate de brimonidine à 0,07 % deux fois par jour (bid), gel à 0,18 % une fois par jour (qd), gel à 0,18 % deux fois par jour (bid) ou gel à 0,5 % une fois par jour, du jour 4 au jour 32. Il est à noter que le gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % (équivalent à la brimonidine 0,33 % p/p) était la formulation en voie de commercialisation.

Les concentrations plasmatiques de brimonidine ont été déterminées à l'aide d'une méthode validée de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), avec un seuil de quantification de 10 pg/ml.

Les paramètres pharmacocinétiques de la brimonidine ont été calculés au moyen de méthodes d'analyse non compartimentale standards. On a aussi analysé statistiquement les valeurs de la C<sub>max</sub> et de la SSC0-24h en utilisant les données transformées en logarithmes pour comparer les voies d'administration (oculaire et topique) et évaluer les groupes de traitement ainsi que les effets de la durée du traitement.

Dans l'étude RD.06.SPR.18143, l'instillation de la solution ophtalmique de tartrate de bromonidine à 0,2 % a donné lieu à une exposition quantifiable (10 pg/ml) chez les 96 sujets ayant reçu les trois doses. La C<sub>max</sub> moyenne (écart-type) était de 5428±28 pg/ml et la SSC0-24h moyenne (écart-type) de 568±277 pg.h/ml. Les profils pharmacocinétiques individuels mis en évidence montrent que le schéma posologique utilisé dans la présente étude (tid) n'a aucun effet sur les valeurs de concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) puisqu'il n'y a pas d'accumulation au cours de la période de traitement oculaire de 24 heures.

Par contre, l'application topique quotidienne du gel de tartrate de brimonidine pendant 29 jours dans l'étude a entraîné une exposition systémique quantifiable (10 pg/ml) chez 22 % des sujets recevant le gel à 0,07 % bid, 48 % des sujets recevant le gel à 0,18 % die, 71 % des sujets recevant le gel à 0,18 % bid et 79 % des sujets recevant le gel à 0,5 % die.

Dans le cas de la formulation commercialisée, soit le gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % (équivalent à la brimonidine 0,33 % p/p), la Cmax moyenne (écart-type) au terme de la période de traitement était de 2524 pg/ml et la SSC0-24h moyenne (écart-type) de 290 242 pg.h/ml. Il est à noter que l'exposition moyenne la plus élevée dans le groupe recevant le gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % a été observée après 15 jours de traitement (Cmax =  $46 \pm 62$  pg/m, SSC0-24h =  $417 \pm 264$  pg.h/ml), à cause des fluctuations isolées de la concentration plasmatique de brimonidine, qui n'ont pas été observées à la fin de la période de traitement.

L'exposition systémique après un jour d'application topique était semblable à celle suivant 29 jours d'application topique dans tous les groupes, ce qui laisse supposer l'absence d'accumulation du médicament au cours des quatre semaines de traitement, quelles que soient la dose et la fréquence d'administration.

Les comparaisons intra-individuelles de l'exposition systémique après l'administration topique et l'administration oculaire ont aussi été analysées pour toutes les combinaisons concentration-schéma posologique testées. Les rapports topique/oculaire obtenus sur la période complète de traitement topique (29 jours) étaient significativement inférieurs à 1, ce qui confirme que l'exposition systémique est plus faible pour le gel que pour la solution ophtalmique.

Avec la formulation commercialisée, soit le gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % (équivalent à la brimonidine 0,33 % p/p), les rapports topique/oculaire de la Cmax moyenne étaient de 0,3 (après la première application topique), de 0,6 (après 15 jours d'application topique) et de 0,4 (après 29 jours d'application topique). Pour la Cmax, les rapports topique/oculaire calculés sur la période complète de traitement à l'aide du gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % étaient significativement inférieurs à 1, indépendamment de la durée du traitement, avec une significativité basée sur un IC de 90 % et la borne supérieure de l'IC étant en dessous de 0,8. Il faut mentionner que le rapport le plus élevé a été observé dans le groupe recevant le gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % une fois par jour (rapport moyen de 0,6, IC de 90 % [0,5-0,7]) après 15 jours d'application. Le rapport était plus bas au terme des 29 jours de traitement topique (rapport moyen de 0,4, IC de 90 % [0,3-0,4]); par conséquent, le rapport plus élevé de 0,6 serait attribuable aux pics plasmatiques isolés observés au jour 18. La même tendance a été notée pour les valeurs quantifiables de la SSC0-24h. L'exposition systémique après l'application topique du gel de tartrate de brimonidine à 0,5 % était de deux à trois fois plus faible (selon la Cmax) et de deux à cinq fois plus faible (d'après la SSC0-24h) que celle de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % après un seul jour de trois instillations.

Les résultats de l'étude 18143 montrent que l'exposition systémique pour l'ensemble des concentrations et schémas posologiques est significativement plus basse (selon un IC de 90 %) avec la voie topique qu'avec la voie ophtalmique. L'exposition systémique au tartrate de brimonidine était faible après l'application topique et n'était pas influencée par le nombre d'applications du produit.

## TOXICOLOGIE

Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains en s'appuyant sur des études classiques d'innocuité de la pharmacologie, de toxicité d'une dose répétée, de génotoxicité, de potentiel cancérigène, de toxicité pour la reproduction et le développement.

### Toxicité d'une dose répétée

L'application de 200 µl/souris de gel de tartrate de brimonidine chez des souris sans poils a entraîné un taux de mortalité accru (étude RDS.03.SRE.12627). Le gel de tartrate de brimonidine appliqué à raison de 100 µl/animal a été bien toléré par les souris sans poils à des concentrations allant jusqu'à 2 %.

Chez le rat, l'application de gel à 0,18 %, à 1 % et à 2 % à raison de 0,6 et 3 ml/kg, a donné lieu à des signes cliniques sporadiques, tels qu'une baisse d'activité. Une distension abdominale a été observée au cours des études de 13 semaines sur le rat (études MB 07-15233.03 et RDS.03.SRE.12648) chez les femelles recevant la brimonidine 1 % et chez les mâles et les femelles recevant la brimonidine 2 %, et l'incidence était plus élevée au cours de l'étude de 57 semaines sur le rat (RDS.03.SRE.12626) chez les mâles recevant le gel à 2 % et chez les femelles recevant le gel à  $\geq 0,18$  %. L'incidence était plus élevée chez les femelles. Le principal effet chez les rats après 13 semaines d'application était la réduction du gain pondéral chez les mâles à toutes les doses (-17 % avec le gel à 0,18 %, -33 % avec le gel à 1 %, 44 % avec le gel à 2 %); l'effet était semblable mais non statistiquement significatif chez les femelles (12 % avec le gel à 1 % et 8 % avec le gel à 2 %). Chez les femelles, la consommation de nourriture était réduite aux concentrations de 1 et 2 %. Dans l'étude de 57 semaines sur le rat, le gain pondéral était réduit de façon similaire chez les mâles (24 % avec le gel à 1 % et 32 % avec le gel à 2 %) et les femelles (-19 % avec le gel à 0,18 %, -14 % avec le gel à 1 %, -15 % avec le gel à 2 %) à toutes les doses, avec diminution de la consommation de nourriture dans tous les groupes traités. Dans le cadre de l'étude de 57 semaines, une réduction de la survie a été observée chez les femelles traitées avec le gel de tartrate de brimonidine à 2 % (-26 % par rapport au groupe recevant le véhicule). Dans l'étude de 13 semaines, les quelques modifications des paramètres hématologiques et biologiques n'ont pas été considérées comme des effets indésirables, puisqu'elles n'étaient pas accompagnées d'anomalies histopathologiques et que, par ailleurs, elles étaient absentes dans l'étude de 57 semaines. Aucun changement histopathologique n'a été observé chez le rat.

Chez le porc miniature, aucun effet local ou général notable n'a été rapporté après 9 mois de traitement à des doses allant jusqu'à 1 % de tartrate de brimonidine à raison de 2 ml/kg (étude RDS.03.SRE.12694).

Dans l'ensemble, le gel de tartrate de brimonidine a été bien toléré à des concentrations maximales de 2 % (100 µl/animal) chez les souris, de 1 % chez les rates (3 ml/kg) et les porcs miniatures (2 ml/kg) et de 0,18 % (0,6 ml/animal) chez les rats mâles. Lorsque le gel a été appliqué sur la peau à ces volumes et concentrations maximum tolérables, aucun organe cible n'a été identifié à l'examen histopathologique.

Au cours des études de cancérogénicité et de toxicité chronique chez les rongeurs (Angelov et al., 1996a), le tartrate de brimonidine a été mélangé à la ration des souris à raison de 0,1, 0,5 et 2,5 mg/kg/jour et à la ration des rats à raison de 0,05, 0,25 et 1 mg/kg/jour. Après 52 et 21 mois

chez la souris et 24 mois chez le rat, une hypertrophie de la tunique musculuse et une hyperplasie de l'épithélium de l'intestin grêle et du gros intestin ont été observées chez les souris à 2,5 mg/kg/jour et chez les rats à 0,25 et 1 mg/kg/jour. Les anomalies intestinales ont été considérées comme des effets pharmacologiques exagérés et se sont généralement rétablies après l'arrêt du traitement. Après un an d'administration orale de 0,1, 0,5 et 2,5 mg/kg/jour à des singes, une bradycardie sinusale, des arythmies sinusales et des effets hypotenseurs ont été notés à 2,5 mg/kg/jour.

Ces manifestations ont été jugées des effets pharmacologiques exagérés. Globalement, la brimonidine a été bien tolérée jusqu'à concurrence d'environ 1 mg/kg/jour chez les rongeurs et 2,5 mg/kg/jour chez les singes.

### **Génotoxicité**

La brimonidine s'est révélée non génotoxique dans le test de mutation bactérienne (test d'Ames), les épreuves cytogénétiques in vitro et in vivo et le test de mutation létale dominante (Snyder et Green, 2001).

### **Cancérogénicité**

Une étude de photo(co)cancérogénicité d'une durée d'un an a été effectuée chez la souris sans poils avec le gel de tartrate de brimonidine (étude RDS.03.SRE.12629). L'exposition aux rayonnements UV n'a pas entraîné d'amplification de la photocancérogenèse à des concentrations atteignant 2 %.

Une étude de cancérogénicité dermique d'une durée de deux ans a été réalisée chez le rat avec une préparation de gel de tartrate de brimonidine (étude RDS.03.SRE.12667). Il n'y avait aucun signe de pouvoir cancérogène aux concentrations allant jusqu'à 0,18 % chez les mâles et jusqu'à 2 %/0,72 % chez les femelles (la dose a été réduite après 343 jours de traitement), correspondant à une SSC0-24h au jour 457 de 215 ng.h/ml chez les mâles et de 1070 ng.h/ml chez les femelles.

Au cours d'une étude de 21 mois sur le pouvoir cancérogène de la brimonidine mélangée à la ration des souris, aucun effet cancérogène n'a été observé jusqu'à concurrence de 2,5 mg/kg/jour. Le même type d'étude effectué chez le rat pendant 24 mois n'a mis en évidence aucun effet cancérogène jusqu'à 1,0 mg/kg/jour (Angelov et al., 1996a).

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Dans les études effectuées après l'administration orale de tartrate de brimonidine, on n'a pas relevé d'effets reliés au traitement sur la fécondité des mâles et des femelles à une dose allant jusqu'à 1 mg/kg/jour chez le rat, aucun effet tératogène n'a été rapporté jusqu'à concurrence de 2,5 mg/kg/jour chez le rat et de 5 mg/kg/jour chez le lapin et aucune toxicité sur le développement prénatal et postnatal n'a été notée à des doses atteignant 1 mg/kg/jour chez le rat (Angelov et al., 1996b).

### **Études de tolérance locale**

Une étude primaire d'irritation cutanée et de phototoxicité chez des souris femelles sans poils, une étude d'irritation oculaire chez le lapin et une étude de sensibilisation cutanée chez le cobaye

n'ont pas mis en évidence d'importants effets indésirables liés au traitement. De plus, aucune irritation cutanée n'a été constatée avec le gel de brimonidine après l'administration d'une durée de 57 semaines chez le rat à une concentration allant jusqu'à 2 %, de 2 ans chez le rat aux concentrations de 0,6 % (mâles) et de 0,75 % (femelles) et de 9 mois chez le porc miniature à des concentrations allant jusqu'à 1 %.

## RÉFÉRENCES

1. ANGELOV, OV., WIESE, AG., TANG-LIU, DD., ACHEAMPONG, AA., ISMAIL, IM., BRAR, BS. « Preclinical safety profile of brimonidine », *Eur J Ophthalmol.*, 1996, 6, p. 21-5.
2. ANGELOV, O., WIESE, A., ISMAEL, M. et al. « Reproductive and development safety studies with brimonidine (AlphaganTM) [abstract] », *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1996, 37 (3), suppl. 1, p. 101.
3. CHOTANI, MA., FLAVAHAN, S., MITRA, S., DAUNT, D., FLAVAHAN, NA. « Silent 2c-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries », *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2000, 278, p. H1075-83.
4. FLAVAHAN, NA., FLAVAHAN, S., LIU, Q., WU, S., TIDMORE, W., WIENER, CM., SPENCE, RJ., WIGLEY, FM. « Increased 2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma », *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, p. 1886-90.
5. Goodman & Gilman's. « The pharmacological basis of therapeutics », 2001. 10th Eds. MacGraw-Hill Eds. p. 135-143.
6. GUIMARÃES, S., MOURA, D. « Vascular adrenoceptors: An update », *Pharmacol. Rev.*, 2001, 53, p. 319-356.
7. MACMILLAN, AB., HEIN, L., SMITH, MS., PIASCIK, MT., LIMBIRD, LE. « Central hypotensive effects of the 2a-Adrenergic receptor subtype », *Science*, 1996, 273, p. 801-803.
8. NIELSEN, H., THOM, SMcG., HUGHES, AD., MARTIN, GN., MULVANY, MJ., SEVER, PS. « Postjunctional 2-adrenoceptors mediate vasoconstriction in human subcutaneous resistance vessels », *Br. J. Pharmacol.*, 1989, 97, p. 829-834.
9. SNYDER, RD., GREEN, JW. « A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals », 2001, *Mut. Res.*, 488, p. 151-169.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ONRELTEA**®  
Gel de brimonidine 0,33 % p/p  
(sous forme de tartrate)

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Utilisation de ce médicament :

ONRELTEA est utilisé pour le traitement topique des rougeurs faciales causées par la rosacée chez l'adulte.

##### Mode d'action du médicament :

Ce gel contient du tartrate de brimonidine, qui resserre les vaisseaux sanguins de la peau, réduisant de ce fait les rougeurs de la rosacée.

##### Circonstances où le médicament est déconseillé :

ONRELTEA ne doit pas être utilisé :

- En cas d'allergie à la brimonidine ou à l'un de ses composants (voir **Ingrédients non médicamenteux**) ou au matériel de conditionnement de ce médicament
- chez les enfants de moins de 2 ans

##### Ingrédient médicamenteux :

Brimonidine (sous forme de tartrate)

##### Ingrédients non médicamenteux :

Carbomère, glycérol, méthylparahydroxybenzoate, phénoxyéthanol, propylèneglycol, eau purifiée, oxyde de titane, hydroxyde de sodium

##### Forme posologique :

ONRELTEA est vendu en tubes de 30 g munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ONRELTEA n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans.

N'appliquez pas ONRELTEA sur de la peau irritée (y compris après un traitement au laser) ou des plaies ouvertes, car cela peut entraîner une faible tension artérielle et des étourdissements.

Évitez le contact avec les yeux et les muqueuses, comme la bouche ou l'intérieur du nez. En cas de contact accidentel,

rincez à l'eau. Évitez également d'utiliser le produit près des yeux.

##### **AVANT d'utiliser ONRELTEA, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez le faire
- vous êtes atteint de maladies cardiovasculaires
- vous êtes actuellement atteint ou avez été atteint d'insuffisance rénale ou hépatique
- vous souffrez de dépression, de mauvaise circulation ou d'irrigation insuffisante du cerveau ou du cœur, d'un trouble de la pression artérielle, de mauvaise circulation ou d'irrigation insuffisante des mains, des pieds ou de la peau ou du syndrome de Sjögren (maladie auto-immune chronique dans laquelle les globules blancs attaquent les glandes productrices d'humidité)
- vous souffrez d'allergies à ce médicament ou à ses ingrédients, ou aux composants de son contenant
- Aggravation des rougeurs cutanées, des bouffées vasomotrices ou de la sensation de brûlure : Certains patients voient leurs rougeurs réapparaître avec plus de gravité qu'au départ. Une telle aggravation des rougeurs se manifeste habituellement dans les 2 premières semaines du traitement avec ONRELTEA. Généralement, cela se résorbe spontanément après l'arrêt du traitement. L'effet devrait disparaître graduellement en quelques jours dans la plupart des cas.
- Vous pourriez aussi présenter les symptômes suivants :
  - rougeur sur certaines parties de votre corps, là où vous n'en aviez pas avant.
  - rougeur là où vous n'avez pas appliqué le produit.
  - bouffées vasomotrices (sensation de chaleur) ou bouffées vasomotrices avec une rougeur.
- Avant de recommencer votre traitement avec ONRELTEA, faites un essai sur une petite partie du visage lors d'une journée où vous prévoyez rester à la maison, au moins une journée avant de reprendre le traitement complet. Si vous ne voyez pas d'aggravation des rougeurs ou des sensations de brûlure, continuez avec le traitement normal.
- En cas d'aggravation ou de rougeurs inhabituelles, cessez le traitement et communiquez avec votre médecin.
- Ce produit contient du propylène glycol et du méthylparahydroxybenzoate, ce qui peut provoquer une irritation de la peau.
- À ne pas faire :
  - appliquer plus de produit que la posologie indiquée.
  - appliquer le produit plus souvent que la posologie indiquée. Nous ne connaissons pas l'innocuité des plus fortes doses.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la majorité des produits pharmaceutiques, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez – produits prescrits par d'autres médecins, vitamines, minéraux, suppléments naturels – ou si vous avez recours à de la médecine douce.

ONRELTEA n'a pas fait l'objet d'études sur les interactions médicamenteuses.

### Les médicaments suivants peuvent interagir avec ONRELTEA :

- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (classe d'antidépresseurs) à cause du risque d'hypotension (baisse de la pression artérielle).
- anesthésiques, sédatifs, opiacés, barbituriques ou alcool
- médicaments qui peuvent modifier le métabolisme et le recaptage des amines en circulation (p. ex. chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine)
- traitements concomitants pouvant entraver l'activité d'ONRELTEA, tels que des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha, par voie orale ou transdermique, (d'autres agonistes alpha comme la clonidine; des alphabloquants ou antagonistes alpha tels que la prazosine et l'isoprénaline, lesquels sont généralement utilisés pour le traitement de l'hypertension, d'un pouls lent ou de l'asthme).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez à la lettre les prescriptions de votre médecin. Si vous avez des doutes, vérifiez auprès de votre médecin.

ONRELTEA est destiné aux adultes seulement.

Non destiné à l'administration orale, ophtalmique ou intravaginale.

Lavez-vous les mains avant et après l'utilisation de ce produit.

En général, les rougeurs du visage devraient commencer à s'atténuer 30 minutes après l'application et l'effet maximal devrait s'observer au bout de 3 heures. Utilisez ce produit pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Si le produit n'améliore pas vos symptômes après 5 jours, communiquez avec votre médecin.

### Dose habituelle pour un adulte :

Dose initiale : Au cours de la première semaine, utilisez une dose inférieure à la dose maximale indiquée ci-dessous. Si vous réagissez bien au produit, augmentez progressivement la dose, au besoin, jusqu'à la dose maximale.

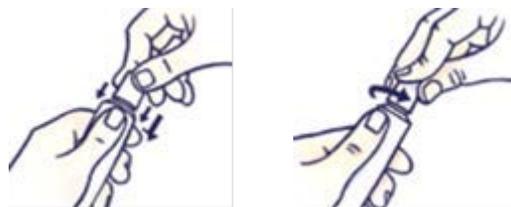
Une fois par jour, appliquez une quantité de la grosseur d'un petit pois sur chacune des cinq régions du visage (le front, le menton, le nez et les joues), en évitant les yeux et les lèvres. ONRELTEA doit être appliqué doucement et uniformément sur toutes les régions d'application.

La dose quotidienne maximale recommandée correspond à la grosseur de cinq petits pois, dont l'équivalent estimé ne devrait pas dépasser 1 g au total. Ne dépassez pas la dose quotidienne totale recommandée (équivalent de cinq petits pois). Si vous observez une aggravation des rougeurs ou de la sensation de brûlure, cessez d'utiliser ONRELTEA et communiquez avec votre médecin, au besoin.

### Ouverture d'un tube doté d'un bouchon de protection à l'épreuve des enfants :

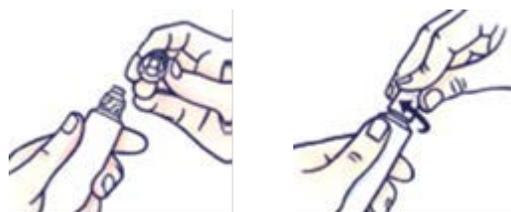
Pour éviter les pertes, ne pressez pas le tube quand vous l'ouvrez ou le fermez.

Poussez sur le bouchon et tournez-le dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (un quart de tour vers la gauche). Ensuite, retirez le bouchon.



### Fermeture d'un tube doté d'un bouchon de protection à l'épreuve des enfants :

Alignez les rainures du bouchon avec celles du tube. Enfoncez le bouchon et tournez dans le sens des aiguilles d'une montre (un quart de tour vers la droite).



Lavez-vous les mains immédiatement après l'application d'ONRELTEA.

Vous pouvez appliquer des cosmétiques après l'application d'ONRELTEA.

### Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un praticien des soins de santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

### Effets secondaires les plus fréquents :

- rougeurs
- démangeaisons
- bouffées vasomotrices
- sensation de brûlure sur la peau
- blanchiment excessif (pâleur) des zones où le gel a été appliqué

### Effets secondaires peu fréquents :

- acné
- bouche sèche
- sensation de froideur aux mains et aux pieds
- sensation de chaleur
- mal de tête
- congestion nasale
- tiraillement de la peau ou inconfort cutané
- fourmillement ou picotement au site d'application
- irritation cutanée
- sensation de chaleur cutanée
- enflure des paupières, enflure du visage, urticaire
- aggravation de la rosacée
- douleur cutanée
- éruption
- peau sèche
- étourdissements

En cas de réaction allergique ou de grave irritation de la peau, cessez d'utiliser ce produit et communiquez immédiatement avec votre médecin.

### Effets secondaires rares :

Des œdèmes de Quincke (réaction allergique grave généralement accompagnée d'une enflure du visage, de la bouche ou de la langue), un ralentissement du rythme cardiaque et de l'hypotension (diminution de la pression artérielle) ont été rapportés en de très rares occasions. Quand vous utilisez Onreltea, si vous vous levez trop rapidement, vous pourriez subir une baisse de votre pression artérielle et une sensation de faiblesse (hypotension orthostatique). Cessez le traitement par ONRELTEA si ces événements surviennent.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez des symptômes inhabituels pendant que vous utilisez ONRELTEA, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger le produit du gel.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

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

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

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés par des professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.galderma.ca>  
ou vous pouvez communiquer avec le promoteur,  
Galderma Canada Inc. en composant le :  
1 800 467-2081

Ce feuillet d'information a été préparé par Galderma Canada Inc., Thornhill (Ontario) L3T 7V9.

Dernière révision : 02 août 2018.