Neotison®

Micronised Fluticasone Furoate 27.5 mcg

Nasal spray

1. Name of the Product:
Neotison
Micronised Fluticasone Furoate 27.5 mcg
Nasal spray

2. Qualitative and Quantitative composition:
Composition:
Chaque dose contient :
Furoate de Fluticasone micronisé 27.5 mcg
Excipients: Voir rubrique 6.1

Each dose contains:
Micronised Fluticasone Furoate 27.5 mcg
Excipients: See section 6.1

3. Pharmaceutical Form:
Nasal Spray
White suspension
3.1 List of Ingredients:

Sl. No.	Item Description	Quality Standard	Qty./100 gm (in gm)	Overage	Pharmaceutical Category
Active ingredient					
01	Fluticasone Furoate (Micronized)*	In-house	0.0550	2%	Active Pharmaceutical Ingredient (API)
Excipients					
02	Dextrose Monohydrate	USP-NF	5.0000		Diluent
03	Disodium Edetate	USP-NF	0.0200		Chelating Agent
04	Microcrystalline Cellulose & Carboxymethylcellulose Sodium (Avicel RC 591)	USP-NF	1.5000		Suspending Agent
05	Polysorbate 80 (Tween 80)	BP	0.0500		Wetting Agent
06	Benzalkonium Chloride (Powder)	USP-NF	0.0150		Preservative
07	Purified Water	BP	q.s. to 100 gm		Solvent
Total Weight: 100 gm					

*Calculation is done considering 100% potency. Actual quantity varies with the potency of the material.

4. Clinical Particulars:
4.1 Indications:
Neotison is indicated
- in adults, adolescents and children (from 6 years).
- in the treatment of symptoms of allergic rhinitis.
Neotison (Fluticasone Furoate) nasal spray is indicated for the treatment of the symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis in patients aged 2 years and older.

4.2 Posology and method of administration:
Posology
Adults and teenagers (12 years and over)
The recommended starting dose is two sprays (27.5 micrograms of furoate Fluticasone by spraying) in each nostril, once daily (total daily dose =110 micrograms).
As soon as adequate symptom control is achieved, a reduction in dosage in each nostril (total daily dose = 55 micrograms) can be effective in maintenance treatment.
The dose should be adjusted to the minimum effective dose to maintain control of symptoms.
Children (6 to 11 years)
The recommended initial dosage is one spray (27.5 micrograms of furoate Fluticasone by spraying) in each nostril, once daily (total daily dose = 55 micrograms).
Children not responding completely to treatment by spraying in each nostril once daily (total daily dose = 55 micrograms) may increase the dosage with two sprays in each nostril to one dose per day (total daily dose = 110 micrograms).
As soon as adequate symptom control is achieved, it is recommended to reduce the dose to a spray in each nostril, once a day (total daily dose = 55 micrograms).
For optimal therapeutic effect, regular use is recommended. An effect appears as early as 8 hours after the first administration. However, several days of treatment may be required to achieve maximum efficacy, and the patient should be informed that his symptoms will improve through regular and continuous treatment (see section 5.1). The duration of treatment should be limited to the period of allergenic exposure.
Children under 6 years:
The safety and efficacy of Neotison in children under 6 years of age have not been established. The data available to date are described in sections 5.1 and 5.2, but no dosage recommendations can be made.
Elderly Patients: No dose adjustment is required in this population (see Section 5.2).
Renal impairment: No dose adjustment is required in this population (see Section 5.2).
Hepatic Insufficiency: No dose adjustment is required for patients with
Hepatic impairment (see section 5.2).
Administration mode
Neotison suspension for nasal spraying is intended for nasal administration only.
The nasal spray should be shaken before use. When first used, it is primed by pressing the side button at least six times (until the appearance of a fine mist), keeping the device straight. A reboot (about 6 sprays until a fine mist occurs) is required if the cap has been removed for 5 days or if the sprayer has not been used for at least 30 days.
After each use, the sprayer must be cleaned and the cap replaced.

4.3 Contraindications
Fluticasone Furoate nasal spray is contraindicated in patients with a hypersensitivity to any of its ingredients.

4.4 Special warnings and precautions for use:
Systemic corticosteroid effects
Systemic effects of nasal corticosteroid may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids and may vary in individual patients and between different corticosteroid preparations. Potential systemic effects may include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, cataract, glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children). Treatment with higher than recommended doses of nasal corticosteroids may result in clinically significant adrenal suppression. If there is evidence for higher than recommended doses being used, then additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery. Fluticasone furoate 110 micrograms once daily was not associated with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression in adult, adolescent or paediatric subjects. However the dose of intranasal fluticasone furoate should be reduced to the lowest dose at which effective control of the symptoms of rhinitis is maintained. As with all intranasal corticosteroids, the total systemic burden of corticosteroids should be considered whenever other forms of corticosteroid treatment are prescribed concurrently.
If there is any reason to believe that adrenal function is impaired, care must be taken when transferring patients from systemic steroid treatment to nasal fluticasone furoate.
Eye disorders
Nasal and inhaled corticosteroids may result in the development of glaucoma and/or cataracts. Therefore close monitoring is warranted in patients with a change in vision or with a history of increased intraocular pressure, glaucoma and/or cataracts.
Growth retardation
Growth retardation has been reported in children receiving nasal corticosteroids at licensed doses. A reduction in growth velocity has been observed in children treated with fluticasone furoate with 110 micrograms daily for one year. Therefore, children should be maintained on the lowest possible efficacious dose which delivers adequate symptom control. It is recommended that the growth of children receiving prolonged treatment with nasal corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of nasal corticosteroid if possible, to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric specialist.
Patients on ritonavir
Concomitant administration with ritonavir is not recommended because of the risk of increased systemic exposure of fluticasone furoate.
Patients with hepatic impairment
Fluticasone furoate Nasal Spray undergoes extensive first-pass metabolism, therefore the systemic exposure of intranasal fluticasone furoate in patients with severe liver disease is likely to be increased. This may result in a higher frequency of systemic adverse reactions. Caution is advised when treating these patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Interaction with cytochrome CYP3A4 inhibitors
Fluticasone furoate is rapidly eliminated by a large cytochrome P450 3A4-mediated hepatic first-pass effect. By analogy with the results observed with another corticoid (fluticasone propionate), also metabolized by CYP3A4, concomitant administration of ritonavir is not recommended because of the risk of increased systemic exposure to fluticasone furoate.
Caution should be exercised when concomitant administration of fluticasone furoate with potent inhibitors of CYP3A4 as an increase in systemic exposure to fluticasone furoate can not be ruled out. An interaction study of fluticasone furoate administered nasally with ketoconazole (a potent inhibitor of CYP3A4) showed that the number of subjects with measurable concentrations of fluticasone furoate was higher in the group of subjects treated with ketoconazole (6 Subjects out of 20) than in the group receiving placebo (1 in 20 subjects). This slight increase in systemic exposure did not result in a statistically significant difference in the 24-hour cortisol concentration between the two groups (see section 4.4).
In theory, the data on the inducing or inhibiting effect of fluticasone furoate suggest that there is no risk of potential interaction at the doses recommended by the nasal route with other compounds metabolized by cytochrome P450. As a result, no clinical drug interaction studies have been conducted.

4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation
Pregnancy
There are no reliable data on the use of fluticasone furoate in pregnant women. Studies in animals have shown the occurrence of malformations with cleft palate and intrauterine growth retardation. The clinical significance of these findings for humans is not established given the low plasma levels with the product administered nasally (see section 5.2). Fluticasone furoate will only be used during pregnancy if the expected benefits to the mother are greater than the potential risks to the fetus or newborn.
Lactation
The passage of fluticasone furoate into breast milk after nasal administration is not known. Administration of fluticasone furoate to nursing mothers will only be considered if the expected benefits to the mother are greater than the potential risks to the newborn or infant.
Fertility
There are no data on the effect of fluticasone furoate on fertility in humans.

4-7 Effects on ability to drive and use machines
Neotison is unlikely to affect your ability to drive or use machines. Neotison contains benzalkonium chloride. In some patients, benzalkonium chloride may cause irritation of the lining of the nose.

4-8 Undesirable Effects
The most commonly reported adverse reactions during treatment with fluticasone furoate are epistaxis, nasal ulceration and headache. The most serious undesirable effects are rare reports of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis (less than 1 case per 1000 patients).
To determine the frequency of adverse reactions, the following convention has been used for the classification of frequencies: Very common ≥1/10; Common ≥1/100 to <1/10; Uncommon ≥1/1000 to <1/100; Rare ≥1/10,000 to <1/1000; Very rare <1/10,000.

Immune system disorders	
Rare	Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.
Nervous system disorders	
Common	Headache.
Eye disorders	
Not known	Transient ocular changes.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Epistaxis
Common	Nasal ulceration
Uncommon	Rhinalgia, nasal discomfort (including nasal burning, nasal irritation, and nasal soreness), nasal dryness.
Very rare	Perforation of the nasal septum.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (Children)	
Not known	Growth retardation.

4.9 Overdose
No cases of overdose and accidental ingestion have been reported. Treatment: An acute dosage is unlikely to require therapy other than patient monitoring.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamics properties:
Animals
Primary Pharmacodynamics In the rat ovalbumin induced lung eosinophilia model of inflammation, fluticasone furoate demonstrated a clear dose-dependent potent anti-inflammatory effect. Fluticasone furoate was similarly effective in the oxazolone induced ear skin delayed type hypersensitivity model in the mouse and rat. When compared to fluticasone propionate, fluticasone furoate exhibited comparable or superior anti-inflammatory activity in these models. Secondary Pharmacodynamics Compared to fluticasone propionate, fluticasone furoate demonstrated a lower propensity to cause thymus involution in rats, a documented surrogate of the systemic side effects of glucocorticoids. Safety Pharmacology Respiratory function in rats, and overt central or peripheral parameters in rats and dogs were unaffected by subcutaneous treatment with fluticasone furoate at doses up to 10 mg/kg. In dogs, no cardiovascular effects attributable to fluticasone furoate were seen following a single intravenous infusion of up to 0.1 mg/kg, and no effects on action potential duration were seen in isolated Purkinje fibres in vitro up to 2,200 pg/mL. The cardiovascular effects noted in rats following subcutaneous administration of fluticasone furoate at 4 mg/kg (mild increases in blood pressure and decreases in heart rate) were consistent with the known pharmacological responses to high concentrations of corticosteroids.

Humans
Primary Pharmacodynamics In vitro, fluticasone furoate bound with high affinity to the human glucocorticoid receptor and with significantly greater affinity than fluticasone propionate. In human cellular assays that measure the function of glucocorticoid receptor including the inhibition of cytokine release, fluticasone furoate had comparable or superior activity compared to the clinical standards fluticasone propionate and mometasone furoate. The primary metabolite of fluticasone furoate (GW694301X) was shown to be relatively inactive in a number of glucocorticoid receptor dependent assays since it was at least 6,000 fold less active than fluticasone furoate itself. Page 40 of 47 Fluticasone furoate demonstrated a highly efficacious cellular protection with an affinity greater than that seen with fluticasone propionate, mometasone furoate and other clinically used steroids. Fluticasone furoate was highly selective for the human glucocorticoid receptor over other human steroid hormone receptor subtypes. Selectivity ranged from approximately 32 to > 300,000 fold, and was similar to that seen with fluticasone propionate and substantially better than that seen with mometasone furoate and ciclesonide active principle.
5.2 Pharmacokinetics properties:
Population Pharmacokinetics
Fluticasone furoate is typically not quantifiable in plasma following intranasal dosing of 110 mcg once daily. There was no evidence to suggest that the presence or absence of detectable levels of fluticasone furoate was related to gender, age or race.

6.0 PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 Incompatibilities
Not applicable.

6.2 Shelf life
Before opening: 2 years
After opening: 2 months

6.3 Special precautions for storage
Store between 15°C and 30°C, protected from light.
Do not refrigerate.
Do not freeze.
Keep in a vertical position.
Always keep the cap on the sprayer.

6.4 Packaging and contents of container
Amber glass vial with 120 applications. After initial priming, each actuation delivers Fluticasone Furoate INN 27.5 micrograms.

6.3 Instructions for Handling
1. Shake the bottle carefully and remove any dust attached to the bottle. 2. Hold the spray with your index finger and middle finger on each side of the mouthpiece and thumb under the bottle. If you use it for the first time, or have not used it for more than a week, press the nasal applicator several times until a thin spray of the bottle. 3. Blow the nose gently to clear the nostrils. 4. Close a nostril and gently insert the nasal applicator into the open nostril. Tilt your head slightly forward and keep the spray upright. Breathe through your nose and while breathing, press the white collar of the nasal applicator firmly down once to release an aerosol. 5. Breathe through your mouth. 6. Repeat the above steps when going to the other nostril.

6.4 Effect on ability to drive and use machines
The effects of Neotison on the ability to drive and use machines are negligible or even zero.

6.6 List of Poisonous Substances
Not applicable

6.8 Name and address of manufacturer
Incepta Pharmaceuticals Ltd. Plant Address: Dewan Idris Road, Zirabo, Savar, Dhaka, Bangladesh.

7. Marketing authorization holder
CellChem Pharmaceuticals Inc. Unit 1, 30 Concourse Gate, Ottawa, ON, Canada
K2E 7V7

incepta

Neotison®

Furoate de Fluticasone (micronisé) 27,5 mcg

Suspension pour pulvérisation nasale

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
NEOTISON
Furoate de Fluticasone (micronisé)
Suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque dose contient 27,5 microgrammes de Furoate de Fluticasone

Sl. No.	Item Description	Quality Standard	Qty./100 gm (in gm)	Overage	Pharmaceutical Category
Active ingredient					
01	Fluticasone Furoate (Micronized)*	In-house	0.0550	2%	Active Pharmaceutical Ingredient (API)
Excipients					
02	Dextrose Monohydrate	USP-NF	5.0000		Diluent
03	Disodium Edetate	USP-NF	0.0200		Chelating Agent
04	Microcrystalline Cellulose & Carboxymethylcellulose Sodium (Avicel RC 591)	USP-NF	1.5000		Suspending Agent
05	Polysorbate 80 (Tween 80)	BP	0.0500		Wetting Agent
06	Benzalkonium Chloride (Powder)	USP-NF	0.0150		Preservative
07	Purified Water	BP	q.s. to 100 gm		Solvent
Total Weight: 100 gm					

*Calculation is done considering 100% potency. Actual quantity varies with the potency of the material.
Suspension pour pulvérisation nasale.
Suspension blanche.

4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Neotison est indiqué
- chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans).
- dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique.

4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie
Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)
La posologie initiale recommandée est de deux pulvérisations (27,5 microgrammes de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 110 microgrammes). Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, une réduction de la posologie à une pulvérisation dans chaque narine (dose journalière totale = 55 microgrammes) peut être efficace en traitement d'entretien.
La dose doit être ajustée à la dose minimale efficace permettant de maintenir le contrôle des symptômes.
Enfants (de 6 à 11 ans)
La posologie initiale recommandée est d'une pulvérisation (27,5 microgrammes de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes).
Les enfants ne répondant pas complètement au traitement par une pulvérisation dans chaque narine une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes) peuvent augmenter la posologie à deux pulvérisations dans chaque narine en une prise par jour (dose journalière totale = 110 microgrammes). Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, il est recommandé de réduire la posologie à une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes).
Pour obtenir l'effet thérapeutique optimal, une utilisation régulière est recommandée. Un effet apparaît dès 8 heures après la première administration. Cependant, plusieurs jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'efficacité maximale, et le patient doit être informé que ses symptômes s'amélioreront grâce à une prise régulière et continue du traitement (voir rubrique 5.1). La durée du traitement devra être limitée à la période d'exposition allergénique.
Enfants de moins de 6 ans :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Neotison chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.
Patients âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.2).
Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.2).
Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).
Mode d'administration
Neotison en suspension pour pulvérisation nasale est destiné à une administration par voie nasale uniquement.
Le pulvérisateur nasal doit être agité avant utilisation. Lors du premier usage, il est amorcé en pressant le bouton latéral au moins six fois (jusqu'à l'apparition d'une fine brume), en tenant le dispositif bien droit. Un réamorçage (environ 6 pulvérisations jusqu'à l'apparition d'une fine brume) est nécessaire si le capuchon a été enlevé pendant 5 jours ou si le pulvérisateur n'a pas été utilisé pendant au moins 30 jours.
Après chaque utilisation, le pulvérisateur doit être nettoyé et le capuchon remis en place.

4.3 Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Effets systémiques liés aux corticoïdes
Les effets systémiques liés aux corticoïdes administrés par voie nasale peuvent apparaître, en particulier en cas de fortes doses prescrites sur des périodes prolongées. Le risque de survenue de ces effets est beaucoup moins important qu'avec les corticoïdes administrés par voie orale et ces effets peuvent varier en fonction des patients et des préparations de corticoïdes utilisées. Les effets systémiques potentiels peuvent inclure un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte, un glaucome et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux, incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Un traitement par corticoïdes administrés par voie nasale à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une freination cortico-surrénalienne avec retentissement clinique.
Si des doses supérieures à celles recommandées doivent être utilisées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale devra être envisagée pendant les périodes de stress ou en cas d'intervention chirurgicale. Aucune freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) n'a été observé chez les sujets adultes, adolescents ou enfants recevant le furoate de fluticasone à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour. Cependant, il convient de toujours réduire la dose de furoate de fluticasone administrée par voie nasale à la dose minimale permettant un maintien du contrôle efficace des symptômes de la rhinite. Comme avec tous les corticoïdes par voie nasale, il convient de rester vigilant sur l'exposition systémique totale qui peut résulter d'une corticothérapie associée par d'autres voies d'administration.
En cas de suspicion d'une altération des fonctions surrénaliennes, la prudence est recommandée lors d'un relais d'une corticothérapie systémique par le furoate de fluticasone par voie nasale.
Troubles oculaires
L'administration de corticoïdes par voie nasale et par voie inhalée peut induire la survenue d'un glaucome et/ou d'une cataracte. Par conséquent, la survenue d'un trouble de la vision ou l'existence d'antécédents de pression intraoculaire élevée, de glaucome et/ou de cataracte doit conduire à une surveillance étroite des patients traités.
Retard de croissance
Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants ayant reçu des corticoïdes par voie nasale à la posologie préconisée. Un ralentissement de la croissance a été observé chez les enfants traités par furoate de fluticasone à la dose de 110 microgrammes par jour pendant un an (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il convient par conséquent de rechercher la dose minimale efficace pour contrôler les symptômes chez les enfants (voir rubrique 4.2).
La surveillance régulière de la croissance des enfants recevant une corticothérapie par voie nasale au long cours est donc recommandée. Si un ralentissement de la croissance est observé, le traitement devra être réévalué afin de réduire, si possible, la dose de corticoïdes par voie nasale à la dose minimale permettant un maintien du contrôle des symptômes de la rhinite. De plus, il conviendra d'envisager l'orientation du patient vers un pédiatre (voir rubrique 5.1).
Patients sous traitement par ritonavir
L'administration concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (voir rubrique 4.5).
Patients souffrant d'insuffisance hépatique
Le fluticasone furoate nasal subit un métabolisme étendu de premier passage, donc l'exposition systémique du furoate de fluticasone intranasal chez les patients atteints d'une maladie hépatique sévère est susceptible d'être augmentée. Cela peut entraîner une fréquence plus élevée de réactions indésirables systémiques. La prudence est conseillée lors du traitement de ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
Interaction avec les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4
Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé par un effet de premier passage hépatique important, médié par le cytochrome P450 3A4. Par analogie avec les résultats observés avec un autre corticoïde (propionate de fluticasone), également métabolisé par le CYP3A4, l'administration concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone.
La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de furoate de fluticasone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 car une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone ne peut être exclue. Une étude d'interaction du furoate de fluticasone administré par voie nasale avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré que le nombre de sujets présentant des concentrations mesurables de furoate de fluticasone était plus important dans le groupe de sujets traités par kétoconazole (6 sujets sur 20)que dans le groupe des sujets recevant le placebo (1 sujet sur 20). Cette légère augmentation de l'exposition systémique n'a pas entraîné de différence statistiquement significative sur la cortisolémie des 24 heures entre les deux groupes (voir rubrique 4.4).
Les données relatives à l'effet inducteur ou inhibiteur du furoate de fluticasone suggèrent, en théorie, l'absence de risque d'interaction potentielle aux doses préconisées par voie nasale avec les autres composés métabolisés par le cytochrome P450. En conséquence, aucune étude clinique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement
Grossesse
Il n'existe pas de données fiables concernant l'utilisation du furoate de fluticasone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont montré la survenue de malformations avec fente palatine et des retards de croissance intra-utérine. La signification clinique de ces observations pour l'homme n'est pas établie compte tenu des faibles taux plasmatiques avec le produit administré par voie nasale (voir rubrique 5.2). Le furoate de fluticasone ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus ou le nouveau né.
Allaitement
Le passage du furoate de fluticasone dans le lait maternel après administration par voie nasale n'est pas connu. L'administration de furoate de fluticasone aux femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le nouveau-né ou le nourrisson.
Fécondité
Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du furoate de fluticasone sur la fécondité dans l'espèce humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Il est peu probable que Neotison affecte votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Neotison contient du chlorure de benzalkonium. Chez certains patients, le chlorure de benzalkonium peut provoquer une irritation de la muqueuse du nez.

4.8 Effets indésirables
Résumé du profil de sécurité
Epistaxis, ulcération nasale et céphalées sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par furoate de fluticasone. Les effets indésirables les plus graves rapportés sont de rares cas de réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques (moins de 1 cas pour 1000 patients).
Les fréquences des effets indésirables mentionnés ci-dessous sont issues des études cliniques.
La convention suivante a été utilisée afin d'établir une classification des fréquences : Très fréquent ≥ 1/10 ; Fréquent ≥1/100 à <1/10 ; Peu fréquent ≥1/1 000 à <1/100 ; Rare ≥1/10 000 à <1/1 000 ; Très rare <1/10 000.
Troubles du système immunitaire
Rare : Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, oedème de Quincke, rash, et urticaire.
Troubles du système nerveux
Fréquent : Céphalées
Troubles oculaires
Fréquence indéterminée : Modifications oculaires transitoires
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Très fréquent *Epistaxis
Fréquent : Ulcération nasale
Peu fréquent : Rhinalgie, gêne au niveau des fosses nasales (incluant sensation de brûlure, irritation et douleur), sécheresse de la muqueuse nasale.
Très rare : Perforation de la cloison nasale
Troubles musculo-squelettiques et systémiques (Enfants)
Fréquence indéterminée **Retard de croissance
Description d'effets indésirables sélectionnés
Epistaxis
*L'épistaxis était en général d'intensité faible à modérée. Chez les adultes et les adolescents, l'incidence d'épistaxis était supérieure lors d'une utilisation au long cours (plus de 6 semaines) par rapport à une utilisation à court terme (jusqu'à 6 semaines).
Effets systémiques
L'administration de corticoïdes par voie nasale, notamment quand ils sont prescrits à fortes doses pendant une période prolongée peut entraîner des effets systémiques (voir rubrique 4.4). Des cas de retard de croissance ont été rapportés chez les enfants sous corticothérapie par voie nasale.
Population pédiatrique
La sécurité chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été entièrement établie. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique sont similaires à ceux observés dans la population adulte.
Epistaxis
*Dans les études cliniques pédiatriques d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, l'incidence des cas d'épistaxis était similaire pour les enfants traités par furoate de fluticasone et par placebo.
Retard de croissance
**Au cours d'une étude clinique d'un an évaluant la croissance chez des enfants prépubères recevant 110 microgrammes de furoate de fluticasone une fois par jour, une différence moyenne de la vitesse de croissance de -0,27 cm par an a été observée dans le groupe de traitement par rapport au placebo (voir efficacité clinique et sécurité ci-dessous).

4.9 Surdosage
Au cours d'une étude de biodisponibilité, il n'a pas été observé de réaction indésirable systémique après administration pendant 3 jours de doses intranasales allant jusqu'à 2 640 microgrammes par jour (voir rubrique 5.2).
Un surdosage aigu ne nécessite pas en général de mesure particulière autre que la surveillance du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Mécanisme d'action
Classe pharmacothérapeutique : préparations nasales, corticoïdes. Code ATC : R01AD12. Le furoate de fluticasone est un corticoïde synthétiquetrifluoré ayant une très grande affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes et exerçant une activité anti-inflammatoire puissante.
Efficacité clinique et sécurité
Rhinite allergique saisonnière chez les adultes et adolescents comparé au placebo, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour a significativement amélioré les symptômes nasaux (incluant rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements et prurit nasal) et les symptômes oculaires (incluant prurit/brûlure, larmoiement/écoulement et rougeur des yeux) dans chacune des quatre études réalisées. L'efficacité a été maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration du produit en une prise par jour.
Un effet thérapeutique est apparu dès 8 heures après la première administration, avec une amélioration supplémentaire au cours de l'administration les jours suivants.
Dans chacune des quatre études réalisées, la réponse globale au traitement perçue par les patients ainsi que leur évaluation sur une échelle de qualité de vie (RQLQ = « Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire », questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite) étaient significativement améliorées avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale.
Rhinite allergique perannuelle chez les adultes et adolescents
Dans trois études, les symptômes nasaux et la réponse globale au traitement perçue par les patients étaient significativement améliorés avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour par rapport au placebo.
Dans une étude, les symptômes oculaires ainsi que la qualité de vie (RQLQ) étaient significativement améliorés avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour par rapport au placebo.
L'efficacité a été maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration du produit en une prise par jour. Dans une étude de deux ans évaluant la tolérance oculaire du furoate de fluticasone (110 microgrammes une fois par jour en pulvérisation intranasale), des adultes et des adolescents présentant une rhinite allergique perannuelle ont reçu soit du furoate de fluticasone (n = 367) soit un placebo (n = 181). Les principaux résultats [délai d'apparition d'une opacification sous-capsulaire postérieure du cristallin (≥ 0,3 par rapport aux valeurs initiales – selon le système de classification des opacités du cristallin (Lens Opacities Classification System), version III (grade LOCS III)) et délai d'apparition d'une augmentation de la pression intraoculaire (PIO : ≥7 mmHg par rapport aux valeurs initiales)] n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Des augmentations de l'opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin (≥0,3 par rapport aux valeurs initiales) ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par 110 microgrammes de furoate de fluticasone [14 (4 %)] que chez les sujets recevant le placebo [4 (2 %)] ; ces augmentations ont été transitoires pour 10 sujets du groupe furoate de fluticasone et pour 2 sujets du groupe placebo. Des augmentations de la PIO (≥7 mmHg par rapport aux valeurs initiales) ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par 110 microgrammes de furoate de fluticasone une fois par jour : n = 7 (2 %) que dans le groupe placebo : n = 1 (< 1 %). Ces évènements ont été transitoires pour 6 sujets du groupe furoate de fluticasone et 1 sujet du groupe placebo. Une opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin dans la limite de ± 0,1 par rapport aux valeurs initiales a été observée pour chaque œil chez 95 % des sujets des deux groupes de traitement aux semaines 52 et 104, et une augmentation de l'opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin ≥0,3 par rapport aux valeurs initiales a été observée chez ≤1 % des sujets des deux groupes de traitement à la semaine 104. Des valeurs de PIO dans la limite de ± 5mmHg par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez la majorité des sujets (> 95 %) aux semaines 52 et 104. Les augmentations de l'opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin ou de la PIO n'ont été accompagnées d'aucun effet indésirable de type cataractes ou glaucomes.
Population pédiatrique
Rhinite allergique saisonnière et peramuelle chez les enfants
La posologie pédiatrique repose sur l'évaluation de données d'efficacité chez des enfants ayant une rhinite allergique.
Dans la rhinite allergique saisonnière, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour s'est montré efficace. A la dose de 55 microgrammes en une prise par jour, aucune différence significative n'a été observée entre le furoate de fluticasone et le placebo sur l'ensemble des critères de jugement. Dans la rhinite allergique perannuelle, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 55 microgrammes en une prise par jour s'est montré plus efficace que le furoate de fluticasone à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour sur les 4 semaines de traitement. Une analyse post-hoc des données recueillies à 6 et 12 semaines dans cette étude, ainsi qu'une étude de tolérance de 6 semaines sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ont montré l'efficacité du furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour.
Dans une étude sur 6 semaines ayant évalué l'effet du furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour sur la fonction surrénalienne chez des enfants âgés de 2 à 11 ans, aucun effet significatif sur la cortisolémie des 24 heures n'a été mis en évidence par rapport au placebo.
Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a évalué les effets d'un traitement par furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes une fois par jour pendant un an sur la vitesse de croissance avec stadiométrie, sur une période de traitement de 52 semaines, une vitesse de croissance moyenne plus faible a été observée chez les patients recevant le furoate de fluticasone (5,19 cm/an) par rapport à ceux recevant le placebo (5,46 cm/an). La différence moyenne observée dans le groupe de traitement était de -0,27 cm par an [IC 95 % : -0,48 à -0,06].
Rhinite allergique saisonnière et peranuelle chez les enfants (de moins de 6 ans)
Des études de tolérance et d'efficacité ont été réalisées dans la rhinite allergique saisonnière et peranuelle chez un total de 271 patients âgés de 2 à 5 ans, parmi lesquels 176 ont été exposés au furoate de fluticasone. La tolérance et l'efficacité n'ont pas été clairement établies dans cette tranche d'âge.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques
Absorption
Le furoate de fluticasone est partiellement absorbé par voie digestive et subit un effet de premier passage hépatique et intestinal important qui conduit à une exposition systémique négligeable. Une dose journalière intranasale de 110 microgrammes n'entraîne pas habituellement des concentrations plasmatiques quantifiables (< 10 pg/ml). La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone administré par voie nasale est de 0,50 %, ce qui signifie que moins de 1 microgramme de furoate de fluticasone serait disponible au niveau systémique après l'administration de 110 microgrammes par voie nasale (voir rubrique 4.9).
Distribution
La liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. Le furoate de fluticasone est largement distribué avec un volume de distribution à l'état d'équilibre qui atteint, en moyenne, 608 l.
Biotransformation
Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé (clairance plasmatique totale de 58,7 l/h) de la circulation systémique principalement par métabolisation hépatique, par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, en un métabolite 17β-carboxylé inactif (GW694301X). La principale voie métabolique est une hydrolyse de la fonction S-fluorométhyl-carbothioate en un acide 17 β-carboxylique inactif. Les études in vivo n'ont pas montré de clivage du composé furoate pour former la fluticasone.
Elimination
Après administration par voies orale et intraveineuse,l'élimination est principalement fécale indiquant une excrétion du furoate de fluticasone et de ses métabolites par la bile. Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination est en moyenne de 15,1 heures. L'excrétion urinaire correspond approximativement à 1 et 2 % de la dose administrée respectivement par voie orale et intraveineuse.
Population pédiatrique
Chez la majorité des patients, le furoate de fluticasone n'est pas quantifiable (< 10 pg/ml) après administration nasale d'une dose journalière de 110 microgrammes. Des concentrations plasmatiques mesurables ont été observées chez 15,1 % des patients pédiatriques après administration nasale d'une dose journalière de 110 microgrammes et chez seulement 6,8 % des patients pédiatriques après administration d'une dose journalière de 55 microgrammes. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation des concentrations de furoate de fluticasone chez les plus jeunes enfants (moins de 6 ans). Chez les sujets chez qui les taux plasmatiques étaient mesurables, les valeurs médianes de la concentration en furoate de fluticasone étaient de 18,4 pg/ml et de 18,9 pg/ml chez les enfants âgés respectivement de 2 à 5 ans et 6 à 11 ans après administration de 55 microgrammes.
A la dose de 110 microgrammes, les concentrations moyennes chez les sujets ayant des taux quantifiables étaient de 14,3 pg/ml et de 14,4 pg/ml chez les enfants âgés respectivement de 2 à 5 ans et 6 à 11 ans. Ces valeurs sont superposables à celles observées chez les adultes (plus de 12 ans) pour lesquels les concentrations moyennes chez les sujets ayant des taux mesurables étaient respectivement de 15,4 pg/ml et de 21,8 pg/ml aux doses de55 microgrammes et de 110 microgrammes.
Personnes âgées
Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour un faible nombre de patients âgés (≥ 65 ans, n = 23/872 ; 2,6 %). Il n'a pas été observé une incidence accrue de patients âgés chez qui le furoate de fluticasone plasmatique a pu être quantifié par rapport aux patients plus jeunes.
Insuffisance rénale
Le furoate de fluticasone n'a pas été détecté dans les urines des volontaires sains après administration par voie nasale. Moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Aussi, une insuffisance rénale ne devrait pas avoir de retentissement sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone.
Insuffisance hépatique
Il n'existe pas de donnée après administration par voie nasale du furoate de fluticasone chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Les données disponibles ont été obtenues après administration de furoate de fluticasone (sous forme de furoate de fluticasone ou de l'association fixe furoate de fluticasone/vilanterol) par voie inhalée chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Elles peuvent être extrapolées à l'administration du furoate du fluticasone par voie nasale. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), une étude portant une augmentation de la Cmax(42 %) et de l'ASC0-∞(172 %) et une diminution modérée (23 % en moyenne) des taux de cortisol chez ces patients par rapport aux sujets sains. Après administration répétée de furoate de fluticasone/vilanterol par voie inhalée pendant 7 jours, l'exposition systémique du furoate de fluticasone (mesurée par l'ASC(0–24)) était augmentée (en moyenne d'un facteur deux), chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) par rapport aux sujets sains. L'augmentation de l'exposition systémiquedu furoate de fluticasone chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol à la dose de 200/25 microgrammes) a été associée à une réduction de la cortisolémie de 34 % en moyenne par rapport aux sujets sains. Aucun effet sur la cortisolémie n'a été observé chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol à la dose de 100/12,5 microgrammes). Ces observations suggèrent que l'exposition moyenne attendue avec une dose de 110 microgrammes de furoate de fluticasone par voie nasale ne devrait pas avoir d'effet inhibiteur sur le cortisol dans cette population.

5.3 Données de sécurité précliniques
Les résultats des études de toxicologie générale sont similaires à ceux observés avec d'autres corticoïdes et sont le reflet d'une amplification des effets pharmacologiques. Les doses préconisées par voie nasale chez l'homme conduisant à une exposition systémique faible, ces observations ne sont pas extrapolées aux effets de l'administration chez l'homme. Aucun effet génotoxique du furoate de fluticasone n'a été observé au cours des tests conventionnels de génotoxicité. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé d'augmentation dose dépendante de l'incidence des tumeurs au cours des études menées sur 2 ans de traitement par inhalation chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Incompatibilités
Sans objet.

6.2 Durée de conservation
Avant ouverture : 2 ans
Après ouverture : 2 months
Durée de conservation après première utilisation : 2 mois.

6.3 Précautions particulières de conservation
Conserver entre 15 ° C et 30 ° C, protéger de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Maintenir en position verticale.
Toujours garder le capuchon sur le pulvérisateur.

6.4 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Amber glass vial with 120 applications. After initial priming, each actuation delivers Fluticasone Furoate INN 27.5 micrograms.

6.5 Précautions particulières de manipulation
1. Agiter soigneusement la bouteille et retirer toute poussière attachée à la bouteille. 2. Tenez le spray avec votre index et votre doigt du milieu de chaque côté de l'embout et le pouce sous la bouteille. Si vous l'utilisez pour la première fois ou si vous ne l'avez pas utilisé pendant plus d'une semaine, appuyez plusieurs fois sur l'applicateur nasal jusqu'à une fine pulvérisation de la bouteille. 3. Mouchez doucement le nez pour nettoyer les narines. 4. Fermez une narine et insérez doucement l'applicateur nasal dans la narine ouverte. Inclinez la tête légèrement vers l'avant et maintenez la pulvérisation verticale. Respirez par le nez et pendant la respiration, appuyez fermement sur le col blanc de l'applicateur nasal pour libérer un aérosol. 5. Respirez par la bouche. 6. Répétez les étapes ci-dessus pour aller à l'autre narine.

6.6 Liste des substances toxiques
Sans objet

6.7 Nom et adresse du fabricant
Incepta Pharmaceuticals Ltd. Plant Address: Dewan Idris Road, Zirabo, Savar, Dhaka, Bangladesh.

6.8 Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
CellChem Pharmaceuticals Inc. Unit 1, 30 Concourse Gate, Ottawa, ON, Canada
K2E 7V7