CellChem Pharmaceuticals Inc.
30 Concourse Gate, Unit 1
Ottawa, Ontario K2E 7V7

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEOTISON suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivre 27,5 microgrammes de furoate de fluticasone.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale.
Suspension blanche.

icals Inc

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. 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.

CellChem Pharmaceuticals Inc

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

CellChem Pharmaceuticals Inc

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

CellChem Pharmaceuticals Inc

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

CellChem Pharmaceuticals Inc

*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.

CellChem Pharmaceuticals Inc

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 perannuelle 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

CellChem Pharmaceuticals Inc

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 perannuelle chez les enfants (de moins de 6 ans)

Des études de tolérance et d'efficacité ont été réalisées dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle 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

CellChem Pharmaceuticals Inc

en un acide 17β-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

CellChem Pharmaceuticals Inc

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
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

Flacon en verre brun de type I ou de type III de 14,2 ml, avec pompe doseuse pour la pulvérisation.

Présentations du médicament sont disponibles : flacon de 120 pulvérisations.

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

CellChem Pharmaceuticals Inc

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

CellChem Pharmaceuticals Inc