

## **Flixonase Nasal** (Parallellimporterat)

**M R F**

**Paranova Läkemedel AB**

Näsdroppar, suspension 1 mg/ml

Endospipetterna är märkta Flixonase® 400 mcg.

Kortikosteroid för lokal behandling av näspolyper

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

### **Aktiv substans:**

Flutikasonpropionat

### **ATC-kod:**

R01AD08

Läkemedel från Paranova Läkemedel AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Flutide® Nasal** näsdroppar, suspension 1 mg/ml

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-25*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Flutide® Nasal, GlaxoSmithKline, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Flixonase Nasal, Paranova Läkemedel AB.

## **Indikationer**

Regelbunden behandling av näspolyper och därmed sammanhängande nästäppa.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges under Innehåll.

## **Dosering**

Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.

Regelbunden behandling är väsentlig för att uppnå full terapeutisk effekt. Patienten skall informeras om att effekt inte uppnås omedelbart. Vanligtvis erhålls inte maximal effekt förrän efter flera veckors behandling. Om ingen förbättring av symtomen inträtt efter 4-6 veckors behandling bör alternativ terapi övervägas.

Ensidig näspolypos är sällsynt och kan vara tecken på annan sjukdom. Diagnosen skall bekräftas av specialist.

*Vuxna:* 1 endospipett (400 mikrogram) 1-2 gånger dagligen. Dosen fördelas i båda näsborrarna.

*Äldre:* Samma dos som för vuxna.

*Pediatrisk population:* Behandling av barn under 16 år är otillräckligt dokumenterat.

*Administreringsätt:* Flutide Nasal näsdroppar är endast för intranasal administrering, kontakt med ögonen bör undvikas.

Efter att endospipetten omskakats och öppnats skall patienten inta någon av de kroppsställningar som beskrivs i bruksanvisningen. Dosen skall fördelas mellan de båda näsborrarna antingen genom att räkna till ungefär 6 droppar per näsborre eller genom att trycka ihop plastpipetten på mitten (i fördjupningen) en gång i vardera näsborren (en tryckning ger ungefär hälften av dosen).

Fullständig bruksanvisning finns i bipacksedeln som medföljer förpackningen.

## **Varningar och försiktighet**

Lokala infektioner: Infektioner i näsan behandlas på sedvanligt sätt. Samtidig behandling med Flutide Nasal är inte kontraindicerat.

Ensidig näspolypos är sällsynt och kan vara tecken på annan sjukdom. Diagnosen skall bekräftas av specialist.

Näspolyper fordrar regelbunden klinisk kontroll för att bedöma polypernas svårighetsgrad.

Undvik att få näsdropparna i ögonen och på skadad hud.

Försiktighet bör iaktas vid övergång från perorala kortikosteroider till Flutide Nasal, särskilt om undertryckt hypofys-binjurebarkfunktion kan misstänkas.

Systemeffekter kan uppträda vid behandling med intranasala kortikosteroider, speciellt om höga doser används under längre perioder. Det är mycket mindre troligt att denna påverkan uppträder vid intranasal behandling jämfört med orala kortikosteroider och den kan variera mellan patienter och olika kortikosteroidformuleringar (se Farmakokinetik). Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad tillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Hämmad längdtillväxt har rapporterats hos barn som fått nasala kortikosteroider i rekommenderade doser. Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med nasala kortikosteroider rekommenderas. Om längdtillväxten förlångsammas bör behandlingen omprövas för att om möjligen minska dosen nasala kortikosteroider till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. Dessutom bör pediatrik specialistkonsultation övervägas.

Det är möjligt att långtidsbehandling med nasala kortikosteroider, med doser som *överstiger rekommenderade doser*, kan orsaka kliniskt betydelsefull binjuresuppression. Om det finns tecken på att högre doser än de rekommenderade har använts, bör tillägg av en peroral kortikosteroid övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning skall därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se Interaktioner).

#### *Synrubbingar*

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

## **Interaktioner**

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer efter intranasalt administrerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever.

Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. Andra cytokrom CYP 3A4-hämmande läkemedel ger en försumbar (erytromycin) eller liten (ketokonazol) ökning av systemexpositionen för flutikasonpropionat utan någon nämnvärd ökning av serumkortisolkoncentrationen. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med cytokrom P450 3A4-hämmare, speciellt vid långtidsbehandling och när det gäller potenta hämmare, eftersom det finns en potentiell risk för att plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat kan öka.

Intranasala steroider används ofta tillsammans med inhalerade kortikosteroider för samtidig behandling av astma, ofta hos patienter med allergisk diates. Hos dessa patienter uppfattas den kumulativa steroidbelastningen som ett potentiellt överskott av steroidbelastning som också kan påverka tillväxthämning.

## **Graviditet**

Kategori IVa.

Användningen av Flutide Nasal under graviditet och amning kräver att fördelarna överväger de eventuella riskerna associerade med produkten eller med alternativ behandling.

Det finns otillräckliga bevis för säkerheten av flutikasonpropionat under graviditet. I reproduktionsstudier på djur är det endast vid höga systemiska exponeringar som man har sett biverkningar som är typiska för potenta kortikosteroider, direkt nasal administrering ger endast en minimal systemisk exponering.

## Amning

Grupp B:3.

Utsöndring av flutikasonpropionat i bröstmjölk hos människa har inte undersökts.

Efter subkutan administrering hos lakterande råttor påvisades spår av flutikasonpropionat i mjölk.

Plasmakoncentrationerna är emellertid låga hos människa efter rekommenderade doser av flutikasonpropionat givet intranasalt.

## Trafik

Ej tillämpligt.

## Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Vid bedömning av frekvenser, togs bakgrundsvärdena i placebogrupporna i kliniska prövningar inte med i beräkningen, då dessa värden i allmänhet var jämförbara med eller högre än dem i den aktiva behandlingsgruppen.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning(ar)	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi/anafylaktiska reaktioner, bronkospasm, utslag, ödem i ansikte och mun	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
Ögon	***Glaukom, förhöjt intraokulärt tryck, katarakt	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
	Dimsyn (Se även avsnitt Varningar och försiktighetsmått)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Näsblödning	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
	*Torrhet och irritation i näsa och svalg	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
	**Nasal septumperforation	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
	Sår i näsan	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

\* Som för övriga intranasala läkemedel kan torrhet och irritation i näsa och svalg, samt näsblödning inträffa.

\*\* Även fall av nässeptumperforation kan förekomma efter användning av nasalt applicerade kortikosteroider.

\*\*\* Dessa biverkningar har spontant rapporterats efter en längre tids behandling.

Systemiska effekter av nasala kortikosteroider kan förekomma, särskilt vid användning av höga doser under långa perioder.

## Överdoser

Inga rapporter om akut eller kronisk överdosering av Flutide Nasal finns tillgängliga. Hos friska frivilliga påvisades ingen effekt på hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen (HPA-axeln) efter 2 mg flutikasonpropionat intranasalt 2 gånger dagligen under 7 dagar. Administrering av dos som överstiger rekommenderade doser under lång tid kan möjligen leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Hos dessa patienter bör behandling med flutikasonpropionat fortsätta i lämplig dos för att kontrollera symtomen; binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar och kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Se överdoseringskapitlet, [Ö](#), på Fass.se.

## Farmakodynamik

Flutikasonpropionat har potent antiinflammatorisk effekt efter lokal applikation på näslemhinnan. Flutikasonpropionat förorsakar ringa eller ingen HPA-axel suppression efter intranasal administrering.

## Farmakokinetik

### *Absorption*

Plasmanivåerna efter rekommenderade doser av flutikasonpropionat givet intranasalt är låga. Den systemiska biotillgängligheten för näsdropparna är extremt låg (i genomsnitt 0,06%). Efter intravenös administrering är flutikasonpropionats farmakokinetik proportionell mot dosen och kan beskrivas med hjälp av tre exponentialer.

Den absoluta orala biotillgängligheten är försumbar (<1%) beroende på en ofullständig absorption från mag-tarmkanalen och höggradig första passage metabolism.

### *Distribution*

Flutikasonpropionat har en höggradig distribution i kroppen ( $V_{ss}$  är cirka 300 l).

Plasmaproteinbindningen är 91%.

### *Metabolism/Eliminering*

Efter intravenös administrering har flutikasonpropionatet mycket högt clearance (beräknad clearance 1,1 liter/min) vilket tyder på en höggradig leverextraktion. Flutikasonpropionat metaboliseras i stor utsträckning av CYP 3A4-enzym till en inaktiv karboxylsyremetabolit.

Inom 3-4 timmar reduceras den maximala plasmakoncentrationen med cirka 98%, och endast låga plasmakoncentrationer noteras vid den terminala halveringstiden, som är ungefär 8 timmar. Efter oral tillförsel av flutikasonpropionat utsöndras 87-100% av dosen via feces som modersubstans eller som metaboliter.

## Prekliniska uppgifter

I toxikologiska tester med upprepade doser och i reproduktionstoxikologiska studier har klasseffekter typiska för potenta kortikosteroider påvisats vid doser som överstiger rekommenderade nivåer. Flutikasonpropionat har ingen mutagen aktivitet *in vitro* och *in vivo* och visade ingen tumörframkallande potential hos gnagare. Hos djur har man inte funnit någon vävnadsirritation eller sensibiliserande effekt.

## Innehåll

Avsnittet gäller för: Näsdroppar, suspension 1 mg/ml

Visa läkemedlets innehåll

## Miljöpåverkan

Miljöinformationen för flutikasonpropionat är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Flutide®, Flutide® Diskus®, Flutide® Evohaler®, Flutide® Nasal, Flutivate®, Seretide® Diskus®, Seretide® Diskus® forte, Seretide® Diskus® mite, Seretide® Evohaler®, Seretide® Evohaler® forte, Seretide® Evohaler® mite, Viani Diskus, Viani Diskus forte, Viani Diskus mite, Viani Evohaler, Viani Evohaler forte, Viani Evohaler mite

Miljörisk: Användning av flutikasonpropionat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Flutikasonpropionat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Flutikasonpropionat har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

#### Environmental Risk Classification

##### **Predicted Environmental Concentration (PEC)**

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 1.93 \cdot 10^{-3} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 12.86 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health)

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

#### **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

##### **Ecotoxicological studies**

*Algae:*

No data

*Water flea (Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 500 µg/L (TAD 3.11/OECD 202) (Reference 3)

Chronic toxicity

No data

*Fish (Pimephales promelas):*

Acute toxicity

No data

Chronic toxicity

LOEC 116 days > 0.58 µg/L (OECD 210/234) (Reference 9)

NOEC = 0.58 µg/L

*Other ecotoxicity data:*

*Microorganisms in activated sludge:*

EC50 3 h (inhibition) > 1,000,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209) (Reference 4)

*Earthworm (Eisenia foetida):*

LC50 28 days (lethality) > 1000 mg/kg (TAD 4.12) (Reference 8)

$PNEC = 0.58/10 = 0.058 \mu\text{g/L}$

*PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for one long-term NOECs but where there is a high degree of confidence that the dataset includes the most sensitive species (fish) and addresses the specific mode of action (endocrine disruption). On this basis the NOEC for fish has been used in the calculation.*

## **PNEC Justification**

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of Fluticasone propionate is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

However, Fluticasone propionate is a glucocorticoid and, as such, is considered as a potential endocrine disruptor. Fluticasone propionate is a generic drug but the related compound Fluticasone furoate (exclusive GSK pharmaceutical) was investigated for potential endocrine activity in an appropriate chronic vertebrate test system with relevant end points. Accordingly, GSK has conducted a fish early life-stage test, as per OECD 210, as a range-finder to set concentrations for an extended early life-stage test, exposing newly fertilised embryos until they reached sexual maturity (OECD 234). This study concluded that no statistically significant effects were observed between the controls and any of the test concentrations in terms of hatching success, post-hatch survival, growth, spawning ability or secondary sexual characteristics. Due to the mode of action of fluticasone furoate and its potential to act as an endocrine disrupter there is a high degree of confidence that fish is the most sensitive species and on that basis there is a strong justification for applying an AF of 10 (Reference 1).

## **Proposed Read across between Fluticasone furoate and Fluticasone propionate**

While these are distinct molecules there is nevertheless an appreciable similarity between the structural and physicochemical properties of both substances which warrants consideration when evaluating the suitability of a read across – see Table 1. Structurally, these compounds are similar and share many physicochemical properties. They differ only in the nature of the 17-α ester, having either a propionate or a furoate ester. It has been recognised that it is this ester that is important in determining activity at the glucocorticoid receptor. EC50 values for glucocorticoid receptor binding of fluticasone propionate and fluticasone furoate have been reported to be 1775 and 2989 respectively, which demonstrate while values are within the same order of magnitude, fluticasone furoate binds with greater affinity (Reference 11). The log<sub>kow</sub> values for both compounds are almost identical (2.78 and 2.61 for fluticasone propionate and fluticasone furoate, respectively) indicating uptake in the fish would be very similar.

In a GSK Non-Clinical studies a comparison of the in vitro pharmacology of fluticasone propionate and fluticasone furoate, in a number of assays, has been reported and the EC50 values shown to be in the same order of magnitude. In mammalian reproduction studies, although, different routes of exposure were used (subcutaneous and inhalation), both compounds show responses, in general, between 50-100 µg/kg/day dose ranges. However, NOAEL values were not provided for all studies to make more detailed comparisons.

To provide additional rationale, for the testing of one compound, both compounds have been run through ECOSAR to derive QSAR data for ecotoxicological species. The data generated show a high similarity in the predicted effect concentrations between the two compounds, for common species used in ecotoxicology. While ECOSAR, of itself, is not sufficient support in favour of read across, it nonetheless indicates there are structural motifs and similarities between the two compounds which suggest that the rationale underpinning read across is not without foundation.

From the scientific peer-reviewed literature, Kugathas et al. (Reference 10) have shown, in vitro and in vivo, for a selected number of glucocorticoids, similar responses in fish in terms of plasma glucose concentrations and anti-inflammatory responses, with effect concentrations being as low as 0.1 µg/L. Currently, the PEC values based on IMS 2015 for Fluticasone furoate (0.00013 µg/L) and Fluticasone propionate (0.004 µg/L) in the European Union are known to be less than the action limit (0.01 µg/L) for both compounds.

In summary, both Fluticasone furoate and Fluticasone propionate have similarities in their structures and in their physicochemical properties. In vivo and in vitro responses are in the same order of magnitude, as are the predicted effect concentrations for ecotoxicity species. Findings in the published literature, testing nine of the most commonly synthetic glucocorticoids prescribed in the UK in 2006, have shown EC50 glucocorticoid receptor binding values within an order of magnitude, with Fluticasone furoate displaying greater receptor affinity. Importantly, the enhanced receptor sensitivity of Fluticasone furoate compared with Fluticasone propionate represents a more conservative endpoint for assessing environmental protection whilst minimizing additional testing on vertebrates. Accordingly, it is concluded that the results of the Fluticasone furoate extended life cycle fish study are applicable to the assessment of Fluticasone propionate.

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

$PEC/PNEC = 1.93 \times 10^{-3} / 0.058 = 3.33 \times 10^{-2}$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of fluticasone propionate has been considered to result in insignificant environmental risk."

#### **Degradation**

##### **Biotic degradation**

###### *Ready degradability:*

< 1.50% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 6)

###### *Inherent degradability:*

No Data

###### *Soil Metabolism:*

9-50% degradation in 64 days (OECD 307) (Reference 7)

##### **Abiotic degradation**

###### *Hydrolysis:*

No data

###### *Photolysis:*

No data

###### *Justification of chosen degradation phrase:*

Fluticasone propionate is not readily degradable or inherently degradable but it is slowly degraded in soil. The phrase "fluticasone propionate is potentially persistent" is thus chosen.



## Bioaccumulation

*Partitioning coefficient:*

Log Kow = 2.80 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 5)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log Kow < 4 at pH 7, the substance has a low potential for bioaccumulation.

## Excretion (metabolism)

Fluticasone propionate does not persist in any tissue, and does not bind to melanin. The major route of metabolism is hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate group, to yield a carboxylic acid (GR36264), which has very weak glucocorticoid or anti-inflammatory activity. In all test animal species, the route of excretion of radioactivity is independent of the route of administration of radiolabelled fluticasone propionate. Excretion is predominantly faecal and is essentially complete within 48 hours.

In man too, metabolic clearance is extensive, and elimination is consequently rapid. Thus drug entering the systemic circulation via the skin, will be rapidly inactivated. Oral bioavailability approaches zero, due to poor absorption and extensive first-pass metabolism. Therefore systemic exposure to any ingestion of the topical formulation will be low (Reference 2).

## PBT/vPvB assessment

Fluticasone propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vPvB

All three properties i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1).

Fluticasone propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Pow < 4.

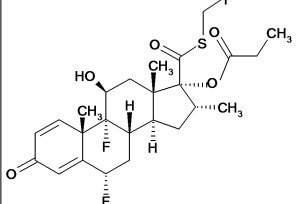
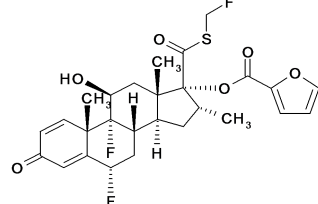
Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

## References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Cutivate Cream (fluticasone propionate). GlaxoSmithKline, May 2012.
3. LeLievre MK. Fluticasone propionate: Acute Toxicity to Daphnids. (*Daphnia pulex*) Under Static Conditions. Report No. 91-10-3943. Springborn Laboratories inc., February 1993.
4. Hartley DA. Fluticasone propionate: Activated Sludge Respiration Inhibition. Report No. 91-7-3824. Springborn Laboratories inc., November 1991.
5. Hartley DA. Fluticasone propionate: Determination of the n-Octanol-Water Partition Coefficient. Report No. 9-19-3927. Springborn Laboratories inc., December 1992.
6. Weeden DM. Fluticasone propionate: Aerobic Biodegradation in Water. Report No. 9-28-4382. Springborn Laboratories inc. August 1994.
7. Carter JN. CCI18781: Aerobic Biodegradation i Soil. Report No. GXO 509/931840. Huntington Research Centre, December 1993.
8. Carter JN. CCI18781: 28-Day Subacute Toxicity to the Earthworm. Report No. GXO 506/931457. Huntington Research Centre, January 1994.
9. GlaxoSmithKline Report Number 2016N274822\_00. Fluticasone Furoate: Extended Fish Early Life Stage Test (*Pimephales promelas*) March 2016
10. Kugathas S, Sumpter JP. Synthetic glucocorticoids in the environment: first results on their potential impacts on fish. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 2377-2383.

11. GlaxoSmithKline Report Number SR2006/00001/01. The in vitro pharmacology of GW685698X, a potent and selective Glucocorticoid Receptor agonist. March 2006.

Table 1 Comparison of fluticasone propionate with fluticasone furoate

	fluticasone propionate CCI18781	fluticasone furoate GW685698
Structure		
Molecular formula	C25-H31-F3-O5-S	C27-H29-F3-O6-S
R phrases	R48/20/21/61/62	R48/20/21/61/62
Water solubility	0.0695 mg/l 25°C	0.3 mg/l measured
pH of aqueous solutions	Cannot be determined	4.4-4.5 at 10% suspension at 20°C
Hydrolysis	Chemically stable in water	Chemically stable in water
Biodegradation	Not readily biodegradable, but is inherently biodegradable. Not expected to persist in the env.	Not readily or inherently biodegradable and may persist in the env.
Aerobic	Ready: <44%, 28 day. Soil: 9-50%, 64 days	Inherent: 0% 28 days. Soil: 2-3%, 64 days
Log kow	2.78	2.61
Pharmacological effect	Selective glucocorticoid receptor agonist	Selective glucocorticoid receptor agonist
Oral toxicity:		
Acute: rat	LD50: >1000 mg/kg	LD50: >2000 mg/kg
Inhalation toxicity:		
Acute: rat		Lethal conc: >0.133 mg/L
Repeat dose: rat	NOAEL 0.2 mcg/L/day (28 day)	NOAEL 3 mcg/L/day (26 week)
Skin effects	Irritation not expected following direct skin contact	Irritation not expected following direct skin contact
Eye effects	Irritation not expected following direct eye contact	Irritation not expected following direct eye contact
Sensitisation	Allergic reactions might occur following repeated contact	No evidence of respiratory allergy from lab studies
Genetic toxicity	Not expected to be genotoxic	Not expected to be genotoxic
Carcinogenicity	Not listed as a carcinogen	Not listed as a carcinogen
Repro effects (human)	Known/presumed to cause toxicity to developing offspring Possible risk of impaired fertility to humans	Known/presumed to cause toxicity to developing offspring Possible risk of impaired fertility to humans
Mammalian studies		
Reproduction	Mice, subcutaneous: 150 ug/kg/day maternally toxic dose. Reduction in maternal body weight gain, induction in cleft palate.	
	Rats: 100 ug/kg/day maternal toxicity, embryo growth retardation, omphalocele.	Female rats, inhalation: <91 ug/kg/day: No adverse effects on mating performance, precoital interval, fertility, major skeletal or visceral abnormalities. 91 ug/kg/day: adverse effects on maternal weight gain and food intake, higher incidence of prolonged oestrus cycles. Increased incidence of foetuses with incompletely ossified sternebra at high dose + lower foetal weight. No effects at 23 ug/kg/day.
	Male rats, subcutaneous: 50 ug/kg/day increase to 100 ug/kg/day did not affect fertility, mating performance in F0 and F1 generation. Dose related effects seen on growth	Male rats: No effects on fertility <29 ug/kg/day by inhalation.
	Rabbits, subcutaneous: <300 ug/kg/day incompatible with sustained pregnancy. Oral doses no effect	Rabbits, inhalation: 47 ug/kg/day and above = maternal weight loss and abortion. <8ug/kg/day in definitive study = initial maternal weight loss, but no adverse effects on embryofoetal development
Repro and dev	Rats, subcutaneous: <50 ug/kg/day. 50 ug/kg/day = reduction in maternal body weight gain. No effect on development of offspring.	Rats: 82, 94.4 and 94.9 ug/kg/day = foetal growth retardation. NOAEL for embryofoetal dev: 29.5 ug/kg/day
Ecotoxicity data:		
Activated sludge respiration	IC50: >1000 mg/l 3 hrs activated sludge	IC50: >1000 mg/l 3 hrs activated sludge (nominal)
Daphnid	No toxicity to daphnids, but upper range limited due to low water solubility	No toxicity to daphnids, but upper range limited due to low water solubility
Fish	EC50: >0.55 mg/l 48 hrs, static	EC50: >4.2 mg/l 48 hrs, static renewal; NOEC 4.2 mg/l
Earthworm	No data	EC50: >10 mg/l 96 hrs, QSAR estimate
	Not toxic to earthworms	Not toxic to earthworms
	EC50: >1000 mg/kg, 28 days	EC50: >1000 mg/kg, 28 days, NOEC 1000 mg/kg

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Fullständig bruksanvisning finns i bipacksedeln som medföljer förpackningen. Bruten folieförpackning bör användas inom 28 dagar. Får ej frysas. Förvaras i ytterkartongen. Förvara kartongen upprätt. Förvaras vid högst 30°C.

## Förpackningsinformation

MT-nummer 56234

Parallellimporteras från Polen

FLIXONASE NASAL

*Näsdroppar, suspension 1 mg/ml*

28 styck endosbehållare, 236:21, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

**MT-nummer 56358**

Parallellimporteras från Storbritannien och Nordirland

Information om förpackningar saknas för denna produkt