

DISPOSICIÓN N° 4438



BUENOS AIRES, 05 DE JUNIO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000386-13-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

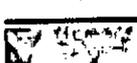
CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PANALAB S.A. ARGENTINA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



DISPOSICIÓN N° 4438



Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

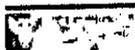
Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 4438



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma PANALAB S.A. ARGENTINA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUTICASE y nombre/s genérico/s FLUTICASONA PROPINATO - AZELASTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 06/05/2015 15:25:20, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 06/05/2015 15:25:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 09/09/2014 16:22:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 09/09/2014 16:22:20.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la

DISPOSICIÓN N° 4438



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000386-13-0



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

FLUTICASE
Fluticasona propionato 50 µg – Azelastina clorhidrato 137µg

SPRAY INTRANASAL SUSPENSIÓN

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Importante: Para uso nasal solamente

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a usar Fluticase Spray Intranasal Suspensión y cada vez que reponga un envase del producto. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza la conversación con su médico sobre la condición médica de su tratamiento.

¿Qué es Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

Fluticase Spray Intranasal Suspensión es un medicamento que se expende bajo receta, utilizado para tratar los síntomas de rinitis alérgica estacional en personas mayores de 12 años, que necesitan tratamiento con azelastina clorhidrato y fluticasona propionato. Ayuda a reducir los síntomas de rinitis alérgica estacional (inflamación de las paredes nasales), tales como congestión nasal, picazón y estornudos.

Se desconoce si Fluticase Spray Intranasal Suspensión es seguro o efectivo en niños por debajo de los 12 años de edad, por lo tanto, no usar Fluticase Spray Intranasal Suspensión en niños menores a 12 años.

¿Quién no debe utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

No usar Fluticase Spray Intranasal Suspensión en el caso de:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a fluticasona propionato, azelastina clorhidrato ó a cualquier componente de este producto.
- Pacientes menores de 12 años.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de usar Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

Antes de utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión coménteles a su médico si Ud.:

- ha tenido recientemente dolor nasal, cirugía nasal o heridas nasales.
- tiene problemas en los ojos o problemas de visión, tales como cataratas o glaucoma (aumento de la presión de sus ojos).
- tiene tuberculosis o cualquier infección micótica, bacterial, viral sin tratamiento o infecciones en los ojos provocadas por herpes.
- ha estado en contacto con alguien que tiene varicela o sarampión.
- no se siente bien o tiene algún otro síntoma que Ud. no comprende.
- tiene alguna otra condición médica.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Fluticase Spray Intranasal Suspensión puede dañar al bebé por nacer. Consulte a su médico si Ud. está embarazada o planea quedar embarazada.
- si está en período de lactancia o planea hacerlo. Se desconoce si Fluticase Spray Intranasal Suspensión pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras utiliza Fluticase Spray Intranasal Suspensión.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos prescritos y no-prescritos, vitaminas y suplementos herbáceos.

Fluticase Spray Intranasal Suspensión puede afectar el efecto de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el efecto de Fluticase Spray Intranasal Suspensión.

Especialmente infórmele a su médico si Ud. toma:

- ritonavir o medicamentos que contienen ritonavir (comúnmente utilizado para tratar infecciones por VIH o SIDA)
- ketoconazol, fluconazol o itraconazol (para infecciones micóticas).

Pregúntele a su médico o farmacéutico que le proporcione un listado de estos medicamentos si Ud. no está seguro.

Sepa qué medicamentos toma. Lleve una lista de los medicamentos que toma y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando Ud. compra un nuevo medicamento.

¿Cómo debería utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

- **Vea las instrucciones para el Paciente para el Uso del producto al final de este folleto informativo sobre la forma correcta de utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión.**
- Fluticase Spray Intranasal Suspensión es para uso nasal solamente. **Evite el contacto del spray con sus ojos o boca. Si Ud. aplica Fluticase Spray Intranasal Suspensión en sus ojos, lávelos profusamente con agua durante 10 minutos y luego llame a su médico.-**
- Use Fluticase Spray Intranasal Suspensión exactamente como se lo haya indicado el médico. Su médico le informará cómo y cuándo utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión.
- Si un niño ingiere accidentalmente Fluticase Spray Intranasal Suspensión o Ud. utiliza demasiado Fluticase Spray Intranasal Suspensión, llame a su médico o concurra a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.

¿Qué debería evitar mientras esté utilizando Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

- Fluticase Spray Intranasal Suspensión puede provocar somnolencia, aletargamiento. No maneje ni opere maquinaria o haga algo que requiera que esté alerta hasta que Ud. sepa cómo lo afecta Fluticase Spray Intranasal Suspensión.
- No ingiera alcohol o tome medicamentos que pueden provocarle somnolencia mientras esté utilizando Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Puede aumentar las posibilidades de tener serios efectos colaterales.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

Fluticase Spray Intranasal Suspensión puede provocar efectos colaterales serios, incluyendo:

- **Somnolencia y aletargamiento**
- **Problemas Nasales.** Los síntomas de problemas nasales pueden incluir:
 - costras en la nariz
 - sangrado nasal
 - goteo de la nariz
 - agujero en el cartílago de su nariz (perforación nasal septal). Un sonido sibilante al respirar puede ser un síntoma de perforación nasal septal.

- **Retraso en la curación de heridas.** Si Ud. tiene dolor en la nariz, si Ud. ha tenido una cirugía en la nariz o si su nariz tiene heridas, no debe utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión hasta que su nariz haya sanado.
- **Aftas (cándida), una infección micótica en su nariz y garganta.** Informe a su doctor si Ud. manifiesta enrojecimiento o manchas de color blanco en la nariz o en la boca.
- **Problemas en los ojos, tales como glaucoma o cataratas.** Algunos individuos pueden tener problemas en los ojos, incluyendo glaucoma y cataratas. Ud. debe someterse a exámenes oftalmológicos periódicos cuando utilice Fluticase Spray Intranasal Suspensión.
- **Problemas en el sistema inmune que pueden aumentar el riesgo de infecciones.** Fluticase Spray Intranasal Suspensión puede provocar problemas en la forma en que el sistema inmune protege a su cuerpo contra infecciones y aumentar el riesgo de infecciones. Evite el contacto con individuos que tienen enfermedades contagiosas, tales como varicela o sarampión mientras Ud. esté utilizando Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Los síntomas de infección pueden incluir:
 - Fiebre
 - Dolores
 - Escalofríos
 - Sensación de cansancio
- **Insuficiencia Adrenal.** La insuficiencia adrenal es una condición en la cual las glándulas adrenales no segregan la suficiente cantidad de hormonas esteroides. Los síntomas de insuficiencia adrenal puede incluir:
 - Cansancio
 - Debilidad
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Presión arterial baja
- **Retardo o demora en el crecimiento en niños.** Se debe verificar periódicamente el crecimiento de los niños mientras estén usando Fluticase Spray Intranasal Suspensión.

Llame a su médico o consiga asistencia médica de inmediato si Ud. manifiesta síntomas de cualquiera de los efectos colaterales serios enumerados anteriormente.

Los efectos colaterales más comunes con la administración de Fluticase Spray Intranasal Suspensión son:

- cambios en el sabor
- sangrado nasal
- color de cabeza

Infórmele a su médico si Ud. manifiesta algún efecto colateral o si éste no cesa. Estos no son todos los efectos colaterales posibles de Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Para mayor información, pregúntele a su médico o farmacéutico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

¿Cómo puedo conservar Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

- Conserve Fluticase Spray Intranasal Suspensión bien parado a temperatura ambiente entre 15°C y 30 °C. No congelar ni freezar Fluticase Spr y Intranasal Suspensión.
- Proteja Fluticase Spray Intranasal Suspensión de la luz.
- Deseche de manera segura el medicamento que se encuentra vencido o cuando ya no lo necesite.
- Deseche el envase de Fluticase Spray Intranasal Suspensión después de utilizar las dosis indicadas, después de la preparación inicial del producto. Aún cuando el envase no esté completamente vacío, Ud. no obtendrá la dosis adecuada del medicamento si continúa usándolo.

Mantenga Fluticase Spray Intranasal Suspensión y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información General sobre Fluticase Spray Intranasal Suspensión

A veces los medicamentos se prescriben para otros fines que aquellos enumerados en el folleto de Información para el Paciente. No utilice Fluticase Spray Intranasal Suspensión para otra condición que no sea aquella para la que fue prescripto. No le dé Fluticase Spray Intranasal Suspensión a otra persona, aún cuando ésta pueda manifestar los mismos síntomas que tenga Ud. Puede hacerle daño. Este folleto de Información para el Paciente sintetiza la mayor parte de la información importante sobre Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Si Ud. desea obtener mayor información, hable con su médico. Ud. le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre Fluticase Spray Intranasal Suspensión que está disponible para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes que constituyen Fluticase Spray Intranasal Suspensión?

Principios activos: Azelastina clorhidrato y fluticasona propionato

Excipientes: Dextrosa anhidra, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, alcohol feniletilico, cloruro de benzalconio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua purificada.

Instrucciones de Uso

Para uso nasal solamente. Evite rociar el spray en sus ojos.

Leer las instrucciones de uso antes de comenzar a usar Fluticase Spray Intranasal Suspensión y cada vez que Ud. necesite reponer el producto. Puede haber nueva información. Este folleto no reemplaza la conversación que Ud. pueda mantener con su médico sobre su condición o tratamiento. Antes de usar Fluticase Spray Intranasal Suspensión asegúrese de que su médico le enseñe la forma correcta de usar el producto.

Agite el envase suavemente antes de cada uso.

Antes de utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión lea detenidamente las siguientes instrucciones:

- 1- Agitar el frasco y quitar el capuchón sujetando el envase con los dedos. En caso de no haber utilizado nunca el spray, o de no haberlo empleado durante varias semanas se recomienda comprobar el funcionamiento, para ello presionar la boquilla hasta que salga el producto finamente pulverizado.

Al utilizar el Spray:

- 2- Sonarse suavemente la nariz y tapar un orificio nasal, situando la boquilla en el otro orificio nasal. Inclinar ligeramente la cabeza y mantener el frasco derecho. Tomar aire a través de las fosas nasales y al mismo tiempo presionar. **No incline su cabeza hacia atrás.** Esto evitará que el medicamento se deslice hacia su garganta. Si el medicamento se desliza hacia su garganta, Ud. sentirá un sabor amargo en ella. Esto es normal.
- 3- Luego de efectuada la aplicación exhalar el aire por la boca.
- 4- Para aplicar Fluticase Spray Intranasal Suspensión en la otra fosa nasal repetir los pasos 1, 2 y 3.

Después de utilizar el producto:

- 5- Secar la boquilla y ponerle el capuchón. Cada cuatro días deberá efectuarse una limpieza completa del dispositivo aplicador. Lavar con agua caliente la boquilla y en caso de estar tapada dejarla en remojo, luego secarla y volver a colocarla en el frasco. Se recomienda no intentar destapar la boquilla con alfileres u objetos punzantes.

Cada envase de Fluticase Spray Intranasal Suspensión contiene suficiente medicamento para las dosis indicadas en el envase. **Después de la preparación inicial, no use el envase de Fluticase Spray Intranasal Suspensión después de las aplicaciones indicadas.** Ud. puede no obtener la cantidad suficiente de medicamento. Tome nota de la cantidad de aplicaciones que Ud. ha realizado del envase de Fluticase Spray Intranasal Suspensión y deseche el envase aún cuando quede producto en el envase. **No cuente como dosis dispensadas las veces que haya accionado la bomba para comenzar a usar el producto.**

Presentaciones:

Envases conteniendo 60/120/240 dosis de Spray Intranasal Suspensión.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Calle 23 esq. 66. V. Zagala, San Martín, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



PALMA María Gabriela
Directora Técnica
PANALAB S A ARGENTINA
30-65812709-4



SANTOS Daniel Gustavo
Apoderado
Panalab SA Argentina
30658127094

Proyecto de prospecto

FLUTICASE
Fluticasona propionato 50 µg – Azelastina clorhidrato 137µg

SPRAY INTRANASAL SUSPENSIÓN

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis de spray intranasal suspensión contiene:

AZELASTINA CLORHIDRATO	137,00 µg
FLUTICASONA PROPIONATO	50,00 µg
Dextrosa anhidra	6850,00 µg
Celulosa microcristalina	1828,95 µg
Carboximetilcelulosa sódica.....	226,05 µg
Alcohol feniletílico	342,50 µg
Cloruro de benzalconio	137,00 µg
Polisorbato 80.....	411,00 µg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	pH = 6,40
Agua purificada c.s.p.	0,137 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Corticoesteroide antiinflamatorio combinado con antagonista del receptor histamina H₁.
Código ATC: R01AD58

INDICACIONES:

Fluticase Spray Intranasal Suspensión está indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional en pacientes mayores de 12 años de edad que requieren tratamiento con Azelastina clorhidrato y Fluticasona propionato para alivio sintomático.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción

Fluticase Spray Intranasal Suspensión contiene azelastina clorhidrato y fluticasona propionato; por ello, los mecanismos de acción descritos a continuación para los componentes individuales se aplican también a Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Estos fármacos representan dos clases de fármacos: un antagonista del receptor histamina H₁ y un corticoesteroide sintético.

Azelastina Clorhidrato: Es un derivado de ftalazinona, exhibe actividad antagonista del receptor histamina H₁ en tejidos aislados, modelos en animales y humanos. La azelastina clorhidrato en Fluticase Spray Intranasal Suspensión se administra en una mezcla racémica sin que se observe diferencia en la actividad farmacológica entre los enantiómeros en los estudios in vitro. Su metabolito principal, desmetilazelastina, también posee actividad antagonista del receptor H₁.

Fluticasona propionato: Es un corticoide trifluorinado sintético con actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual la fluticasona propionato afecta a los síntomas de rinitis alérgica. Se ha demostrado que los corticoesteroides tienen un amplio rango de efectos en múltiples tipos de células (por ej.: células mastoideas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (por ej.: histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) involucrados en la inflamación.

Farmacodinámica

Efectos cardíacos: Los estudios no mostraron evidencia de un efecto de azelastina clorhidrato Spray Intranasal Suspensión sobre la repolarización cardíaca. Los estudios realizados de interacción que investigaron los efectos de la repolarización cardíaca de azelastina clorhidrato y eritromicina o ketoconazol administrados concomitantemente por vía oral mostraron que estos fármacos no tuvieron efecto en QTc basado en el análisis de electrocardiogramas seriales.

Farmacocinética:

Absorción: Después de la administración intranasal de 2 aplicaciones por fosa nasal (548 µg de azelastina clorhidrato y 200 µg de fluticasona propionato) de Fluticase Spray Intranasal Suspensión, el promedio (± desviación estándar) de exposición pico en plasma (C_{max}) fue de $194,5 \pm 74,4$ pg/ mL para azelastina y de $10,3 \pm 3,9$ pg/ mL para propionato de fluticasona y el promedio de exposición total (AUC) fue 4217 ± 2618 pg/ mL *hora para azelastina y $97,7 \pm 43,1$ pg/ mL *hora para fluticasona. El tiempo promedio hasta el pico de exposición (t_{max}) de una dosis única fue de 0,5 horas para azelastina y de 1,0 horas para fluticasona.

Debido a la baja biodisponibilidad intranasal, los datos farmacocinéticos para propionato de fluticasona se obtuvieron por otras vías de administración. Los estudios con administración oral de fluticasona propionato radirotulado exhibieron una biodisponibilidad insignificante y alta extracción de plasma. La mayoría de la radioactividad circulante se debió al metabolito inactivo.

Distribución: Basado en la administración oral e intravenosa, el volumen en estado estable de la distribución de azelastina clorhidrato es 14,5 L/ kg. Los estudios in vitro con plasma humano indican que el enlace a la proteína plasmática de azelastina clorhidrato y su metabolito, desmetilazelastina, son de aproximadamente 88% y 07%, respectivamente.

Después de la administración intravenosa, la fase de disposición inicial para fluticasona propionato fue rápida y consistente con alta solubilidad en lípidos y enlace a los tejidos. El volumen de distribución promedió 4,2 L/ kg.

El porcentaje de fluticasona propionato unido a las proteínas plasmáticas promedió 91% sin una obvia relación con la concentración. La fluticasona propionato se enlaza débilmente y de manera reversible a los eritrocitos y se equilibra libremente entre eritrocitos y plasma. La fluticasona propionato no se enlaza significativamente a la transcortina humana.

Metabolismo: La azelastina clorhidrato es metabolizada de forma oxidativa en el principal metabolito activo, desmetilazelastina, por el sistema enzimático del citocromo P450. No se han identificado las isoformas P450 específicas responsables por la biotransformación de azelastina. El clearance total de azelastina es de aproximadamente 0,50 L/ kg/ hora.

Para fluticasona propionato, el único metabolito circulante detectado en el hombre es el ácido derivado 17 β-carboxílico, que se forma a través del sendero CYP3A4. Este metabolito inactivo tuvo menos afinidad (aproximadamente 1/ 2.000) que el fármaco relacionado para el receptor glucocorticoide del citosol de pulmón humano in Vitro y en estudios en animales la actividad farmacológica fue insignificante. In vitro se detectaron otros metabolitos utilizando células cultivadas de hematoma humano que no se han detectado en el hombre. El promedio de clearance total de fluticasona propionato es relativamente alta (aproximadamente 66 L/ h).

Eliminación: Después de la administración intranasal de Fluticase Spray Intranasal Suspensión, la vida media para la eliminación de azelastina clorhidrato es de aproximadamente 25 horas. Aproximadamente 75% de una dosis oral de azelastina clorhidrato radirotulada se excretó en heces con menos del 10% de azelastina sin cambios.

Después de la administración intravenosa de fluticasona propionato exhibió una cinética poliexponencial y tuvo una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 7,8 horas. Menos de 5% de la dosis oral radiorotulada se excretó en orina como metabolitos, con el resto excretado en heces como fármaco relacionada y metabolitos.

Poblaciones Especiales: No se ha estudiado Fluticase Spray Intranasal Suspensión en ninguna población especial, y no se han obtenido datos farmacocinéticas específicos por género.

Deterioro Hepático: Después de la administración oral de azelastina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticas no fueron influenciados por el deterioro hepático.

Deterioro Renal: Los estudios con dosis única por vía oral con azelastina clorhidrato, el deterioro renal (clearance de creatinina <50 mL/ min) resultó en 70-75% más alto en $C_{m\acute{a}x}$ y AUC comparado con individuos sanos. El tiempo para alcanzar la concentración máxima no mostró cambios.

Edad: Después de la administración oral de azelastina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticas no se vieron influenciados por la edad.

Género: Después de la administración oral de azelastina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticas no se vieron influenciados por el género.

Raza: No se ha evaluado el efecto sobre la raza.

Interacciones Medicamentosas: No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Las interacciones medicamentosas de la combinación se espera que reflejen aquellas de los componentes individuales.

Eritromicina: La co-administración de azelastina administrada por vía oral (4 mg dos veces al día) con eritromicina (500 mg tres veces al día durante 7 días) resultó en una $C_{m\acute{a}x}$ de $5,36 \pm 2,6$ ng/ mL y AUC de $48,4 \pm 24$ ng·h/ mL para azelastina.

En otro estudio sobre interacciones medicamentosas con dosis múltiples, la co-administración por vía oral de fluticasona propionato inhalado (500 μ g dos veces al día) y eritromicina (333 mg tres veces al día) no afectó la farmacocinética de fluticasona propionato.

Cimetidina y Ranitidina: En un estudio sobre interacción medicamentosa con dosis múltiples, cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentó las concentraciones promedio de azelastina clorhidrato administrada por vía oral (4 mg, dos veces al día) en aproximadamente 65%. La co-administración de azelastina clorhidrato administrada por vía oral (4 mg, dos veces al día) con clorhidrato de ranitidina (150 mg, dos veces al día) resultó en una $C_{m\acute{a}x}$ de $8,89 \pm 3,28$ ng/ mL y AUC de $88,22 \pm 40,43$ ng·h/ mL para azelastina clorhidrato, en tanto que la administración de azelastina clorhidrato sola resultó en una $C_{m\acute{a}x}$ de $7,83 \pm 4,06$ ng/ mL y AUC de $80,09 \pm 43,55$ ng·h/ mL para azelastina clorhidrato.

Teofilina: No se observó ninguna interacción farmacocinética significativa con la co-administración de una dosis oral de 4 mg de azelastina clorhidrato dos veces al día y 300 o 400 mg de teofilina dos veces al día.

Ritonavir: La co-administración de fluticasona propionato y el potente inhibidor de CYP3A4, ritonavir, no se recomienda basado en un estudio sobre interacción medicamentosa cruzado. Las concentraciones de fluticasona propionato en plasma después de la administración de fluticasona propionato spray nasal de base acuosa solo no fueron detectables (<10 pg/ mL), y cuando se detectaron concentraciones, los niveles pico ($C_{m\acute{a}x}$) promediaron 11,9 pg/ mL (rango 10,8 a 14,1 pg/ mL) y AUC_(0-T) promedió 8,43

pg•hr/ mL (rango, 4,2 a 18,8 pg•hr/ mL). La $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{(0-T)}$ de fluticasona propionato aumentó a 318 pg/ mL (rango, 110 a 648 pg/ mL) y 3.102,6 pg•hr/ mL (rango 1.207,1 a 5.662,0 pg•hr/ mL), respectivamente, después de la co-administración de ritonavir con fluticasona propionato spray nasal de base acuosa. Este aumento significativo en plasma a la exposición de fluticasona propionato resultó en una disminución significativa (86%) en el área bajo la curva de la concentración de plasma versus curva de tiempo (AUC).

Se debe tener precaución cuando otros potentes inhibidores de CYP3A4 se co-administran con fluticasona propionato. En un estudio sobre interacción medicamentosa la co-administración de fluticasona propionato inhalada por vía oral (1.000 µg) y ketoconazol (200 mg, una vez al día) resultó en un aumento de la exposición al fluticasona propionato y redujo el cortisol en plasma del AUC, pero no tuvo efecto sobre la excreción urinaria de cortisol.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

Información sobre la Dosis

La dosis recomendada de Fluticase Spray Intranasal Suspensión 137 µg/ 50 µg es realizar 1 aplicación por fosa nasal dos veces al día en casos de rinitis alérgica estacional. Cada aplicación contiene 137 µg de azelastina clorhidrato y 50 µg de fluticasona propionato (137 µg/ 50 µg).

Administrar Fluticase Spray Intranasal Suspensión por vía intranasal solamente.

Instrucciones importantes para la administración del producto

Agitar el envase suavemente antes de cada uso.

Preparación: Prepare el envase de Fluticase Spray Intranasal Suspensión antes de empezar a usar el producto presionando seis veces el dispositivo de spray hasta que aparezca un fino rocío. Cuando Fluticase Spray Intranasal Suspensión no ha sido utilizado por 14 días o más, este procedimiento se debe realizar nuevamente pero presionando una sola vez el dispositivo de spray o hasta que aparezca un fino rocío. Evite el contacto de Fluticase Spray Intranasal Suspensión con los ojos. Si esto le ocurre, lávese los ojos con agua durante 10 minutos, al menos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad reconocida frente a cualquier principio activo y/o a cualquiera de sus componentes. Contraindicado en menores de 12 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Somnolencia

Los estudios mostraron que algunos pacientes han manifestado somnolencia. Los pacientes deben tener la precaución de no realizar tareas peligrosas que requieran la completa atención mental y coordinación motora, tales como operar maquinaria o manejar un vehículo después de la administración de Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Se debe evitar el uso concurrente de Fluticase Spray Intranasal Suspensión con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central dado que puede ocasionar una disminución adicional del estado de alerta y deterioro adicional del desempeño del sistema nervioso central.

Efectos Nasales Locales

Los estudios mostraron epistaxis más frecuentemente en pacientes tratados con fluticasona propionato y azelastina clorhidrato Spray Intranasal Suspensión.

Se ha informado instancias de ulceración nasal y perforación nasal septal en pacientes que se aplicaban corticoesteroides por vía intranasal. No se observaron caso de perforación nasal septal en los estudios con fluticasona propionato y azelastina clorhidrato.

Debido al efecto inhibitorio de los corticoesteroides sobre la curación de heridas, los pacientes que han experimentado recientemente ulceración nasal, cirugía nasal o perforación septal no deben utilizar Fluticase Spray Intranasal Suspensión hasta que se haya producido la curación.

Se detectó el desarrollo de infecciones localizadas en nariz y faringe por *Candida albicans* cuando se administró fluticasona propionato por vía nasal. Cuando se desarrollan estas infecciones, se puede requerir el tratamiento con la terapia local apropiada y la suspensión del tratamiento con Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Los pacientes que usan Fluticase Spray Intranasal Suspensión durante varios meses o más deben ser examinados periódicamente por evidencia de infecciones por *Candida* u otros signos de efectos adversos en la mucosa nasal.

Glaucoma y Cataratas

Los corticoesteroides nasales e inhalados pueden resultar en el desarrollo de glaucoma y/o cataratas. Por eso, se debe garantizar un monitoreo estrecho de los pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma, y/ o cataratas.

Inmunosupresión

Las personas que estén utilizando fármacos, tales como corticoesteroides, que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o aún fatal en niños o adultos susceptibles que estén usando corticoesteroides. En niños o adultos que no habían tenido estas enfermedades o no estaban debidamente inmunizados, se debe tener particular cuidado para evitar la exposición a dichas enfermedades. Se desconoce la forma en que la dosis, vía de administración y duración de la administración de corticoesteroides afecta el riesgo de desarrollar una infección diseminada. También se desconoce la contribución de una enfermedad subyacente y/o tratamiento previo con corticoesteroides a dicho riesgo. Si el paciente se ve expuesto a varicela, se puede indicar la profilaxis con inmunoglobulina para varicela zoster (VZIG). Si el paciente se ve expuesto a sarampión, se puede indicar profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (IG). Ver los respectivos prospectos completos para una información completa sobre VZIG e IG. Si se desarrolla varicela, se puede tomar en consideración el tratamiento con agentes antivirales.

Los corticoesteroides se deben usar con precaución, aunque preferentemente no se deben utilizar, en pacientes con infecciones tuberculosas inactivas del tracto respiratorio; infecciones micóticas o bacteriales locales o sistémicas no tratadas; infecciones virales o parasíticas sistémicas; herpes ocular simple dado el potencial de empeoramiento de estas infecciones.

Efectos en el Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA)

Cuando se utilizan esteroides intranasales a dosis superiores a las recomendadas o en individuos susceptibles a las dosis recomendadas pueden aparecer los efectos sistémicos de los corticoesteroides, tales como hipercorticismismo y supresión adrenal. Si se producen tales cambios, la dosis de Fluticase Spray Intranasal Suspensión debe suspenderse lentamente, siguiendo la misma línea que se adopta para la interrupción de la administración de corticoesteroides por vía oral. El uso concomitante de corticoesteroides intranasales con otros corticoesteroides inhalados puede aumentar el riesgo de los signos o síntomas de hipercorticismismo y/o supresión del eje HPA.

El reemplazo de un corticoesteroide sistémico por un corticoesteroide tópico puede verse acompañado por signos de insuficiencia adrenal, y además, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de la interrupción del medicamento, por ejemplo: dolor muscular y/o articular, laxitud y depresión. Los pacientes previamente tratados por largos períodos con corticoesteroides sistémicos y transferidos a corticoesteroides tópicos deben ser

cuidadosamente monitoreados por insuficiencia renal aguda en respuesta al stress. En aquellos pacientes que tienen asma u otras condiciones clínicas que requieren tratamiento con corticoesteroides sistémicos a largo plazo, una disminución demasiado rápida de los corticoesteroides sistémicos puede provocar una severa exacerbación de estos síntomas.

Uso de los Inhibidores del Citocromo P450 3A4

Ritonavir y otros potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pueden aumentar en plasma significativamente con la exposición a fluticasona propionato, lo que resulta en una significativa reducción sérica de las concentraciones de cortisol. Durante el uso post-comercialización, se informó de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben fluticasona propionato y ritonavir, lo que resulta en efectos corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por ello, no se recomienda la co-administración de fluticasona propionato y azelastina clorhidrato Spray Intranasal Suspensión y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos colaterales con corticoesteroides sistémicos.

Se debe tener precaución en la co-administración de Fluticase Spray Intranasal Suspensión y otros potentes inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol.

Efectos sobre el Crecimiento

Los corticoesteroides pueden ocasionar una reducción en la velocidad del crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. Monitorear el crecimiento rutinariamente de los pacientes pediátricos que reciben Fluticase Spray Intranasal Suspensión.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Fluticase Spray Intranasal Suspensión: Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C.

No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados con Fluticase Spray Intranasal Suspensión, azelastina clorhidrato solamente o con fluticasona propionato solamente en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal con azelastina clorhidrato y fluticasona propionato en ratones, ratas y/o conejos revelaron evidencia de teratogenicidad, como así también otros efectos tóxicos en el desarrollo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Fluticase Spray Intranasal Suspensión debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Azelastina Clorhidrato: Efectos teratogénicos: Azelastina clorhidrato administrado en ratones causó muerte embrio-fetal, malformaciones, retardo en la osificación y disminución del peso fetal con la dosis por vía oral de aproximadamente 610 veces la dosis máxima intranasal recomendada en humanos diariamente (MRHDID) en adultos (sobre una base de mg/m^2 en una dosis maternal de 68,6 mg/kg). Esta dosis también provocó toxicidad maternal, tal como lo evidenció la disminución del peso corporal. No se presentaron efectos sobre la madre o el feto con una dosis que fue aproximadamente 26 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m^2 en la dosis para la madre de 3 mg/kg).

En ratas, la administración de azelastina clorhidrato provocó malformaciones (oligodactilia y braquidactilia) y variaciones esqueléticas, en ausencia de toxicidad materna, con una dosis por vía oral de aproximadamente 530 veces la MRHDID en adultos (sobre una base de mg/m^2 en la dosis a la madre de 30 mg/kg). Con dosis de aproximadamente 1200 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m^2 a la madre de 68,6 mg/kg), azelastina clorhidrato también causó muerte embrio-fetal y disminución del peso fetal; sin embargo, esta dosis provocó severa toxicidad materna. No se presentaron efectos en la madre o el

feto con una dosis de aproximadamente 53 veces el MRHDID (sobre una base de mg/m^2 con una dosis a la madre de $3 \text{ mg}/\text{kg}$).

Azelastina clorhidrato administrado en conejos provocó aborto, retardo en la osificación y disminución del peso fetal con dosis por vía oral de aproximadamente 1100 veces el MRHDID en adultos (sobre una base de mg/m^2 con una dosis a la madre de $30 \text{ mg}/\text{kg}$); sin embargo, estas dosis también resultaron en severa toxicidad materna. No se presentaron efectos en la madre o en el feto a dosis de aproximadamente 11 veces la MRHDID (sobre una base de mg/m^2 con una dosis a la madre de $0,3 \text{ mg}/\text{kg}$).

Fluticasona propionato: Efectos Teratogénicos: Se ha demostrado que los corticoesteroides son teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administró sistemáticamente en dosis relativamente bajas. Los estudios subcutáneos en ratón y rata con dosis de aproximadamente iguales o 4 veces superiores, respectivamente, a la MRHDID en adultos (sobre una base de $\mu\text{g}/\text{m}^2$ en dosis a la madre de 45 y $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente), revelaron la toxicidad fetal característica de las sustancias corticoesteroides potentes, incluyendo retardo en el crecimiento embrionario, onfalocele, paladar abierto y retardo de la osificación craneana.

En conejos se observó disminución del peso fetal y paladar abierto con una dosis subcutánea menor que la MRHDID en adultos (sobre una base de $4 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Sin embargo, no se informaron efectos teratogénicos con la dosis orales de aproximadamente hasta 25 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de $\mu\text{g}/\text{m}^2$ con una dosis a la madre de $300 \mu\text{g}/\text{kg}$) de fluticasona propionato a conejos. En este estudio no se detectó fluticasona propionato en plasma, consistente con la baja biodisponibilidad establecida después de la administración oral.

La experiencia con corticoesteroides orales desde su introducción en lo farmacológico, como opuesto a lo fisiológico, las dosis sugieren que los roedores son más propensos a sufrir efectos teratogénicos que los humanos. Además, dado que hay un aumento natural en la producción de corticoesteroides durante el embarazo, la mayoría de las mujeres requerirán una dosis de corticoesteroide exógeno más baja y muchas no necesitarán tratamiento con corticoesteroides durante el embarazo.

Efectos No-teratogénicos: Fluticasona propionato atraviesa la placenta después de la administración oral de aproximadamente 4 y 25 veces la MRHDID en adultos (sobre una base de $\mu\text{g}/\text{m}^2$ con dosis a la madre de $100 \mu\text{g}/\text{kg}$) y $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ administrados a ratas y conejos, respectivamente).

Lactancia

Fluticase Spray Intranasal Suspensión: Se desconoce si Fluticase Spray Intranasal Suspensión se excreta en la leche materna humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana se debe tener precaución cuando se administre Fluticase Spray Intranasal Suspensión a mujeres en período de lactancia. Dado que no existe evidencia de estudios bien controlados en humanos sobre el uso de Fluticase Spray Intranasal Suspensión en mujeres en período de lactancia, en base a los datos de los componentes individuales, se debe tomar una decisión sobre la conveniencia de interrumpir la lactancia o suspender la administración de Fluticase Spray Intranasal Suspensión, teniendo en cuenta la importancia para la madre.

Azelastina Clorhidrato: Se desconoce si azelastina clorhidrato se excreta en la leche humana.

Fluticasona propionato: Se desconoce si fluticasona propionato se excreta en la leche humana. Sin embargo, otros corticoesteroides se excretan en la leche humana. La administración subcutánea a ratas en período de lactancia de 10 µg/kg de fluticasona propionato titriada (menos que la dosis intranasal máxima diaria recomendada en adultos sobre una base de µg/m²) resultó en una radioactividad mensurable en la leche.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Fluticase Spray Intranasal Suspensión en pacientes pediátricos con de edad inferior a 12 años.

Los estudios han establecido que los corticoesteroides intranasales pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos. Se ha observado este efecto en ausencia de evidencia de laboratorio de supresión del eje HPA, que sugiera que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible a la exposición a corticoesteroides sistémicos en pacientes pediátricos que algunos tests comúnmente utilizados para la función del eje HPA. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociadas con corticoesteroides intranasales, incluyendo el impacto sobre la altura final del adulto. No se ha estudiado adecuadamente el potencial de recuperar el nivel de crecimiento después de la suspensión del tratamiento con corticoesteroides intranasales. El crecimiento de pacientes pediátricos que reciben corticoesteroides intranasales, incluido Fluticase Spray Intranasal Suspensión deben ser monitoreados regularmente (por ej.: vía estadiometría). Los efectos sobre el crecimiento potencial del tratamiento prolongado se deben sopesar teniendo en cuenta los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos/beneficios de los tratamientos alternativos.

Uso Geriátrico

Los estudios con Fluticase Spray Intranasal Suspensión no incluyen suficiente cantidad de pacientes de más de 65 años de edad o mayores aún para determinar si responden de manera diferente con respecto a los pacientes más jóvenes.

En general, se debe ser cuidadoso en la selección de la dosis para pacientes mayores, comenzando habitualmente por el nivel más bajo del rango de dosis, que refleje la disminución de frecuencia en la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante o de otra terapia farmacológica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Fluticase Spray Intranasal Suspensión. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen aquellas de los componentes individuales.

Depresores del Sistema Nervioso Central

Debe evitarse el uso concurrente de Fluticase Spray Intranasal Suspensión con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central dado que provoca somnolencia y deterioro del desempeño del sistema nervioso central.

Citocromo P450 3A4

Ritonavir (un fuerte inhibidor de CYP3A4) aumentó significativamente en plasma la exposición de fluticasona propionato después de la administración de fluticasona propionato acuoso en spray nasal, lo que resultó en una reducción en suero significativa de las concentraciones de cortisol. Durante el uso post-comercialización hubo informes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que recibieron fluticasona propionato y ritonavir, que resulta en efectos corticoesteroides sistémicos, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por ello, no se recomienda la co-administración de fluticasona propionato y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente justifique el riesgo de efectos colaterales corticoesteroides sistémicos.

Ketoconazol (también un potente inhibidor de CYP3A4) administrado en dosis múltiples de 200 mg hasta el estado estable, aumentó la exposición en plasma de fluticasona propionato, redujo el cortisol AUC, pero no tuvo efectos sobre la excreción urinaria de cortisol después de la administración de una dosis única de 1000 µg de fluticasona propionato por vía de inhalación oral. Se debe tener precaución cuando se co-administre Fluticase Spray Intranasal Suspensión con ketoconazol y otros potentes inhibidores conocidos de CYP3A4.

TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Fluticase Spray Intranasal Suspensión: No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o deterioro de la fertilidad con Fluticase Spray Intranasal Suspensión; sin embargo, hay estudios disponibles para los componentes activos individuales, azelastina clorhidrato y fluticasona propionato, tal como se describe a continuación.

Azelastina clorhidrato: Estudios en ratas y ratones, no mostraron evidencias de carcinogenicidad en dosis orales de hasta 30 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente. Estas dosis fueron de aproximadamente 530 y 220 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en humanos (MRHDID) sobre una base de mg/m².

Azelastina clorhidrato no mostró efectos genotóxicos en el test de AMES, test de reparación de DNA, linfoma de ratón después del ensayo de mutación, test de micronúcleo de ratón, o test de aberración cromosomal en médula ósea de rata.

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad de machos o hembras con dosis por vía oral de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 500 veces la MRHDID en adultos sobre una base de mg/m²). Con dosis de 68,6 mg/kg (aproximadamente 1200 veces la MRHDID sobre una base de mg/m²), la duración de los ciclos estro se prolongó y la actividad copulatoria y la cantidad de preñeces disminuyeron. La cantidad de cuerpos luteales e implantaciones disminuyeron; sin embargo, la pérdida de pre-implantaciones no aumentó.

Fluticasona propionato: Fluticasona propionato no mostró potencial tumorigénico en ratones con dosis orales de 1.000 µg/kg (aproximadamente 20 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en adultos y aproximadamente 10 veces la dosis intranasal máxima diaria recomendada en niños sobre una base de µg/ m²) durante 78 semanas o en ratas con una dosis de inhalación de mayor a 57 µg/kg (aproximadamente 2 veces el MRHDID en adultos sobre una base de µg/ m²) durante 104 semanas.

La fluticasona propionato no indujo mutación genética en células procariotas o eucariotas in vitro. No se observaron efectos clastogénicos significativos en linfocitos periféricos humanos cultivados in vitro o en el test de micronúcleo de ratón. No se observó evidencia de deterioro de la fertilidad en los estudios reproductivos llevados a cabo en ratas macho y hembra con dosis subcutáneas de hasta 50 µg/kg (aproximadamente 2 veces la MRHDID en adultos sobre una base de µg/m²). El peso de la próstata se redujo significativamente con dosis subcutáneas de 50 µg/ kg.

REACCIONES ADVERSAS

El uso de corticoesteroides sistémicos y locales puede provocar lo siguiente:

- Somnolencia.
- Efectos nasales locales, incluyendo epistaxis, ulceración nasal, perforación nasal septal, deterioro en la curación de heridas, e infección por Candida albicans.
- Cataratas y glaucoma.
- Inmunosupresión.
- Efectos en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), incluyendo reducción en el crecimiento.

- Puede ocurrir también disgeusia, dolor de cabeza, pirexia, tos, congestión nasal, rinitis, infección viral, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor y diarrea.

Experiencia Post-comercialización

Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

Se han informado las siguientes reacciones adversas espontáneas durante la comercialización de azelastina clorhidrato spray nasal y se desconoce la relación causal con el fármaco: reacción anafilactoide, irritación en el lugar de aplicación, fibrilación atrial, dolor de pecho, confusión, disnea, edema facial, contracciones musculares voluntarias, dolor nasal, palpitaciones, parestesia, parosmia, prurito, rash, perturbaciones o pérdida del sentido del olfato y/ o del gusto, tolerancia, retención urinaria, visión anormal y xeroftalmia.

Además, se han identificado los siguientes eventos durante el uso post-aprobación de fluticasona propionato spray nasal. Se han elegido estos episodios para su inclusión debido a su seriedad, frecuencia de informe o conexión causal con fluticasona propionato o una combinación de estos factores.

General: Reacciones hipersensibles, incluyendo angioedema, rash cutánea, edema de cara y lengua, prurito, urticaria, broncoespasmo, disnea sibilante y reacciones anafilácticas/ anafilactoides, que en raros casos fueron severas.

Oído, Nariz y Garganta: Alteración o pérdida del sentido del gusto y/o del olfato y, raramente, perforación nasal septal, úlcera nasal, dolor de garganta, irritación y sequedad de garganta, tos, ronquera, y cambios en la voz.

Ojos: Sequedad e irritación, conjuntivitis, visión borrosa, glaucoma, aumento de la presión intraocular, y cataratas. Se han informado casos de supresión del crecimiento por corticoesteroides intranasales, incluyendo fluticasona propionato.

SOBREDOSIFICACIÓN

Fluticase Spray Intranasal Suspensión: Fluticase Spray Intranasal Suspensión contiene fluticasona propionato y azelastina clorhidrato; por ello, los riesgos asociados con la sobredosis para los componentes individuales descritos a continuación se aplican al producto.

Azelastina Clorhidrato: No se han informado casos de sobredosis con clorhidrato de azelastina. La sobredosis aguda con clorhidrato de azelastina en adultos con esta forma farmacéutica es improbable que resulte en reacciones adversas clínicamente significativas, a excepción de un aumento de la somnolencia. Los estudios clínicos en adultos con dosis únicas de la formulación oral de clorhidrato de azelastina (hasta 16 mg) no han resultado en un aumento en la incidencia de reacciones adversas serias. Se deben utilizar medidas generales de soporte en caso de sobredosis. No existe antídoto conocido para Fluticase Spray Intranasal Suspensión. La ingestión oral de antihistamínicos tiene el potencial de provocar serias reacciones adversas en niños. Conforme a esto, Fluticase Spray Intranasal Suspensión se debe mantener fuera del alcance de los niños.

Fluticasona propionato: La sobredosis de fluticasona propionato crónica puede resultar en signos/síntomas de hipercorticismo.

La administración intranasal de 2 mg (10 veces la dosis recomendada) de propionato de fluticasona dos veces al día durante 7 días en voluntarios humanos sanos fue bien tolerada. Las dosis únicas de propionato de fluticasona por vía oral de hasta 16 mg se han estudiado en voluntarios humanos sin que se informaran efectos tóxicos agudos. Repetidas dosis orales de hasta 80 mg diarios durante 10 días en voluntarios y dosis orales repetidas de hasta 10 mg diarios durante 14 días en pacientes fueron bien toleradas. Las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y las incidencias fueron similares en los grupos de tratamiento activo y placebo. La sobredosis aguda con esta forma farmacéutica es improbable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (01) 4654-6648/658-7777/658-3002. int. 1101,1102 y 1103.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60/120/240 dosis de Spray Intranasal Suspensión.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Calle 23 esq. 66. V. Zagala, San Martín, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



PALMA María Gabriela
Directora Técnica
PANALAB S A ARGENTINA
30-65812709-4



SANTOS Daniel Gustavo
Apoderado
Panalab SA Argentina
30658127094

Proyecto de rótulo

FLUTICASE
Fluticasona propionato 50 µg – Azelastina clorhidrato 137 µg
SPRAY INTRANASAL SUSPENSIÓN

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada dosis de spray intranasal suspensión contiene:

AZELASTINA CLORHIDRATO	137,00 µg
FLUTICASONA PROPIONATO	50,00 µg
Dextrosa anhidra	6850,00 µg
Celulosa microcristalina	1828,95 µg
Carboximetilcelulosa sódica.....	226,05 µg
Alcohol feniletílico	342,50 µg
Cloruro de benzalconio	137,00 µg
Polisorbato 80.....	411,00 µg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	pH = 6,40
Agua purificada c.s.p.	0,137 ml

Lote:

Vencimiento:

Contenido: envase conteniendo 60 dosis de spray nasal (*)

Posología: ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Calle 23 esq. 66. V. Zagala, San Martín, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

(*) Envases conteniendo 120/240 dosis de spray nasal.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



PALMA María Gabriela
Directora Técnica
Panalab S.A. Argentina
30658127094



SANTOS Daniel Gustavo
Apoderado
Panalab S.A Argentina
30-65812709-4

Proyecto de rótulo

FLUTICASE
Fluticasona propionato 50 µg – Azelastina clorhidrato 137 µg

SPRAY INTRANASAL SUSPENSIÓN

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada dosis de spray intranasal suspensión contiene:

AZELASTINA CLORHIDRATO	137,00 µg
FLUTICASONA PROPIONATO	50,00 µg
Dextrosa anhidra	6850,00 µg
Celulosa microcristalina	1828,95 µg
Carboximetilcelulosa sódica	226,05 µg
Alcohol feniletílico	342,50 µg
Cloruro de benzalconio	137,00 µg
Polisorbato 80	411,00 µg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH = 6,40
Agua purificada c.s.p.	0,137 ml

Lote:

Vencimiento:

Contenido: envase conteniendo 60 dosis de spray nasal (*)

Posología: ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4.117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Calle 23 esq. 66. V. Zagala, San Martín, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

(*) Envases conteniendo 120/240 dosis de spray nasal.



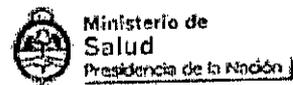
LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



PALMA María Gabriela
Directora Técnica
Panalab S.A. Argentina
30658127094



SANTOS Daniel Gustavo
Apoderado
Panalab S.A Argentina
30-65812709-4



11 de junio de 2015

DISPOSICIÓN N° 4438

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57708

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000386-13-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

FLUTICASONA PROPIONATO 50 mcg/dosis - AZELASTINA CLORHIDRATO 137 mcg/dosis -
SPRAY INTRANASAL SUSPENSION

635113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Cabagón 2 de 2

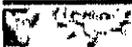
INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 05 DE JUNIO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 4438

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57708

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PANALAB S.A. ARGENTINA

N° de Legajo de la empresa: 6998

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FLUTICASE

Nombre Genérico (IFA/s): FLUTICASONA PROPIONATO - AZELASTINA
CLORHIDRATO

Concentración: 50 mcg/dosis - 137 mcg/dosis

Forma farmacéutica: SPRAY INTRANASAL SUSPENSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

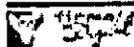
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
FLUTICASONA PROPIONATO 50 mcg/dosis - AZELASTINA CLORHIDRATO 137 mcg/dosis

Excipiente (s)
DEXTROSA ANHIDRA 6850 mcg/dosis
CELULOSA MICROCRISTALINA 1828,95 mcg/dosis
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 226,05 mcg/dosis
ALCOHOL FENILETILICO 342,5 mcg/dosis
CLORURO DE BENZALCONIO 137 mcg/dosis
POLISORBATO 80 411 mcg/dosis
AGUA PURIFICADA CSP 0,137 ml
HIDROXIDO DE SODIO 1 % P/V 6,4 ajuste a pH

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (II) INACTINICO CON VALVULA DOSIFICADORA Y TAPA

Contenido por envase primario: 60 DOSIS, 120 DOSIS Y 240 DOSIS

Accesorios: VÁLVULA DOSIFICADORA

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 60 DOSIS, 120 DOSIS Y 240 DOSIS

Presentaciones: 60, 120, 240

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

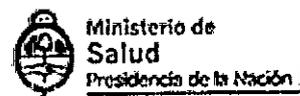
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R01AD

Clasificación farmacológica: PREPARADOS DE USO NASAL

Vía/s de administración: NASAL (ACCION LOCAL)

Indicaciones: Fluticase Spray Intranasal Suspensión está indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional en pacientes mayores de 12 años de edad que requieren tratamiento con Azelastina clorhidrato y Flucatisona propionato para alivio sintomático.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO OMICRON S.A.	5847/03	CALLE 23 ESQ. 66	VILLA ZAGALA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO OMICRON S.A.	5847/03	CALLE 23 ESQ. 66	VILLA ZAGALA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO OMICRON S.A.	5847/03	CALLE 23 ESQ. 66	VILLA ZAGALA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

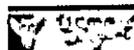
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

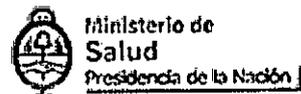
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000386-13-0



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

