



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

4 5 5 4

BUENOS AIRES, 10 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003768-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALENYS / FUROATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: SPRAY NASAL, FUROATO DE FLUTICASONA 27,5 mcg, aprobada por Certificado Nº 54.470.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

JLR
hp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **4554**

Que a fojas 133 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALENYS / FUROATO DE FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: SPRAY NASAL, FUROATO DE FLUTICASONA 27,5 mcg, aprobada por Certificado Nº 54.470 y Disposición Nº 2090/08 propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 38 a 82.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2090/08 los prospectos autorizados por las fojas 38 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

GLK
Rp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4 5 5 4

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.470 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

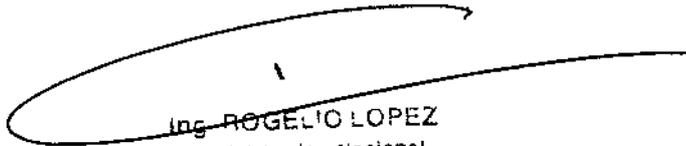
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

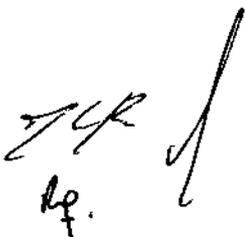
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003768-15-5

DISPOSICIÓN N°

4 5 5 4

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.


JCF
Rp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° ~~4.554~~ a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.470 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALENYS / FUROATO DE FLUTICASONA,
Forma farmacéutica y concentración: SPRAY NASAL, FUROATO DE FLUTICASONA 27,5 mcg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2090/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016417-07-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8040/11.	Prospectos de fs. 38 a 82, corresponde desglosar de fs. 38 a 52.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

FULL
Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización N° 54.470 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de..... **10 JUN 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-003768-15-5

DISPOSICIÓN N° **4554**

Jfs


Ing. ROGELIO LÓPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

FLK
Rp.

PROYECTO DE PROSPECTO

ALENYS®
FUROATO DE FLUTICASONA 27,5 mcg
Spray Nasal

4 5 5 4

10 JUN 2015



Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada aplicación de **Alenys®** contiene:

Furoato de Fluticasona (micronizado) 27,5 mcg; Glucosa anhidra 2,750 mg; Celulosa dispersable¹ 0,825 mg; Polisorbato 80 0,01375 mg; Solución de cloruro de benzalconio² 0,0165³ mg; Edetato disódico 0,00825 mg; Agua purificada c.s.p. 50 microlitros.

¹ Viscosidad 65 cps, 11% p/p carmelosa sódica.

² Contiene 50% cloruro de benzalconio.

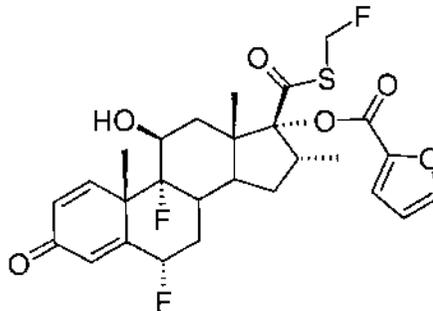
³ Cloruro de benzalconio equivalente a 0,00825 mg/aplicación y 0,015% p/p de la suspensión.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Corticosteroide descongestivo nasal de uso tópico (Código ATC: R01AD12).

DESCRIPCIÓN

Furoato de fluticasona, el principio activo de **Alenys®**, es un corticosteroide fluorado sintético que tiene el nombre químico (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-metil)tiocarbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-ilo 2-furancarboxilato] y la siguiente estructura química:



El furoato de fluticasona es un polvo blanco con un peso molecular de 538,6; y la fórmula empírica es C₂₇H₂₉F₃O₆S. Es prácticamente insoluble en agua.

Alenys® Spray Nasal es una suspensión acuosa de furoato de fluticasona micronizado para administración tópica en la mucosa nasal por medio de una bomba atomizadora y dosificadora (50 microlitros). Luego de los disparos iniciales de prueba (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), cada aplicación administra 27,5 mcg de furoato de fluticasona en un volumen de 50 microlitros de suspensión acuosa nasal. **Alenys®** también contiene 0,015% p/p de cloruro de benzalconio, glucosa anhidra, edetato disódico, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato 80 y agua purificada. Tiene un pH de aproximadamente 6.

INDICACIONES

Tratamiento de Rinitis alérgica

Alenys® está indicado para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica perenne y estacional en pacientes mayores de 2 años de edad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

744

Claudia A. Spasserra Argentina S.A.
Claudia A. Spasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

4554

El furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorado con potente actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual el furoato de fluticasona afecta los síntomas de la rinitis. Los corticosteroides también han demostrado tener un amplio rango de acciones sobre múltiples tipos de células (por ej.: Mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ej.: Histamina, eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) involucrados en la inflamación. Los efectos específicos del furoato de fluticasona demostrados en modelos *in vitro* e *in vivo* incluyeron la activación del elemento de respuesta a los glucocorticoides, la inhibición de factores de transcripción pro-inflamatorios tales como NFkB, y la inhibición de eosinofilia de pulmón inducida por antígenos en ratas sensibilizadas. Se ha demostrado que el furoato de fluticasona *in vitro* tiene afinidad para unirse al receptor de glucocorticoides humano que es aproximadamente 29,9 veces la de dexametasona y 1,7 veces la del propionato de fluticasona. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Propiedades farmacodinámicas

Función Adrenal: Los efectos de **Alenys**[®] sobre la función adrenal se han evaluado en 4 ensayos clínicos controlados en pacientes con rinitis alérgica perenne. Se diseñaron dos ensayos clínicos de 6 semanas de duración para evaluar específicamente el efecto de **Alenys**[®] sobre el eje HPA con determinaciones tanto de la excreción de cortisol en orina de 24 horas como de los niveles séricos de cortisol en pacientes domiciliarios. Además, un estudio de seguridad de 52 semanas y un estudio de seguridad y eficacia de 12 semanas incluyeron determinaciones de la excreción de cortisol en orina de 24 horas. Los detalles de los estudios y sus resultados se describen a continuación. En los 4 estudios, dado que las determinaciones de fluticasona sérica fueron generalmente por debajo del límite de cuantificación, el cumplimiento se aseguró por evaluaciones de eficacia.

Ensayos clínicos Diseñados Específicamente para Determinar el Efecto en el Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal:

Adrenal: En un estudio randomizado, doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con rinitis alérgica perenne, se comparó **Alenys**[®] 110 mcg con spray nasal de placebo y prednisona como grupo de control positivo que recibió 10 mg de prednisona por vía oral una vez por día durante los 7 días finales del período de tratamiento. La función adrenal se determinó por excreción de cortisol en orina de 24 horas antes y luego de 6 semanas de tratamiento y por niveles de cortisol sérico en serie. Se indicó a los pacientes quedarse en su domicilio para recolección del cortisol en orina de 24 horas. Luego de 6 semanas de tratamiento, se observó un cambio desde el nivel basal en la excreción promedio de cortisol en orina de 24 horas en el grupo tratado con **Alenys**[®] (n = 43) de -1,16 mcg/día comparado con -3,48 mcg/día en el grupo de placebo (n = 42). La diferencia a partir de placebo en el grupo tratado con **Alenys**[®] fue de 2,32 mcg/día (IC del 95%: -6,76; 11,39). Los datos del cortisol urinario no estaban disponibles para el grupo de tratamiento con control positivo (prednisona). Para los niveles de cortisol sérico, luego de 6 semanas de tratamiento se observó un cambio desde el nivel basal en el promedio (0-24 horas) de -0,38 y 0,08 mcg/dl para el grupo tratado con **Alenys**[®] (n = 43) y el grupo tratado con placebo (n = 44), respectivamente, con una diferencia entre el grupo tratado con **Alenys**[®] y el grupo tratado con placebo de -0,47 mcg/dl (IC del 95%: -1,31; 0,37). Con el objetivo de comparación, en el grupo de tratamiento con control positivo (prednisona, n = 12), se observó un cambio en el cortisol sérico promedio (0-24 horas) desde el nivel basal de -4,49 mcg/dl con una diferencia entre el grupo tratado con prednisona y con placebo de -4,57 mcg/dl (IC del 95%: -5,83; -3,31).

El segundo estudio de 6 semanas conducido en niños de 2 a 11 años de edad fue de diseño similar al estudio en adultos, incluyendo determinaciones de la función adrenal, aunque no incluyeron una rama de control positivo con prednisona. Los pacientes recibieron tratamiento una vez por día con **Alenys**[®] 110 mcg o spray nasal de placebo. Luego de 6 semanas de tratamiento, se observó un cambio en la excreción promedio de cortisol en orina de 24 horas en el grupo tratado con **Alenys**[®] (n = 43) de 0,49 mcg/día comparado con 1,92 mcg/día en el grupo de placebo (n = 41), con una diferencia entre el grupo tratado con **Alenys**[®] y el grupo tratado con placebo de -1,43 mcg/día (IC del 95%: -5,21; 2,35). Para los niveles de cortisol sérico, luego de 6 semanas, se observó un cambio desde el nivel basal en promedio (0-24 horas) de -0,34 y -0,23 mcg/dl para el grupo tratado con **Alenys**[®] (n = 48) y para el grupo tratado con placebo (n = 47), respectivamente, con una diferencia entre el grupo tratado con **Alenys**[®] y el grupo tratado con placebo de -0,11 mcg/dl (IC del 95%: -0,88; 0,66).

Determinaciones Adicionales del Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal: En el ensayo de seguridad de 52 semanas realizado en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con rinitis alérgica perenne,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

4554
40

Alenys[®] 110 mcg (n = 605) se comparó con spray nasal de placebo (n = 201). Se evaluó la función adrenal por excreción de cortisol en orina de 24 horas en un subgrupo de pacientes que recibieron **Alenys**[®] (n = 370) o placebo (n = 120) antes y después de 52 semanas de tratamiento. Luego de 52 semanas de tratamiento, el cambio promedio desde el nivel basal de excreción de cortisol en orina de 24 horas fue de 5,84 mcg/día en el grupo tratado con **Alenys**[®] y 3,34 mcg/día en el grupo de placebo. La diferencia del placebo en el cambio promedio de excreción de cortisol en orina de 24 horas desde el nivel basal fue de 2,50 mcg/día (IC del 95%: -5,49; 10,49).

En el estudio de seguridad y eficacia de 12 semanas de duración en niños de 2 a 11 años de edad con rinitis alérgica perenne, **Alenys**[®] 55 mcg (n = 185) y **Alenys**[®] 110 mcg (n = 185) se compararon con spray nasal de placebo (n = 188). Se determinó la función adrenal por medición de cortisol libre en orina de 24 horas en un subgrupo de pacientes de entre 6 y 11 años de edad (103 a 109 pacientes por grupo) antes y después de 12 semanas de tratamiento. Luego de 12 semanas de tratamiento, se observó una reducción en la excreción promedio de cortisol en orina de 24 horas desde el nivel basal en el grupo tratado con **Alenys**[®] 55 mcg (n = 109) de -2,93 mcg/día y en el grupo tratado con **Alenys**[®] 110 mcg (n = 103) de -2,07 mcg/día comparado con un aumento en el grupo de placebo (n = 107) de 0,08 mcg/día. La diferencia a partir de placebo en el cambio promedio desde el nivel basal en la excreción de cortisol en orina de 24 horas para el grupo tratado con **Alenys**[®] 55 mcg fue de -3,01 mcg/día (IC del 95%: -6,16; 0,13) y -2,14 mcg/día (IC del 95%: -5,33; 1,04) para el grupo tratado con **Alenys**[®] 110 mcg.

Cuando los resultados de las evaluaciones descriptas anteriormente del eje HPA se toman como un todo, no puede descartarse un efecto del furoato de fluticasona intranasal sobre la función adrenal, especialmente en pacientes pediátricos.

Efectos cardíacos: Un estudio sobre el segmento QT/QTc no demostró un efecto de la administración de furoato de fluticasona sobre el intervalo QTc. Se evaluó el efecto de una dosis única de 4.000 mcg de furoato de fluticasona inhalado por vía oral sobre el intervalo QTc durante 24 horas en 40 sujetos sanos de sexo masculino y femenino en un estudio cruzado, controlado con placebo y control positivo (una dosis única de 400 mg de moxifloxacina oral). El cambio promedio máximo de QTcF desde el nivel basal luego de la administración del furoato de fluticasona fue similar al observado con placebo con una diferencia de tratamiento de 0,788 mseg, IC del 90%: -1,802; 3,378. En contraste, la moxifloxacina administrada en comprimidos de 400mg resultó en la prolongación del cambio promedio máximo en QTcF desde el nivel basal comparado con placebo con una diferencia entre tratamientos de 9,929 mseg, IC del 90%: 7,339; 12,520. Mientras que una dosis única de furoato de fluticasona no presentó efecto sobre el intervalo QTc, los efectos del furoato de fluticasona pueden no estar en estado estacionario luego de una dosis única. Se desconoce el efecto del furoato de fluticasona sobre el intervalo QTc luego de administraciones múltiples.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Luego de la administración intranasal de furoato de fluticasona, la mayor parte de la dosis finalmente es tragada y sufre absorción incompleta y metabolismo extensivo de primer paso en el hígado y los intestinos, generando una insignificante exposición sistémica. A la dosis intranasal más alta recomendada de 110 mcg una vez por día hasta 12 meses en adultos y hasta 12 semanas en niños, las concentraciones plasmáticas de furoato de fluticasona normalmente no son cuantificables a pesar del uso de un ensayo sensible de HPLC-MS/MS con un límite inferior de cuantificación (LOQ) de 10 pg/ml. Sin embargo, en algunos casos aislados (<0,3%) se detectó furoato de fluticasona en altas concentraciones por encima de 500 pg/ml, y en un caso individual la concentración fue tan alta como 1.430 pg/ml en el estudio de 52 semanas. No existe relación entre estas concentraciones y los niveles de cortisol en estos sujetos. Se desconocen las razones de estas concentraciones elevadas.

Se evaluó la biodisponibilidad absoluta en 16 sujetos hombres y mujeres luego de dosis superiores a las terapéuticas de furoato de fluticasona (880 mcg administrados por vía intranasal en intervalos de 8 horas para 10 dosis, o 2.640 mcg/día). La biodisponibilidad absoluta promedio fue de 0,50% (IC del 90%: 0,34%; 0,74%).

Debido a la baja biodisponibilidad por la vía intranasal, la mayoría de los datos de farmacocinética se obtuvieron a través de otras vías de administración. Los estudios que utilizan solución oral y administración endovenosa de fármaco radio-marcado han demostrado que por lo menos el 30% del furoato de fluticasona se absorbe y luego rápidamente se depura del plasma. La biodisponibilidad oral es, en promedio, del 1,26%, y la mayor parte de la radiactividad en circulación se debe a metabolitos inactivos.

Distribución: Luego de la administración endovenosa, el volumen promedio de distribución en estado

746

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

41

estacionario es de 608 l.

La unión del furoato de fluticasona a las proteínas plasmáticas humanas es superior al 99%.

Metabolismo: Estudios *in vivo* no han revelado evidencia que la fragmentación de la fracción del furoato forme fluticasona. El furoato de fluticasona se depura (clearance plasmático total de 58,7 l/h) de la circulación sistémica principalmente por metabolismo hepático a través de la isoenzima CYP3A4. La vía metabólica principal es la hidrólisis del grupo funcional S-fluorometil carboato para formar el metabolito inactivo ácido 17β-carboxílico.

Eliminación: El furoato de fluticasona y sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces, lo que corresponde aproximadamente al 101% y 90% de la dosis administrada por vía oral y endovenosa, respectivamente. La excreción urinaria fue aproximadamente 1% y 2% de la dosis administrada por vía oral y endovenosa, respectivamente. La vida media de la fase de eliminación promedió las 15,1 horas luego de la administración endovenosa.

Farmacocinética de la Población: El furoato de fluticasona normalmente no se cuantifica en plasma luego de la administración intranasal de 110 mcg una vez por día con la excepción de casos aislados de niveles plasmáticos muy altos (Ver *Absorción*). En general, se observaron niveles cuantificables (>10 pg/ml) en <31% de pacientes mayores de 12 años y en <16% de niños (de entre 2 y 11 años) luego de la administración intranasal de 110 mcg una vez por día y en <7% de los niños luego de la administración intranasal de 55 mcg una vez por día. No se observó evidencia que sugiera que la presencia o ausencia de niveles detectables de furoato de fluticasona tuviera relación con el sexo, la edad o la raza.

Insuficiencia hepática: La función hepática reducida puede afectar la eliminación de los corticosteroides. Dado que el furoato de fluticasona sufre metabolismo extensivo de primer paso por la isoenzima hepática CYP3A4 del citocromo P450, la farmacocinética del furoato de fluticasona puede alterarse en pacientes con insuficiencia hepática. Un estudio de una dosis única de 400 mcg de furoato de fluticasona inhalado por vía oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) produjo un aumento en la C_{máx} (42%) y ABC_(0-∞) (172%), lo que generó una reducción de aproximadamente un 20% en el nivel sérico de cortisol en pacientes con insuficiencia hepática comparado con sujetos sanos. Se esperaría que la exposición sistémica sea mayor a la observada si el estudio hubiera sido conducido luego de múltiples dosis y/o en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, **Alenys®** debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal: El furoato de fluticasona no es detectable en la orina de sujetos sanos luego de la administración intranasal. Menos del 1% del material relacionado con la dosis se excreta en la orina. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Alenys® es una suspensión en spray nasal. Cada aplicación (50 microlitros) libera 27,5 mcg de furoato de fluticasona.

Administrar **Alenys®** sólo por la vía intranasal. Antes de usar por primera vez, agitar bien el contenido de **Alenys®** y accionar 6 aplicaciones de prueba al aire alejado de la cara. Cuando no se ha usado **Alenys®** durante más de 30 días o si la tapa se ha quitado del frasco durante 5 días o más, accione la bomba nuevamente hasta que aparezca una niebla fina. Agitar bien **Alenys®** antes de cada uso. Titular individualmente a cada paciente hasta la dosis mínima efectiva para reducir la posibilidad de efectos adversos.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 110 mcg una vez por día administrada con 2 aplicaciones (27,5 mcg/aplicación) en cada fosa nasal. Cuando se haya logrado el beneficio máximo y se hayan controlado los síntomas, puede ser efectiva la reducción de la dosis a 55 mcg (1 aplicación en cada fosa nasal) una vez por día para mantener el control de los síntomas de la rinitis alérgica.

Niños de 2 a 11 años de edad

La dosis inicial recomendada en niños es de 55 mcg una vez por día administrada con 1 aplicación (27,5 mcg/aplicación) en cada fosa nasal. Los niños que no responden en forma adecuada a 55 mcg pueden usar 110 mcg (2 aplicaciones en cada fosa nasal) una vez por día. Una vez controlados los síntomas, puede reducirse la dosificación hasta 55 mcg una vez por día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

AK

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Cristina A. Scorsone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AROD/AROD/AROD

4554.42

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos Nasales Locales

Epistaxis y Ulceración nasal: En estudios clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observaron con mayor frecuencia epistaxis y ulceración nasal y algunos eventos de epistaxis fueron más severos en pacientes tratados con **Alenys**[®] que en aquellos que recibieron placebo (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Infección por Candida: Se observó evidencia de infecciones localizadas de la nariz con *Candida albicans* en los exámenes nasales en 7 de 2.745 pacientes tratados con **Alenys**[®] durante los ensayos clínicos y se informó como evento adverso en 3 pacientes. Cuando se desarrolla dicha infección, puede requerir tratamiento con terapia local apropiada y discontinuación del tratamiento con **Alenys**[®]. Por lo tanto, los pacientes que usan **Alenys**[®] durante varios meses o más deben examinarse periódicamente para determinar evidencia de infección por *Candida* u otros signos de efectos adversos sobre la mucosa nasal.

Perforación del tabique nasal: Se han informado casos posteriores a la comercialización de perforación del tabique nasal en pacientes, luego de la aplicación intranasal de **Alenys**[®] (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Problemas en la cicatrización de heridas: Debido al efecto inhibitor de los corticosteroides en la cicatrización de heridas, los pacientes que han experimentado úlceras nasales recientes, cirugía nasal, o traumatismo de nariz no deben usar **Alenys**[®] hasta que haya ocurrido la cicatrización.

Glaucoma y Cataratas

Los corticosteroides nasales e inhalados pueden producir el desarrollo de glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se requiere el monitoreo cercano en pacientes con un cambio en la visión o con antecedentes de presión intraocular, glaucoma y/o cataratas.

La formación de glaucoma y cataratas se evaluó con medición de la presión intraocular y exámenes con lámpara de hendidura en un estudio controlado de 12 meses de duración en 806 pacientes adolescentes mayores de 12 años de edad y adultos y en 1 estudio controlado de 12 semanas de duración en 558 niños de 2 a 11 años. Los pacientes tenían rinitis alérgica perenne y recibieron tratamiento tanto con **Alenys**[®] (110 mcg una vez por día en pacientes adultos y adolescentes y 55 ó 110 mcg una vez por día en pacientes pediátricos) o placebo. La presión intraocular se mantuvo dentro del rango normal (<21 mmHg) en ≥98% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en ambos estudios. Sin embargo, en el estudio de 12 meses de duración en adolescentes y adultos, 12 pacientes, todos tratados con **Alenys**[®] 110 mcg una vez por día, presentaron mediciones de la presión intraocular que aumentaron por encima de los niveles normales (≥21mmHg). En el mismo estudio, 7 pacientes (6 tratados con **Alenys**[®] 110 mcg una vez por día y 1 paciente tratado con placebo) tuvieron cataratas identificadas durante el estudio que no estaban presentes al inicio.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria, pueden ocurrir después de la administración de **Alenys**[®]. Si se producen estas reacciones discontinuar **Alenys**[®] (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Inmunosupresión

Las personas que usan fármacos que suprimen el sistema inmunológico son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un desenlace más serio o incluso fatal en niños o adultos susceptibles que usan corticosteroides. En niños o adultos que no han sufrido estas enfermedades o que no se han inmunizado de manera apropiada, debe tenerse particular precaución para evitar la exposición. Se desconoce el modo en que la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afecta el riesgo de desarrollar una infección diseminada. También se desconoce la contribución al riesgo de la enfermedad subyacente y/o tratamiento previo con corticosteroides. Si se expone a un paciente a varicela, puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina de varicela zoster (VZIG). Si un paciente se expone al sarampión, puede indicarse profilaxis con un pool de inmunoglobulinas (IG) intramuscular (remitirse a los prospectos correspondientes para obtener detalles completos de prescripción de VZIG e IG). Si se desarrolla varicela o sarampión, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Los corticosteroides deben usarse con precaución, si se los usa, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o inactivas del tracto respiratorio; infecciones fúngicas o bacterianas locales o sistémicas no tratadas; infecciones sistémicas virales o por parásitos; o herpes simple ocular debido al potencial de empeoramiento de estas infecciones.

Efectos en el Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal

Hipercorticismismo y Supresión adrenal: Cuando se usan esteroides intranasales en dosificaciones superiores

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA I.D. 1211
APODEADA

45 E 43

a las recomendadas o en individuos susceptibles con las dosis recomendadas, pueden aparecer los efectos de los corticosteroides sistémicos tales como hipercorticismo y supresión adrenal. Si ocurren dichos cambios, debe discontinuarse la administración de **Alenys**® lentamente, en forma consistente con los procedimientos aceptados para discontinuar el tratamiento con corticosteroides locales.

El reemplazo de un corticosteroide sistémico con un corticosteroide tópico puede acompañarse por signos de insuficiencia adrenal. Además, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia a los corticosteroides, por ej., dolor de articulaciones y/o muscular, lasitud y depresión. Los pacientes tratados anteriormente durante periodos prolongados con corticosteroides sistémicos y que cambiaron a un tratamiento con corticosteroides tópicos deben monitorearse cuidadosamente para determinar insuficiencia adrenal aguda en respuesta al estrés. En esos pacientes que tienen asma u otras afecciones clínicas que requieren tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides, las reducciones rápidas en las dosis de corticosteroides sistémicos pueden provocar una exacerbación severa de sus síntomas.

Uso de inhibidores del citocromo P450 isoenzima CYP3A

No se recomienda la administración concomitante con ritonavir debido al riesgo de sufrir efectos secundarios sistémicos como consecuencia del aumento en la exposición al furoato de fluticasona. Debe tenerse cuidado con la administración concomitante de **Alenys**® y otros inhibidores potentes de P450 3A4 (CYP3A4), tales como ketoconazol (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Efecto sobre el crecimiento

Los corticosteroides pueden producir una reducción en la velocidad del crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Debe monitorearse el crecimiento como procedimiento de rutina en pacientes pediátricos que reciben **Alenys**®. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides intranasales, incluyendo **Alenys**®, la dosis deberá titularse de manera que se use la dosis mínima con la que se mantenga el control efectivo de los síntomas (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS - Uso en Pediatría**).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El furoato de fluticasona se depura por metabolismo extensivo de primer paso mediado por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4. En un estudio de interacción farmacológica de furoato de fluticasona intranasal y el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol administrado en un régimen de 200 mg una vez por día durante 7 días, 6 de 20 sujetos que recibieron furoato de fluticasona y ketoconazol presentaron niveles mensurables aunque bajos de furoato de fluticasona comparado con 1 de 20 que recibieron furoato de fluticasona y placebo. En base a este estudio y la baja exposición sistémica, se observó un 5% de reducción en los niveles séricos de cortisol con ketoconazol de 24 horas comparado con placebo. Los datos de este estudio deben interpretarse cuidadosamente ya que el estudio se condujo con ketoconazol 200 mg una vez por día en lugar de 400 mg, que es la dosis máxima recomendada. Por lo tanto, se requiere precaución con la administración concomitante de **Alenys**® y ketoconazol u otros potentes inhibidores de CYP3A4.

En base a lo datos obtenidos con otro glucocorticoide, propionato de fluticasona, metabolizado por CYP3A4, la administración concomitante de **Alenys**® con el potente inhibidor de CYP3A4 ritonavir no se recomienda debido al riesgo de efectos sistémicos como consecuencia del aumento en la exposición al furoato de fluticasona. La alta exposición a los corticosteroides aumenta el potencial de sufrir efectos colaterales sistémicos, tales como supresión del cortisol.

Los datos de inducción e inhibición enzimática sugieren que es improbable que el furoato de fluticasona altere en forma significativa el metabolismo de otros compuestos mediado por el citocromo P450 con dosis intranasales clínicamente relevantes.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría C. Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran a nivel sistémico en dosis relativamente bajas.

No se observaron efectos teratogénicos en ratas y conejos a dosis inhaladas de furoato de fluticasona de hasta 91 y 8 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 7 y 1 veces, respectivamente, la dosis máxima intranasal diaria recomendada en adultos en una base de mcg/m²). Tampoco se observaron efectos sobre el desarrollo pre o postnatal en ratas tratadas con hasta 27 mcg/kg/día por inhalación durante la gestación y la lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis máxima intranasal diaria recomendada en adultos en una base de mcg/m²).

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **Alenys**® sólo debe usarse

JLM

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1075
APODERADA

durante el embarazo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Efectos no teratogénicos: Puede ocurrir hipoadrenalismo en bebés nacidos de madres que reciben corticosteroides durante el embarazo. Dichos bebés deben recibir controles extensivos.

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona se excreta en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides se han detectado en la leche materna. Dado que no hay datos de ensayos controlados con el uso de furoato de fluticasona intranasal en madres en período de lactancia, debe tenerse cuidado cuando se administra **Alenys**[®] a una mujer en período de lactancia.

Uso en Pediatría

Los ensayos clínicos controlados con **Alenys**[®] incluyeron 1.224 pacientes de entre 2 y 11 años y 344 pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años (Ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**). No se ha establecido la efectividad y la seguridad de **Alenys**[®] en niños menores de 2 años de edad.

Los estudios clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides intranasales pueden provocar una reducción en la velocidad del crecimiento en pacientes pediátricos. Este efecto se ha observado en ausencia de evidencia de laboratorio de supresión del eje HPA, lo que sugiere que la velocidad del crecimiento es un indicador más sensible de la exposición a corticosteroides sistémicos en pacientes pediátricos que algunas pruebas usadas comúnmente de la función del eje HPA. Se desconocen los efectos a largo plazo de la reducción en la velocidad de crecimiento asociada con los corticosteroides intranasales, incluyendo el impacto sobre la altura final en adultos. El potencial para recuperar el crecimiento luego de la discontinuación del tratamiento con corticosteroides intranasales no se ha estudiado en forma adecuada. El crecimiento de pacientes pediátricos que reciben corticosteroides intranasales, incluyendo **Alenys**[®], debe monitorearse como procedimiento de rutina (por ej.: A través de estadiometría). Los efectos potenciales sobre el crecimiento del tratamiento prolongado deben evaluarse contra los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos/beneficios de tratamientos alternativos. Para minimizar los efectos de los corticosteroides intranasales, incluyendo **Alenys**[®], debe titularse la dosis de cada paciente hasta la dosificación más baja que controle en forma efectiva sus síntomas.

En un estudio clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 1 año de duración, se evaluó el efecto de **Alenys**[®] 110 mcg una vez al día en la velocidad de crecimiento en 474 niños prepúberes (niñas de entre 5 y 7,5 años y los niños de 5 años a 8,5 años) con estadiometría. La velocidad de crecimiento promedio durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los pacientes que recibieron **Alenys**[®] (5,19 cm / año en comparación con el placebo (5,46 cm / año). La diferencia media de tratamiento fue -0,27 cm / año (IC del 95%: -0,48 a -0,06) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de **Alenys**[®] no incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente de los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de mayor y de menor edad. En general, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis para un paciente de mayor edad, usualmente comenzando con el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de la reducción de la función hepática, renal o cardíaca, y de una enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia Hepática

Alenys[®] debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**).

Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con Insuficiencia Renal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**).

REACCIONES ADVERSAS

El uso de corticosteroides sistémicos y locales puede producir lo siguiente:

- Epistaxis, ulceraciones, infección por *Candida albicans*, problemas en la cicatrización de heridas y perforación del tabique nasal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Cataratas y glaucoma (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Inmunosupresión (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Efectos sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), incluyendo reducción del crecimiento (Ver

74

1556
45

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

Experiencia de Ensayos Clínicos

Los datos de seguridad descriptos a continuación reflejan la exposición a Alenys® en 1.563 pacientes con rinitis alérgica perenne o estacional en 9 ensayos clínicos controlados de 2 a 12 semanas de duración. Los datos de adultos y adolescentes se basan en 6 ensayos clínicos en los cuales 768 pacientes con rinitis alérgica perenne o estacional (473 mujeres y 295 hombres mayores de 12 años de edad) recibieron tratamiento con Alenys® 110 mcg una vez por día durante 2 a 6 semanas. La distribución racial de pacientes adultos y adolescentes que recibieron Alenys® fue de 82% blancos, 5% negros, 13% otros. Los datos de pacientes pediátricos se basan en 3 ensayos clínicos en los cuales 795 niños con rinitis perenne o estacional (352 mujeres y 443 hombres de 2 a 11 años de edad) recibieron tratamiento con Alenys® 55 ó 110 mcg una vez por día durante 2 a 12 semanas. La distribución racial de pacientes pediátricos que recibieron Alenys® fue de 75% blancos, 11% negros, 14% otros.

Dado que los ensayos clínicos se conducen en una amplia variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: Las reacciones adversas generales se informaron aproximadamente con la misma frecuencia en pacientes tratados con Alenys® y aquellos que recibieron placebo. Menos del 3% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La tasa de discontinuación entre pacientes que recibieron Alenys® fue similar o más baja que la tasa entre pacientes que recibieron placebo.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas comunes (>1% en cualquier grupo de pacientes que recibió Alenys®) que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes mayores de 12 años de edad tratados con Alenys® comparado con pacientes tratados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas con >1% de incidencia en ensayos clínicos controlados de 2 a 6 semanas de duración con Alenys® en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica perenne o estacional

Evento adverso	Pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad	
	Vehículo Placebo (n = 774)	Alenys® 110 mcg Una vez por día (n = 768)
Cefalea	54 (7%)	72 (9%)
Epistaxis	32 (4%)	45 (6%)
Dolor faringolaríngeo	8 (1%)	15 (2%)
Ulceración nasal	3 (<1%)	11 (1%)
Dolor de espalda	7 (<1%)	9 (1%)

No se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas basadas en el sexo o en la raza. Los ensayos clínicos no incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años de edad para determinar si respondían de manera diferente que los sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad: En los 3 ensayos clínicos en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad, se informaron reacciones adversas generales con aproximadamente la misma frecuencia en pacientes tratados con Alenys® y aquellos que recibieron placebo. La Tabla 2 muestra las reacciones adversas comunes (>3% en cualquier grupo de pacientes que recibieron Alenys®), que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes de 2 a 11 años de edad tratados con Alenys® comparado con pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas con >3% de incidencia en ensayos clínicos controlados de 2 a 12

74

GlaxoSmithKline
Claudia A. Spassoni
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

4554
46

semanas de duración con Alenys® en pacientes pediátricos con rinitis alérgica perenne o estacional

Pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad			
Evento adverso	Vehículo Placebo (n = 429)	Alenys® 55 mcg una vez por día (n = 369)	Alenys® 110 mcg una vez por día (n = 426)
Cefalea	31 (7%)	28 (8%)	33 (8%)
Nasofaringitis	21 (5%)	20 (5%)	21 (5%)
Epistaxis	19 (4%)	17 (5%)	17 (4%)
Pirexia	7 (2%)	17 (5%)	19 (4%)
Dolor faringolaríngeo	14 (3%)	16 (4%)	12 (3%)
Tos	12 (3%)	12 (3%)	16 (4%)

No se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas basadas en sexo o raza. Los casos de pirexia ocurrieron con mayor frecuencia en niños de 2 a <6 años de edad comparado con niños de 6 a <12 años.

Ensayo de Seguridad Prolongado (52 semanas): En un ensayo de seguridad prolongado, controlado con placebo de 52 semanas de duración, 605 pacientes (307 mujeres y 298 hombres mayores de 12 años de edad) con rinitis alérgica perenne recibieron tratamiento con Alenys® 110 mcg una vez por día durante 12 meses y 201 recibieron tratamiento con spray nasal de placebo. Mientras que la mayoría de las reacciones adversas fueron similares en tipo e índice entre los grupos de tratamiento, la epistaxis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Alenys® (123/605, 20%) que en pacientes que recibieron placebo (17/201, 8%). La epistaxis tendió a ser más severa en pacientes tratados con Alenys®. La totalidad de los 17 informes de epistaxis que ocurrieron en pacientes que recibieron placebo fueron de intensidad leve, mientras que 83, 39 y 1 del total de 123 eventos de epistaxis en pacientes tratados con Alenys® fueron de intensidad leve, moderada y severa, respectivamente. Ningún paciente experimentó una perforación del tabique nasal durante este ensayo.

Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización de Alenys®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos han sido seleccionados para su inclusión ya sea debido a su gravedad, frecuencia de los reportes, o la conexión causal con furoato de fluticasona o una combinación de estos factores.

Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, angioedema, rash y urticaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rinalgia, malestar nasal (incluyendo ardor nasal, irritación nasal y dolor nasal), sequedad nasal y perforación del tabique nasal.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad

El furoato de fluticasona no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en estudios de inhalación durante 2 años en ratas y ratones con dosis de hasta 9 y 19 mcg/kg/día, respectivamente (menos que la dosis máxima intranasal diaria recomendada en adultos y niños en una base de mcg/m²).

El furoato de fluticasona no indujo mutación génica en bacterias ni daño cromosómico en una prueba de mutación celular de mamíferos en células L5178Y de linfoma de ratón *in vitro*. Tampoco se observó

741

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassestra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18454
APODERADA

75 42

evidencia de genotoxicidad en la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratas.

No se observó evidencia de problemas de fertilidad en estudios de reproducción conducidos en ratas machos y hembras con dosis inhaladas de furoato de fluticasona de hasta 24 y 91 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 2 y 7 veces, respectivamente, la dosis máxima intranasal diaria recomendada en adultos en una base de mcg/m³).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Rinitis alérgica perenne y estacional

Pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: La eficacia y la seguridad de **Alenys**[®] se evaluó en 5 ensayos clínicos controlados con placebo, randomizados, doble ciego, en grupos paralelos y multicéntricos de 2 a 4 semanas de duración en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con síntomas de rinitis alérgica perenne o estacional. Los 5 ensayos clínicos incluyeron un ensayo de rango de la dosis de 2 semanas en pacientes con rinitis alérgica estacional, tres ensayos de confirmación de la eficacia de 2 semanas en pacientes con rinitis alérgica estacional, y un ensayo de eficacia de 4 semanas en pacientes con rinitis alérgica perenne. Estos ensayos incluyeron 1.829 pacientes (697 hombres y 1.132 mujeres). Aproximadamente el 75% de los pacientes eran caucásicos, y la edad promedio fue de 36 años. De estos pacientes, 722 recibieron **Alenys**[®] 110 mcg una vez por día administrado en forma de 2 aplicaciones en cada fosa nasal.

La evaluación de la eficacia se basó en el puntaje total de síntomas nasales (del inglés: Total Nasal Symptom Score (TNSS)). El TNSS se calcula como la suma de los puntajes de los pacientes de los 4 síntomas nasales individuales (rinorrea, congestión nasal, estornudos y comezón nasal) en una escala de severidad categorizada de 0 a 3 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo) como reflexivos o instantáneos. Los TNSS reflexivos (rTNSS) requirieron que los pacientes registren la severidad de los síntomas durante las 12 horas anteriores; el TNSS instantáneo (iTNSS) requirió que los pacientes registren la severidad de los síntomas en el momento inmediatamente anterior a la dosis siguiente. Se promediaron los puntajes de rTNSS de la mañana y de la noche durante el período de tratamiento y la diferencia con el placebo en el cambio desde el momento basal rTNSS fue el criterio de evaluación de eficacia primaria. El iTNSS matutino (AM iTNSS) refleja el TNSS al final del intervalo de administración de 24 horas y es una indicación de si el efecto se mantuvo durante el intervalo de administración de 24 horas. Se evaluaron variables de eficacia secundarias, incluyendo el puntaje de síntomas oculares totales (del inglés: Total Ocular Symptom Score (TOSS)) y el cuestionario de calidad de vida con rinoconjuntivitis (del inglés: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)). El TOSS se calcula como la suma del puntaje de los pacientes de los 3 síntomas oculares individuales (comezón/quemazón, lagrimeo/humedad, y enrojecimiento) en una escala de severidad categorizada de 0 a 3 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo) como puntajes reflexivos o instantáneos. Para evaluar la eficacia, se evaluaron rTOSS y AM iTOSS como se describió con anterioridad para el TNSS. Las percepciones de los pacientes de la calidad de vida específica de la enfermedad se evaluó a través del uso del RQLQ, que evalúa el impacto del tratamiento de la rinitis alérgica a través de 28 puntos en 7 dominios (actividades, sueño, sin síntomas de nariz/ojos, problemas prácticos, síntomas nasales, síntomas oculares, y emocionales) en una escala de 7 puntos en la cual 0 = sin problemas y 6 = deterioro máximo. Se calcula un puntaje general de RQLQ a partir del promedio de todos los puntos en el instrumento. Una diferencia absoluta de $\geq 0,5$ en el cambio promedio desde el momento basal sobre placebo se considera la diferencia mínimamente importante (DMI) para el RQLQ.

Ensayo de Rango de la Dosis: El ensayo de rango de la dosis fue un ensayo de 2 semanas que evaluó la eficacia de 4 dosificaciones de furoato de fluticasona spray nasal (440, 220, 110 y 55 mcg) en pacientes con rinitis alérgica estacional. En este ensayo, cada una de las cuatro dosificaciones de furoato de fluticasona spray nasal demostró mayores reducciones en el rTNSS que el placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa (Tabla 3).

Tabla 3. Cambio promedio desde el momento basal en el puntaje de síntomas nasales totales reflexivos durante 2 semanas en pacientes con rinitis alérgica estacional

240

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Cecilia A. Scasseria
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

455448

Tratamiento	n	Momento basal (AM+ PM)	Cambio desde el momento basal	Diferencia con Placebo		
				LS Promedio	IC del 95%	Valor P
Furoato de fluticasona 440 mcg	130	9,6	-4,02	-2,19	-2,75; -1,62	<0,001
Furoato de fluticasona 220 mcg	129	9,5	-3,19	-1,36	-1,93; -0,79	<0,001
Furoato de fluticasona 110 mcg	127	9,5	-3,84	-2,01	-2,58; -1,44	<0,001
Furoato de fluticasona 55 mcg	125	9,6	-3,50	-1,68	-2,25; -1,10	<0,001
Placebo	128	9,6	-1,83			

Cada una de las 4 dosificaciones de furoato de fluticasona spray nasal demostró además reducciones mayores en el iTNSS AM que el placebo, y la diferencia entre cada uno de los cuatro grupos de tratamiento con furoato de fluticasona y placebo fue estadísticamente significativa, lo que indica que el efecto se mantuvo durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Ensayos de Rinitis alérgica estacional: Se diseñaron tres ensayos clínicos para evaluar la eficacia de Alenys® 110 mcg una vez por día comparado con placebo en pacientes con rinitis alérgica estacional durante un período de tratamiento de 2 semanas. En los 3 ensayos, Alenys® 110 mcg demostró una mayor reducción desde el momento basal en el rTNSS e iTNSS AM que el placebo, y la diferencia a partir de placebo fue estadísticamente significativa. En lo que respecta a síntomas oculares, en los 3 ensayos de rinitis alérgica estacional, Alenys® 110 mcg demostró una mayor reducción desde el momento basal en el rTOSS que el placebo y la diferencia a partir de placebo fue estadísticamente significativa. Para el RQLQ en los 3 ensayos de rinitis alérgica estacional, Alenys® 110 mcg demostró mayor reducción desde el momento basal en el RQLQ en general que el placebo, y la diferencia a partir de placebo fue estadísticamente significativa. La diferencia en el cambio promedio del puntaje general de RQLQ desde el momento basal entre los grupos tratados con Alenys® y placebo osciló desde -0,60 hasta -0,70 en los tres ensayos, cumpliendo el criterio de diferencia mínimamente importante. La Tabla 4 muestra los resultados de eficacia de un ensayo representativo en pacientes con rinitis alérgica estacional.

Ensayos de Rinitis alérgica perenne: Se diseñó un ensayo clínico para evaluar la eficacia de Alenys® 110 mcg una vez por día comparado con placebo en pacientes con rinitis alérgica perenne durante un período de tratamiento de 4 semanas. Alenys® 110 mcg demostró una mayor reducción desde el momento basal en el rTNSS e iTNSS AM que el placebo, y la diferencia a partir de placebo fue estadísticamente significativa. De manera similar a los pacientes con rinitis alérgica estacional, la mejoría de los síntomas nasales con Alenys® en pacientes con rinitis alérgica perenne persistió durante 24 horas completas, según lo evaluado por iTNSS AM inmediatamente antes de la dosis siguiente. Sin embargo, a diferencia de los ensayos en pacientes con rinitis alérgica estacional, los pacientes con rinitis alérgica perenne que recibieron tratamiento con Alenys® 110 mcg no demostraron mejoría estadísticamente significativa desde el momento basal en los puntajes de síntomas oculares totales (rTOSS) o en la calidad de vida específica de la enfermedad medida por el RQLQ comparado con placebo. Además, la diferencia del cambio promedio del puntaje general de RQLQ desde el momento basal entre el grupo tratado con Alenys® y el grupo tratado con placebo fue de -0,23, lo que no cumplió la diferencia mínimamente importante de $\geq 0,5$. La Tabla 4 muestra los resultados de eficacia del ensayo clínico en pacientes con rinitis alérgica perenne.

Tabla 4. Cambios promedio en las variables de eficacia en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica perenne o estacional

Tratamiento	n	Momento basal	Cambio desde el momento basal - LS Promedio	Diferencia con Placebo		
				LS Promedio	IC del 95%	Valor P
Puntajes de Síntomas Nasales Reflexivos Totales						
Ensayo de Rinitis Alérgica						

JCH

Gillette Argentina S.A.
 Claudia A. Scasseria
 CO-DIRECTORA TÉCNICA N.º 16464
 APODERADA

45549P

Estacional						
Furoato de fluticasona 110 mcg	151	9,6	-3,55	-1,47	-2,01; -0,94	<0,001
Placebo	147	9,9	-2,07			
Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne						
Furoato de fluticasona 110 mcg	149	8,6	-2,78	-0,71	-1,20; -0,21	0,005
Placebo	153	8,7	-2,08			
Puntajes de Síntomas Nasales Instantáneos Totales						
Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional						
Furoato de fluticasona 110 mcg	151	9,4	-2,90	-1,38	-1,90; -0,85	<0,001
Placebo	147	9,3	-1,53			
Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne						
Furoato de fluticasona 110 mcg	149	8,2	-2,45	-0,71	-1,20; -0,21	0,006
Placebo	153	8,3	-1,75			
Puntajes de Síntomas Oculares Reflexivos Totales						
Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional						
Furoato de fluticasona 110 mcg	151	6,6	-2,23	-0,60	-1,01; -0,19	0,004
Placebo	147	6,5	-1,63			
Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne						
Furoato de fluticasona 110 mcg	149	4,8	-1,39	-0,15	-0,52; 0,22	0,428
Placebo	153	5,0	-1,24			
Cuestionario de Calidad de Vida con Rinoconjuntivitis						
Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional						
Furoato de fluticasona 110 mcg	144	3,9	-1,77	-0,60	-0,93; -0,28	<0,001
Placebo	144	3,9	-1,16			
Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne						
Furoato de fluticasona 110 mcg	143	3,5	-1,41	-0,23	-0,59; 0,13	0,214
Placebo	151	3,4	-1,18			

El comienzo de la acción se evaluó por una evaluación instantánea frecuente de TNSS luego de la primera dosis en los ensayos clínicos en pacientes con rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne. El comienzo de la acción generalmente se observó dentro de las 24 horas en pacientes con rinitis alérgica estacional. En pacientes con rinitis perenne, el comienzo de la acción se observó luego de 4 días de tratamiento. Se observó mejoría continua de los síntomas durante aproximadamente 1 y 3 semanas en pacientes con rinitis alérgica perenne o estacional, respectivamente.

Pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad: La eficacia y la seguridad de **Alenys**[®] se evaluaron en 1.112 niños (633 varones y 479 niñas), con edad promedio de 8 años con rinitis alérgica perenne o estacional en 2 ensayos clínicos controlados. Los pacientes pediátricos recibieron tratamiento con **Alenys**[®] 55 ó 110 mcg una vez por día durante 2 a 12 semanas (n = 369 para cada dosis). Los ensayos fueron similares en cuanto a diseño a los ensayos conducidos en adolescentes y adultos, sin embargo, la determinación de la eficacia se realizó a partir de TNSS informado por el paciente o padre/tutor para los niños de 6 a <12 años. Los niños tratados con **Alenys**[®] generalmente exhibieron reducciones mayores en los síntomas nasales que los pacientes tratados con placebo. En los casos de rinitis alérgica estacional, la diferencia en rTNSS fue estadísticamente significativa sólo para la dosis de 110 mcg. En los casos de

JLM

Glauc SmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18404
 APODERADA

4554 50

rinitis alérgica perenne, la diferencia en rTNSS fue estadísticamente significativa sólo para la dosis de 55 mcg. Los cambios en los puntajes de los síntomas oculares (rTOSS) en el ensayo de rinitis alérgica estacional no fueron estadísticamente significativos comparado con placebo para cualquiera de las dosis. El rTOSS no se evaluó en el ensayo de rinitis alérgica perenne. La Tabla 5 muestra los resultados de eficacia de los ensayos clínicos en pacientes con rinitis alérgica perenne y rinitis alérgica estacional en niños de 6 a <12 años de edad. La eficacia en niños de 2 a <6 años de edad se respaldó por una reducción numérica en el rTNSS.

Tabla 5. Cambios promedio en las variables de eficacia en pacientes pediátricos de 6 a <12 años de edad con rinitis alérgica perenne o estacional

Tratamiento	n	Momento basal	Cambio desde el momento basal - LS Promedio	Diferencia con Placebo		
				LS Promedio	IC del 95%	Valor P
Puntajes de Síntomas Nasales Reflexivos Totales						
Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional						
Furoato de fluticasona 55 mcg	151	8,6	-2,71	-0,16	-0,69; 0,37	0,553
Furoato de fluticasona 110 mcg	146	8,5	-3,16	-0,62	-1,15; -0,08	0,025
Placebo	149	8,4	-2,54			
Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne						
Furoato de fluticasona 55 mcg	144	8,5	-4,16	-0,75	-1,24; -0,27	0,003
Furoato de fluticasona 110 mcg	140	8,6	-3,86	-0,45	-0,95; 0,04	0,073
Placebo	147	8,5	-3,41			
Puntajes de Síntomas Nasales Instantáneos Totales						
Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional						
Furoato de fluticasona 55 mcg	151	8,4	-2,37	-0,23	-0,77; 0,30	0,389
Furoato de fluticasona 110 mcg	146	8,3	-2,80	-0,67	-1,21; -0,13	0,015
Placebo	149	8,4	-2,13			
Ensayo de Rinitis Alérgica Perenne						
Furoato de fluticasona 55 mcg	144	8,3	-3,62	-0,75	-1,24; -0,27	0,002
Furoato de fluticasona 110 mcg	140	8,3	-3,52	-0,65	-1,14; -0,16	0,009
Placebo	147	8,3	-2,87			
Puntajes de Síntomas Oculares Reflexivos Totales						
Ensayo de Rinitis Alérgica Estacional						
Furoato de fluticasona 55 mcg	151	4,4	-1,26	0,04	-0,33; 0,41	0,826
Furoato de fluticasona 110 mcg	146	4,1	-1,45	-0,15	-0,52; 0,22	0,426
Placebo	149	3,8	-1,30			

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis crónica puede producir signos/síntomas de hipercortisolismo (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). No existen datos sobre los efectos de la sobredosis aguda y crónica con Alenys®. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica y una ausencia de hallazgos sistémicos agudos relacionados con el fármaco en estudios clínicos (con dosis de hasta 440 mcg/día durante 2 semanas [4 veces la dosis

JUA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOC...

máxima recomendada]), es improbable que la sobredosis requiera algún tratamiento distinto que la observación.

La administración intranasal de hasta 2.640 mcg/día (24 veces la dosis recomendada en adultos) de furoato de fluticasona se llevó a cabo en voluntarios humanos sanos durante 3 días. Los estudios de dosis única y dosis repetida con dosis inhaladas por vía oral de furoato de fluticasona de 50 hasta 4.000 mcg han demostrado una reducción de los niveles séricos promedio de cortisol con dosis de 500 mcg o superiores. La mediana de la dosis oral letal en ratones y ratas fue de >2.000 mg/kg (aproximadamente 74.000 y 147.000 veces, respectivamente, la dosis máxima intranasal diaria recomendada en adultos y 52.000 y 105.000 veces, respectivamente, la dosis máxima intranasal diaria recomendada en niños, en una base de mcg/m²).

La sobredosis aguda con la forma de dosificación intranasal es improbable ya que un frasco de **Alenys**[®] contiene aproximadamente 3 mg de furoato de fluticasona, y la biodisponibilidad del furoato de fluticasona es de <1% para 2,64 mg/día administrados por vía intranasal y 1% para 2 mg/día administrados como solución oral.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 - Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA PACIENTES

Efectos Nasales Locales:

Debe informarse a los pacientes que el tratamiento con **Alenys**[®] puede conducir a reacciones adversas, que incluyen epistaxis y ulceración nasal. También puede ocurrir infección por *Candida* con el tratamiento con **Alenys**[®]. Además, los corticosteroides nasales se asocian con perforación del tabique nasal y problemas en la cicatrización de heridas. Los pacientes que han experimentado úlceras nasales recientes, cirugía nasal, o traumatismo de nariz no deben usar **Alenys**[®] hasta que haya ocurrido la cicatrización (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Cataratas y Glaucoma:

Debe informarse a los pacientes que el glaucoma y las cataratas están asociados con el uso de corticosteroides nasales e inhalados. Los pacientes deben informar a su médico si se observa un cambio en la visión mientras se usa **Alenys**[®] (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria, pueden ocurrir después de la administración de **Alenys**[®]. Si se producen estas reacciones discontinuar **Alenys**[®] (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Inmunosupresión:

Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten la exposición a la varicela o sarampión y, si esto ocurre, deben consultar inmediatamente a su médico. Debe informarse a los pacientes sobre el potencial empeoramiento de la tuberculosis existente, infecciones por hongos, bacterias, virus o parásitos, o herpes simple ocular (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Efecto sobre el crecimiento

Los padres deben ser advertidos que **Alenys**[®] puede producir una reducción en crecimiento en niños.

Debe monitorearse regularmente el crecimiento en pacientes pediátricos que reciben **Alenys**[®] (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS - Uso en Pediatría**).

Uso diario para lograr el mejor efecto:

Los pacientes deben usar **Alenys**[®] una vez por día en forma regular para lograr el efecto óptimo. **Alenys**[®], al igual que otros corticosteroides, no tiene un efecto inmediato sobre los síntomas de la rinitis. Aunque la mejoría significativa usualmente se logra dentro de las 24 horas en pacientes con rinitis alérgica estacional y 4 días en pacientes con rinitis alérgica perenne, el máximo beneficio puede no lograrse por varios días. El paciente no debe aumentar la dosis prescrita sino que debe comunicarse con su médico si los síntomas no mejoran o si la enfermedad empeora.

Mantener el spray fuera de los ojos:

Debe informarse a los pacientes que eviten aplicar **Alenys**[®] en los ojos.

Interacciones medicamentosas potenciales:

Debe informarse a los pacientes que la administración concomitante de **Alenys**[®] y ritonavir no se

ZUC

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

recomienda y deben tener cuidado si se coadministra con ketoconazol.

PRESENTACIÓN

Spray nasal 120 dosis.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente inferior a los 30°C. No refrigerar. No congelar.

- Guardar con la tapa puesta.
- Conservar en posición vertical hacia arriba.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.470.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

FDA Agosto 2012. Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°.

52

4554

Handwritten signature

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18664
APODERADA