República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9515-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000385-17-6

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000385-17-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma FORTBENTON CO LABORATORIES S.A. 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

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 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 transcriptos 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 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 sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma FORTBENTON CO LABORATORIES S.A. 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 RINAZE y nombre/s genérico/s FLUTICASONA PROPIONATO - AZELASTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma FORTBENTON CO LABORATORIES S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 22/12/2017 11:01:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 20/09/2019 13:25:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2018 12:05:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2018 12:05:01 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 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° 1-0047-2000-000385-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.11.25 11:35:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.25 11:35:38 -03:00

Información para pacientes

RINAZE SPRAY NASAL

Fluticasona Propionato 50 mcg – Azelastina Clorhidrato 137 mcg

Spray Nasal suspensión

Venta bajo receta
Industria Argentina

Importante: Para uso nasal solamente

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a usar RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL?
RINAZE SPRAY NASAL es un medicamento que se expende bajo receta, utilizado para tratar los síntomas de rinitis alérgica estacional y perenne 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) y perenne, tales como congestión nasal, picazón y estornudos.
Se desconoce si RINAZE SPRAY NASAL es seguro o efectivo en niños por debajo de los 12 años de edad, por lo tanto, no usar RINAZE SPRAY NASAL en niños menores a 12 años.

¿Quién no debe utilizar RINAZE SPRAY NASAL?
No usar RINAZE SPRAY NASAL en el caso de:
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a fluticasona propionato, azelastina clorhidrato o a cualquier componente de este producto.
- Pacientes menores de 12 años.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de usar RINAZE SPRAY NASAL?
Antes de utilizar RINAZE SPRAY NASAL coméntele 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 qué 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 RINAZE SPRAY NASAL puede dañar al: bebé por nacer. Consulte a su médico si Ud. está embarazada o planea quedar embarazada.
- si está en periodo de lactancia o planea hacerlo. Se desconoce si RINAZE SPRAY NASAL pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras utiliza RINAZE SPRAY NASAL.

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

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

RINAZE SPRAY NASAL puede afectar el efecto de otros medicamentos, Y otros medicamentos pueden afectar el efecto de RINAZE SPRAY NASAL.

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 RINAZE SPRAY NASAL?

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

¿Qué debería evitar mientras esté utilizando RINAZE SPRAY NASAL?

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

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de RINAZE SPRAY NASAL?
RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL 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.

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

- **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 RINAZE SPRAY NASAL.

- **Problemas en el sistema inmune que pueden aumentar el riesgo de infecciones.** RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL. 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 pueden 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 RINAZE SPRAY NASAL.

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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL. 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 RINAZE SPRAY NASAL?
- Conserve RINAZE SPRAY NASAL bien parado a temperatura ambiente entre 15º C y 30º C. No congelar ni freezar RINAZE SPRAY NASAL.
- Proteja RINAZE SPRAY NASAL de la luz.

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

- Deseche de manera segura el medicamento que se encuentra vencido o cuando ya no lo necesite.
- Deseche el envase de RINAZE SPRAY NASAL después de utilizar las dosis indicadas, después de la preparación inicial del producto. Aun cuando el envase no esté completamente vacío, Ud. no obtendrá la dosis adecuada del medicamento si continúa usándolo.

Mantenga RINAZE SPRAY NASAL y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Información General sobre RINAZE SPRAY NASAL
A veces los medicamentos se prescriben para otros fines que aquellos enumerados en el folleto de Información para el Paciente. No utilice RINAZE SPRAY NASAL para otra condición que no sea aquella para la que fue prescripto. No le dé RINAZE SPRAY NASAL a otra persona, aun 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 RINAZE SPRAY NASAL. Si Ud. desea obtener mayor información, hable con su médico. Ud. le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre RINAZE SPRAY NASAL que está disponible para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes que constituyen RINAZE SPRAY NASAL?

Principios activos: Azelastina clorhidrato y fluticasona propionato

Excipientes: Dextrosa anhidra, celulosa microcristalina Y carboximetilcelulosa sódica, alcohol feniletílico, 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL en la otra fosa nasal repetir los pasos 1, 2 Y 3.

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 RINAZE SPRAY NASAL contiene suficiente medicamento para las dosis indicadas en el envase. Después de la preparación inicial, no use el envase de RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL y deseche el envase aun 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-666 / 2247
Hospital A Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y A.N.M.A.T.

Directora técnica: Gallego, Mariela MN:17288
Fortbenton Co. Laboratories S.A.
Direccion: Escalada 133- CABA

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

	Firma		Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por SANCHEZ MORENO Sabrina Mayra CUIL 27330749402		Fortbenton Co Laboratories S.A. CUIT 30504113422 Gerencia	/ /
Verificado por			/ /

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.-

RINAZE SPRAY NASAL

Fluticasona Propionato 50 mcg – Azelastina Clorhidrato 137 mcg

Spray Nasal suspensión

Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:
Cada dosis de spray internasal suspensión contiene:

Azelastina chorhidrato	137.00 mcg
Fluticasona propionato	50.00 mcg
Dextrosa anhidra	6850.00 mcg
Celulosa microcristalina	1828.95 mcg
Carboximetilcelulosa sódica	226.05 mcg
Alcohol feniletílico	342.50 mcg
Cloruro de benzalconio	137.00 mcg
Polisorbato 80	411.00 mcg
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
RINAZE SPRAY NASAL está indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional y perenne en pacientes mayores de 12 años de edad que requieren tratamiento con Azelastina clorhidrato y Fluticasona propionato para alivio sintomático.

ACCIÓN FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
RINAZE SPRAY NASAL contiene azelastina clorhidrato y fluticasona propionato; por ello, los mecanismos de acción descriptos a continuación para los componentes individuales se aplican también a RINAZE SPRAY NASAL. Estos fármacos representan dos clases de fármacos: un antagonista del receptor histamina H, y un corticoesteroide sintético.

Azelastina Clorhidrato: Es un derivado de ftalazinona, exhibe actividad antagonista del receptor histamina H, en tejidos aislados, modelos en animales y humanos. La azelastina clorhidrato en RINAZE SPRAY NASAL 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 H.

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

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 cardiacos: Los estudios no mostraron evidencia de un efecto de azelastina clorhidrato Spray Intranasal Suspensión sobre la repolarización cardiaca.
Los estudios realizados de interacción que investigaron los efectos de la repolarización cardíaca de azelastina clorhidrato y eritromicina o ketoconazol administrados concomitante mente 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 RINAZE SPRAY NASAL, el promedio (± desviación estándar) de exposición pico en plasma (Cmax) fue de 194.5 ± 74,4 pg/mL para azelastina y de 10.3 ± 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 ± 43,1 pg/mL*hora para fluticasona. El tiempo promedio hasta el pico de exposición (tmax) 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 radiorotulado 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 especificas 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 17β-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 RINAZE SPRAY NASAL, la vida media para la eliminación de azelastina clorhidrato es de aproximadamente 25 horas. Aproximadamente 75% de una dosis oral de azelastina clorhidrato radiorotulada se excretó en heces con menos del 10% de azelastina sin cambios.

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 RINAZE SPRAY NASAL en ninguna población especial, y no se han obtenido datos farmacocinéticos 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 Cmax, 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 RINAZE SPRAY NASAL. 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 dial con eritromicina (500 mg tres veces al día durante 7 días) resultó en una Cmax, de 5,36 ± 2,6 ng/mL y AUC de 48,4 ± 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 µg 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 dial con clorhidrato de ranitidina (150 mg, dos veces al día) resultó en una Cmax, de 8,89 ± 3,28 ng/mL y AUC de 88,22 ± 40,43 ng·h/mL para azelastina clorhidrato, en tanto que la administración de azelastina clorhidrato sola resultó en una Cmax de 7,83± 4,06 ng/mL y AUC de 80,09 ± 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

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 (Cmax) promediaron 11,9 pg/mL (rango 10,8 a 14,1 pg/mL) y AUC(o-T) promedió 8,43 pg·hr/ mL (rango, 4,2 a 18,8 pg·hr/ mL). La Cmax. y AUC(o-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 dial 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL por vía intranasal solamente.

Instrucciones importantes para la administración del producto
Agitar el envase suavemente antes de cada uso.
Preparación: Prepare el envase de RINAZE SPRAY NASAL antes de empezar a usar el producto presionando seis veces el dispositivo de spray hasta que aparezca un fino rocío. Cuando RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL. Se debe evitar el uso concurrente de RINAZE SPRAY NASAL 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 epitaxis 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.

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL. Los pacientes que usan RINAZE SPRAY NASAL 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 hipercorticismo y supresión adrenal. Si se producen tales cambios, la dosis de RINAZE SPRAY NASAL 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 hipercorticismo 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 periodos 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.

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 RINAZE SPRAY NASAL 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 rutinaria mente de los pacientes pediátricos que reciben RINAZE SPRAY NASAL

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo
RINAZE SPRAY NASAL: Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C.
No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados con RINAZE SPRAY NASAL, 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, RINAZE SPRAY NASAL 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' 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 un 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 mg/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 mg/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' con una dosis a la madre de 0,3 mg/kg).

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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 µg/m2 en dosis a la madre de 45 y 100 µg/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 µg/kg).
Sin embargo, no se informaron efectos teratogénicos con las dosis orales de aproximadamente hasta 25 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de $\mu g/m^2$ con una dosis a la madre de 300 µg/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 $\mu g/m^2$ con dosis a la madre de 100 µg/kg) Y 300 µg/kg administrados a ratas y conejos, respectivamente).

Lactancia
RINAZE SPRAY NASAL: Se desconoce si RINAZE SPRAY NASAL se excreta en la leche materna humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana se debe tener precaución cuando se administre RINAZE SPRAY NASAL a mujeres en periodo de lactancia. Dado que no existe evidencia de estudios bien controlados en humanos sobre el uso de RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL, 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 periodo 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 test 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,

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

incluido RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL. 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 RINAZE SPRAY NASAL 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 RINAZE SPRAY NASAL con ketoconazol y otros potentes inhibidores conocidos de CYP3A4.

TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA
Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
RINAZE SPRAY NASAL: No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o deterioro de la fertilidad con RINAZE SPRAY NASAL; 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/m^2.
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

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

mg/m^2). Con dosis de 68,6 mg/kg (aproximadamente 1200 veces la MRHDID sobre una base de mg/m^2), 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 tumorogénico 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/m^2) 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/m^2) 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/m^2). El peso de la próstata se redujo significativamente con dosis subcutáneas de 50 µg/ kg.

REACCIONES ADVERSAS
Frecuentemente, se puede experimentar disgeusia, un específico sabor desagradable, tras la administración (a menudo debido a una incorrecta forma de administración, concretamente por echar la cabeza excesivamente hacia atrás durante la misma).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen de la forma siguiente:

Muy frecuente	(≥1/10)
Frecuente	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuente	(≥1/1.000 a <1/100)
Rara	(≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy rara	(<1/10.000)
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

Frecuencia **Clasificación de órganos del sistema**	*Muy frecuente*	*Frecuente*	*Poco frecuente*	*Rara*	*Muy rara*	*No conocida*
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, angioedema (edema de cara o lengua y rash	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, disgeusia (sabor desagradable), olor desagradable.			Vértigo, somnolencia (modorra, sopor)	
*Trastornos oculares**					Glaucoma, aumento de la presión intraocular, cataratas	Visión borrosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis		Molestias nasales (incluida irritación nasal, picor, comezón), estornudos, sequedad nasal, tos, garganta seca, garganta irritada		Perforación del tabique nasal**, erosión de la mucosa	Úlceras nasales
Trastornos gastro-intestinales				Sequedad de boca	Náuseas	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					Exantema, prurito, urticaria	

	Firma	**Aclaración**	**Fecha**
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Fatiga (cansancio, agotamiento), debilidad (ver sección 4.7)	

* Un número muy pequeño de notificaciones espontáneas se han identificado tras el tratamiento prolongado con propionato de fluticasona intranasal.
** La perforación del tabique nasal ha sido registrada tras el uso de costicosteroides intranasales.

Los efectos sistémicos de algunos corticosteroides nasales pueden particularmente ocurrir cuando se administran altas dosis durante periodos prolongados.

El retraso del crecimiento ha sido notificado en niños que recibieron corticosteroides nasales. El retraso en el crecimiento también se puede apreciar en adolescentes.
En raros casos, se ha observado osteoporosis cuando los glucocorticoides nasales se han administrado durante un tiempo prolongado.

SOBRE DOSIFICACIÓN
RINAZE SPRAY NASAL: RINAZE SPRAY NASAL contiene fluticasona propionato y azelastina clorhidrato; por ello, los riesgos asociados con la sobredosis para los componentes individuales descriptos 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 RINAZE SPRAY NASAL, La ingestión oral de antihistamínicos tiene el potencial de provocar serias reacciones adversas en niños, Conforme a esto, RINAZE SPRAY NASAL 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:

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

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.

CONSERVARA 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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y A.N.M.A.T.

Directora técnica: Gallego, Mariela MN:17288
Fortbenton Co. Laboratories S.A.
Direccion: Escalada 133- CABA

anmat
JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
GALLEGO Mariela Lorena
CUIL 27268877415

	Firma		Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

PROYECTO DE ROTULO

RINAZE SPRAY NASAL

Fluticasona Propionato 50 mcg – Azelastina Clorhidrato 137 mcg

Spray Nasal suspensión

Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:
Cada dosis de spray internasal suspensión contiene:

Azelastina chorhidrato	137.00 mcg
Fluticasona propionato	50.00 mcg
Dextrosa anhidra	6850.00 mcg
Celulosa microcristalina	1828.95 mcg
Carboximetilcelulosa sódica	226.05 mcg
Alcohol feniletílico	342.50 mcg
Cloruro de benzalconio	137.00 mcg
Polisorbato 80	411.00 mcg
Hidróxido de sodio c.s.p	pH = 6.40
Agua purificada c.s.p	0.137 mL

Posología
Según prescripción médica – Ver prospecto adjunto.

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

Lote Nº: XXXXXX

Vencimiento:

CONSERVARA TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 ºC
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº: .....

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y A.N.M.A.T.

Directora técnica: Gallego, Mariela MN:17288
Fortbenton Co. Laboratories S.A.
Direccion: Escalada 133- CABA

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

(*) envases conteniendo 120/240 dosis de spray nasal

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

	Firma		Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por		GALLEGO Mariela Lorena CUIL 27268877415	/ /
Verificado por			/ /

Fortbenton Co Laboratories S.A.
CUIT 30504113422
Gerencia

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.-

PROYECTO DE ROTULO

RINAZE SPRAY NASAL

Fluticasona Propionato 50 mcg – Azelastina Clorhidrato 137 mcg

Spray Nasal suspensión

Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:
Cada dosis de spray internasal suspensión contiene:

Azelastina chorhidrato	137.00 mcg
Fluticasona propionato	50.00 mcg
Dextrosa anhidra	6850.00 mcg
Celulosa microcristalina	1828.95 mcg
Carboximetilcelulosa sódica	226.05 mcg
Alcohol feniletílico	342.50 mcg
Cloruro de benzalconio	137.00 mcg
Polisorbato 80	411.00 mcg
Hidróxido de sodio c.s.p	pH = 6.40
Agua purificada c.s.p	0.137 mL

Posología
Según prescripción médica – Ver prospecto adjunto.

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

Lote Nº: XXXXXX

Vencimiento:

CONSERVARA TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 ºC
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº: .....

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y A.N.M.A.T.

Directora técnica: Gallego, Mariela MN:17288
Fortbenton Co. Laboratories S.A.
Direccion: Escalada 133- CABA

	Firma	Aclaración	Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por			/ /
Verificado por			/ /

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.-

(*) envases conteniendo 120/240 dosis de spray nasal

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

	Firma		Fecha
Emitido por			/ /
Revisado por		GALLEGO Mariela Lorena CUIL 27268877415	/ /
Verificado por			/ /

Fortbenton Co Laboratories S.A.
CUIT 30504113422
Gerencia

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.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

27 de noviembre de 2019

DISPOSICIÓN N° 9515

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

CERTIFICADO N° 59112

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000385-17-6

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
FLUTICASONA PROPIONATO 50 mcg - AZELASTINA CLORHIDRATO 137 mcg - SPRAY INTRANASAL SUSPENSION	659155

SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

anmat

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.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 25 DE NOVIEMBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 9515

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59112

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: FORTBENTON CO LABORATORIES S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6693

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RINAZE

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

Concentración: 50 mcg - 137 mcg

Forma farmacéutica: SPRAY INTRANASAL SUSPENSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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.-

porcentual

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

Excipiente (s)
DEXTROSA ANHIDRA 6850 mcg
CELULOSA MICROCRISTALINA 1828,95 mcg
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 226,05 mcg
ALCOHOL FENILETILICO 342,5 mcg
CLORURO DE BENZALCONIO 137 mcg
POLISORBATO 80 411 mcg
HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 6,4
AGUA PURIFICADA CSP 0,137 ml

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

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO VÁLVULA DOSIFICADORA CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCOS DE 60,120 Y 240 DE SPRAY INTRANASAL SUSPENSIÓN

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO FRASCOS DE 60,120 Y 240 DE SPRAY INTRANASAL SUSPENSIÓN.

Presentaciones: 60, 120, 240

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30 ºC. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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.-

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R01AD58

Acción terapéutica: Corticoesteroide antiinflamatorio combinado con antagonista del receptor histamina H1.

Vía/s de administración: NASAL (ACCION LOCAL)

Indicaciones: RINAZE SPRAY NASAL está indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional y perenne en pacientes mayores de 12 años de edad que requieren tratamiento con Azelastina clorhidrato y Fluticasona 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
FORTBENTON CO. LABORATORIES S.A	8682/14	ESCALADA N° 133	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FORTBENTON CO. LABORATORIES S.A	8682/14	ESCALADA N° 133	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FORTBENTON CO. LABORATORIES S.A	8682/14	ESCALADA N° 133	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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.

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000385-17-6

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma digital 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.-