



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

4311

BUENOS AIRES, 23 JUN 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005224-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto denominado RINISONA / FLUTICASONA, forma farmacéutica: SPRAY CON VÁLVULA DOSIFICADORA, autorizado por el Certificado Nº 42.761.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 65 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

4311

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 41 a 58 para la Especialidad Medicinal denominada RINISONA / FLUTICASONA, forma farmacéutica: SPRAY CON VÁLVULA DOSIFICADORA, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.761 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-005224-11-0

DISPOSICION Nº

4311

m.b.

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

**RINISONA
FLUTICASONA**
Spray con válvula dosificadora

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada dosis contiene:

Fluticasona propionato: 50 mcg

Excipientes: glucosa anhidra 5 mg, celulosa microcristalina+15% carboximetilcelulosa sódica 1,50 mg, alcohol feniletílico 0,25 mg, cloruro de benzalconio (sol. 50%) 0,020 mg, tween 80 0,005 mg, ácido clorhídrico (c.s.p pH 6.3-6.5) 0,1 µl, agua purificada c.s.p. 100 µl.

Acción terapéutica

El propionato de fluticasona es un corticosteroide de acción tópica. El mismo posee una potente actividad antiinflamatoria, pero cuando se lo utiliza tópicamente en la mucosa nasal, presenta una biodisponibilidad promedio inferior al 2%.

Código ATC: R01AD08.

Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de la rinitis alérgica estacional, incluyendo fiebre de heno, y de la rinitis perenne.

El propionato de fluticasona acuoso nasal, está también indicado en pacientes con rinitis alérgica, para el manejo del dolor sinusal y la opresión asociada.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

El propionato de fluticasona, luego de la administración intranasal, produce muy poca o ninguna supresión del eje hipotálamo-adrenal.

Luego de una dosis intranasal de propionato de fluticasona (200 mcg/día) no se detectaron cambios en el área bajo la curva del cortisol sérico de 24 horas comparado con placebo (radio 1,01; IC 90% 0,9-1,14).

Farmacocinética

Absorción:

Luego de la administración intranasal de propionato de fluticasona, (200 mcg/día) la concentración plasmática máxima en estado estable no fue cuantificable en la mayoría de los sujetos (<0,01 ng/ml). La mayor C_{máx} observada fue 0,017 ng/ml. La absorción directa en la nariz es insignificante debido a la baja solubilidad acuosa, la mayoría de la dosis es eventualmente deglutida.

Distribución:

El propionato de fluticasona tiene un gran volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 318 l). La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente alta (91%).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Lezague
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Metabolismo:

El propionato de fluticasona es rápidamente eliminado de la circulación general principalmente por el metabolismo hepático, a un metabolito ácido carboxílico inactivo por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. El propionato de fluticasona deglutido está también sujeto a un extensivo metabolismo de primer paso. Se debe tener precaución cuando se coadministra con potentes inhibidores de CYP3A4 como el ketoconazol y ritonavir ya que existe una exposición potencialmente incrementada al propionato de fluticasona.

Eliminación:

El modo de eliminación del propionato de fluticasona administrado en forma endovenosa es lineal, por encima del rango de dosis de 250-1.000 mcg y está caracterizado por una depuración plasmática alta (Cl = 1,1 l/min). La concentración plasmática pico se reduce en aproximadamente 98% dentro de las 3 - 4 horas y sólo las concentraciones plasmáticas bajas se asociaron con la vida media terminal de 7,8 horas. El clearance renal del propionato de fluticasona es insignificante (< 0,2%) y menor del 5% como el metabolito ácido carboxílico. La principal ruta de eliminación del propionato de fluticasona y su metabolito es la excreción en la bilis.

Posología y modo de administración

Agitar antes de usar.

RINISONA debe administrarse únicamente por vía intranasal.

Adultos:

Para la profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica estacional y la rinitis perenne:

Dos aplicaciones en cada fosa nasal, una vez por día, preferentemente por la mañana. En algunos casos también es efectiva la misma dosis dividida como una aplicación en cada fosa nasal, dos veces por día.

Dosis diaria total: 200 mcg. Luego de los primeros días, los pacientes pueden reducir la dosis a 100 mcg/día: Una aplicación en cada fosa nasal una vez por día.

Ancianos:

Utilizar la dosis habitual del adulto.

Adolescentes y niños mayores de 4 años:

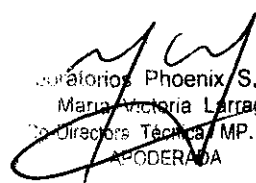
Para la profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica estacional y la rinitis perenne se recomienda una aplicación en cada fosa nasal, una vez por día preferentemente por la mañana.

En algunos casos pueden ser necesarias dos aplicaciones en cada fosa nasal, una vez por día. Una vez que se alcance el control, la dosis debería reducirse nuevamente a una aplicación en cada fosa nasal.

Para alcanzar resultados óptimos es esencial utilizar la droga en forma regular. Se recomienda explicar al paciente la ausencia de un efecto inmediato, dado que el máximo alivio no puede obtenerse hasta después, de tres a cuatro días de tratamiento.

Contraindicaciones

RINISONA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica, MP. 15571
APODERADA



Advertencias

El uso concomitante del corticoide nasal con corticoides inhalados podría incrementar el riesgo de hipercorticismo y/o supresión del eje hipotálamo-suprarrenal.

Los pacientes en tratamiento con drogas inmunosupresoras son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Precauciones

Generales: Después de la administración de fluticasona pueden ocurrir, raramente, reacciones de hipersensibilidad inmediatas o dermatitis por contacto. Raros casos de dificultades en la respiración, perforación del septo nasal, cataratas, glaucoma e incremento de la presión intraocular han sido reportados luego de la administración intranasal de corticosteroides, incluyendo propionato de fluticasona. El uso excesivo de dosis de corticosteroides puede llevar a signos o síntomas de hipercorticismo, supresión de la función HPA (hipotálamo-hipofisario-adrenal, por sus siglas en inglés) y/o reducción de la velocidad de crecimiento en niños o adolescentes. Los médicos deberían seguir de cerca el crecimiento de niños y adolescentes tomando corticosteroides, por cualquier ruta, y evaluar los beneficios de la terapia corticosteroidea contra la posibilidad de supresión del crecimiento si este mismo aparece disminuido. Aunque los efectos sistémicos son mínimos con dosis recomendadas de fluticasona el riesgo potencial aumenta con dosis mayores. Por lo tanto, dosis superiores a las recomendadas deberían evitarse. Cuando son usadas dosis más altas que las recomendadas, efectos corticosteroides sistémicos tales como hipercorticismo y supresión adrenal pueden aparecer. Si tales cambios ocurren, la dosificación de fluticasona debería discontinuarse lentamente y ser consistente con los procedimientos aceptados para la interrupción de la terapia corticosteroide oral.

En estudios clínicos con propionato de fluticasona administrada en forma intranasal, el desarrollo de infecciones localizadas de la nariz y faringe con *Candida albicans* ha ocurrido muy raramente.

Cuando tal infección se desarrolla, se requiere tratamiento con terapia local apropiada e interrupción del tratamiento con fluticasona. Pacientes usando fluticasona por más de varios meses deberían ser examinados periódicamente para evidenciar infección por *Candida albicans* u otros signos de efectos adversos en la mucosa nasal.

Fluticasona debería ser usado con precaución, en pacientes con infección tuberculosa activa o quiescente; infecciones virales sistémicas, sistémicas fúngicas o bacterianas, parasitarias o herpes ocular simplex.

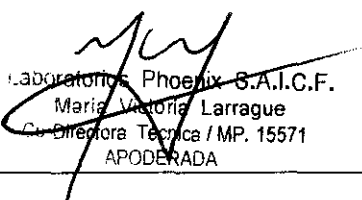
Debido al efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre heridas curadas, pacientes que han experimentado recientes úlceras del septo nasal, cirugía nasal, o trauma nasal no deberían usar un corticoide nasal hasta que la curación haya ocurrido.

Infección local: Las infecciones de las vías nasales deben tratarse adecuadamente, pero no constituyen una contraindicación específica al tratamiento con fluticasona.

El beneficio pleno con la droga no se alcanzará hasta después de varios días de administración.

Deberá tenerse especial cuidado al transferir a los pacientes del tratamiento con corticoides sistémicos al tratamiento con fluticasona en los casos en que se sospeche una alteración de la función adrenal.

Aunque fluticasona controla la rinitis alérgica estacional en la mayoría de los pacientes, una exposición anormalmente alta a los alérgenos estivales puede requerir, en ciertos casos, un tratamiento adicional.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Durante el uso post-comercialización, se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante del propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. (Ver *Interacciones medicamentosas*)

Interacciones medicamentosas

En circunstancias normales, luego de la administración intranasal, se alcanzan concentraciones muy bajas de propionato de fluticasona, debido al mayoritario metabolismo de primer paso y a la alta depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Debido a esto, es poco probable que se produzcan interacciones con significancia clínica mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio de interacción de la droga en sujetos sanos ha mostrado que el ritonavir (altamente potente inhibidor del citocromo P450 3A4) puede incrementar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona, resultando en una marcada reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Durante el uso post-comercialización, se han reportado interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona de forma intranasal o inhalada y ritonavir, resultando en efectos corticosteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Debido a lo anteriormente mencionado, debe evitarse el uso concomitante del propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el potencial beneficio para el paciente sea mayor que el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos.

Estudios han demostrado que otros inhibidores del citocromo P450 3A4 producen de manera insignificante (eritromicina) y leve (ketoconazol) incrementos en la exposición sistémica al propionato de fluticasona sin reducciones notables en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, es aconsejable tener precaución cuando se administra conjuntamente inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (ej. ketoconazol), debido al posible incremento de la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Embarazo

Existe evidencia inadecuada de seguridad en embarazo en humanos. En los estudios de reproducción en animales, eventos adversos típicos de los corticosteroides potentes se observaron solamente a altos niveles de exposición sistémica; la aplicación intranasal directa asegura una mínima exposición sistémica.

Como ocurre con cualquier otra droga, su administración sólo debe ser considerada si se espera que el beneficio para la madre sea mayor que cualquier riesgo posible para el feto.

Lactancia

No se ha estudiado si fluticasona se excreta en la leche materna. Al obtenerse niveles plasmáticos medibles de propionato de fluticasona luego de su administración subcutánea en pruebas de laboratorio, se detectó su presencia en la leche de ratas en período de lactancia. Por otro lado, en pacientes que reciben propionato de fluticasona por vía intranasal, a dosis recomendadas, los niveles en plasma son probablemente bajos.

Reacciones adversas

Trastornos del Sistema Inmune:

Muy raramente (<1/10.000): Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis/reacciones anafilácticas, broncoespasmo, rash cutáneo, edema facial o de la lengua.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Trastornos del Sistema Nervioso:

Comunes ($\geq 1/100$, $<1/10$): Cefalea, alteración del sentido del gusto, alteración del sentido del olfato. Al igual que otros atomizadores nasales, se han reportado alteraciones del sentido del gusto y del olfato.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:

Muy comunes ($\geq 1/10$): Epistaxis.

Comunes ($\geq 1/100$, $<1/10$): Sequedad nasal, irritación nasal, sequedad e irritación de la garganta.

Muy raramente ($<1/10.000$): Perforación del septo nasal.

Al igual que otros atomizadores nasales, se han reportado sequedad e irritación de la nariz y garganta y epistaxis.

También se ha reportado luego del uso de corticosteroides intranasales, perforación del septo nasal.

Durante la comercialización de propionato de fluticasona se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso postcomercialización del propionato de fluticasona en la práctica clínica. Debido a que éstos han sido reportados voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no se puede estimar su frecuencia. Estos eventos han sido seleccionados para su inclusión debido a la seriedad, frecuencia de reporte, o conexión causal con el propionato de fluticasona o la combinación de estos factores.

Trastornos Oculares: Glaucoma, aumento de la presión intraocular, cataratas.

Sobredosificación

No existen datos disponibles sobre los efectos de la sobredosis aguda o crónica con fluticasona. La administración intranasal de 2 mg dos veces por día durante 7 días, a voluntarios sanos, no tuvo efectos sobre la función del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

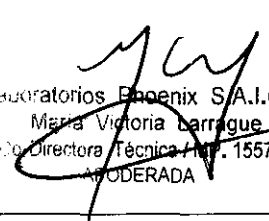
Conservación

Conservar a temperaturas no mayores de 30°C. Mantener en lugar fresco y al abrigo de la luz.

Presentación

Envases con 50, 60, 100 y 120 dosis

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Barragán
Directora Técnica
Tel. 15571
AUTORIZADA



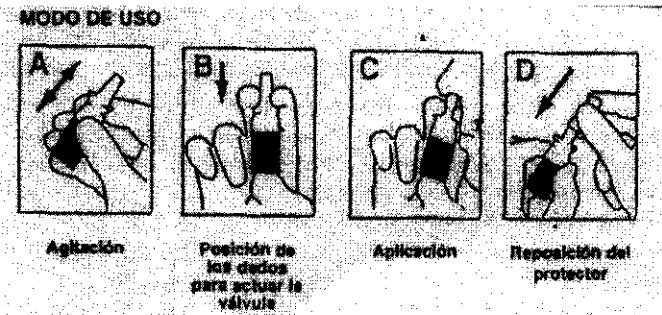
46

Forma de uso

Al utilizar por primera vez el envase, hacer actuar dos ó tres veces la válvula para completar su llenado y obtener la dosis completa.

1. Sonarse la nariz delicadamente.
2. Agitar el envase enérgicamente y quitar la tapa protectora.
3. Comenzar a inspirar aire lentamente y apenas iniciada la inspiración comprimir con energía la válvula del spray nasal. Completar la inspiración profunda para que el aire transporte totalmente el medicamento.
4. Respirar normalmente tres o cuatro veces y luego de acuerdo a la dosis aplicar en el mismo lado o bien en la otra fosa nasal.
5. Dos veces por semana retirar la válvula y lavarla bajo un chorro de agua caliente, dejar secar y reponer en su lugar.

CUMPLIENDO ESTAS INSTRUCCIONES, SE APROVECHAN COMPLETAMENTE LAS CUALIDADES TERAPÉUTICAS DEL PRODUCTO.



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.761.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión:/...../.....

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Ana María Victoria Larrague
Ph-Directora Técnica MP. 15571
ABOQUERADA