



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1802

BUENOS AIRES, 26 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002072-13-1 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. representante en el país de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y cambio de período de vida útil para el producto FLIXONASE / PROPIONATO DE FLUTICASONA, forma farmacéutica y concentración: GOTAS NASALES 400 µg/0,4 ml, autorizado por el Certificado N° 42.319.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N°: 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control, sobre autorización automática para cambio de período de vida útil.

Que a fojas 104 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1802

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 3 a 20, desglosando de fojas 3 a 8, para la Especialidad Medicinal denominada FLIXONASE / PROPIONATO DE FLUTICASONA, forma farmacéutica y concentración: GOTAS NASALES 400 µg/0,4 ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en el país de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, anulando los anteriores; siendo su período de vida útil: Tras el retiro de la tira de aluminio: 28 días.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.319 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1802

Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido,
Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002072-13-1

DISPOSICIÓN N° 1802

nc

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

1802



Proyecto de prospecto

FLIXONASE®
PROPIONATO DE FLUTICASONA 400 µg
 Gotas Nasales

Venta bajo receta

Industria Australiana

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis contiene:	
Propionato de fluticasona (micronizado)	400 µg
Polisorbato 20	32 µg
Laurato de sorbitano	3,6 µg
Fosfato dihidrógeno sódico, dihidrato	3,76 mg
Fosfato sódico dibásico, anhidro	700 µg
Cloruro sódico	1,92 mg
Agua para inyecciones	hasta 0,4 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Preparados de uso nasal. Corticosteroides. Código ATC: R01AD08

INDICACIONES:Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Flixonase® gotas nasales está indicado para el tratamiento regular de pólipos nasales y síntomas asociados a la obstrucción nasal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**Propiedades farmacodinámicas**

El propionato de fluticasona tiene una potente actividad antiinflamatoria cuando se usa tópicamente sobre la mucosa nasal.

El propionato de fluticasona causa escasa o ninguna supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal tras su administración nasal.

Propiedades farmacocinéticas

Tras las dosis recomendadas de propionato de fluticasona administrado por vía nasal, los niveles plasmáticos son bajos. La biodisponibilidad sistémica de la formulación en gotas nasales es extremadamente baja (valor medio 0,06%).

La farmacocinética del propionato de fluticasona, tras la administración por vía intravenosa, es proporcional a la dosis, y puede describirse según un modelo triexponencial.

La biodisponibilidad absoluta por vía oral es insignificante (<1%), debido a una combinación de absorción incompleta desde el tracto gastrointestinal y a un importante metabolismo de primer paso.

El propionato de fluticasona se distribuye ampliamente en el organismo (el volumen de distribución en el estado de equilibrio es de aproximadamente 300 litros). La unión a proteínas plasmáticas es del 91%.

Tras la administración intravenosa, el propionato de fluticasona presenta un clearance muy elevado (Cl estimado 1,1 litros/min) lo cual es indicativo de una amplia extracción hepática. Se metaboliza ampliamente por la enzima CYP3A4, formándose un derivado carboxílico inactivo.

Las concentraciones plasmáticas máximas se reducen en aproximadamente un 98% a las 3-4 horas y solamente las concentraciones plasmáticas bajas están asociadas a la semivida terminal la cual es de aproximadamente 8 horas.

Tras la administración por vía oral de propionato de fluticasona, el 87-100% de la dosis se excreta en heces como compuesto original o en forma de metabolitos.

Carcinogénesis, mutagénesisEn estudios de toxicología a dosis repetidas, de toxicología en la reproducción y de teratogenicidad sólo han aparecido los efectos característicos de los corticosteroides potentes a dosis superiores a las recomendadas para el uso terapéutico. El propionato de fluticasona carece de efecto mutagénico *in vitro* o *in vivo*, de potencial oncogénico en roedores y no causa irritación ni sensibilidad en animales.**POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

Adultos:

Instilar el contenido de un envase (400 microgramos) una o dos veces al día. La dosis debe dividirse entre los orificios nasales afectados.

Después de agitar y abrir un envase, el paciente debe adoptar una de las posiciones que figuran en las Instrucciones de uso. La dosis debe dividirse entre los orificios nasales ya sea contando aproximadamente 6 gotas en cada orificio nasal o bien sujetando el envase por sus zonas cóncavas y apretando una vez en cada orificio nasal (con una compresión se libera aproximadamente la mitad de la dosis).

Las instrucciones de uso completas figuran en el final del prospecto.

Ancianos: Debe usarse la dosis normal para adultos.

Niños: No se dispone actualmente de datos suficientes para recomendar el uso de propionato de fluticasona para el tratamiento de pólipos nasales en niños menores de 16 años.

La dosis debe ser ajustada a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de la enfermedad.

Para alcanzar un beneficio terapéutico completo es esencial que se utilice con regularidad. Se deberá explicar al paciente la ausencia de un efecto inmediato, dado que el alivio máximo puede no alcanzarse hasta después de varias semanas de tratamiento. No obstante, si no se observa una mejoría de los síntomas al cabo de cuatro a seis semanas, se deben considerar tratamientos alternativos.

CONTRAINDICACIONES:

Flixonase[®] gotas nasales está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Infección local: Las infecciones de las vías nasales deben tratarse adecuadamente, pero no constituyen una contraindicación específica al tratamiento con Flixonase[®] gotas nasales.

Raramente aparece poliposis unilateral, lo que podría indicar la existencia de otras alteraciones. El diagnóstico debe ser confirmado por un especialista.

La existencia de pólipos nasales requiere una evaluación médica regular con el fin de controlar la gravedad de la alteración.

Debe evitarse el contacto con los ojos y con heridas abiertas.

Debe tenerse cuidado cuando se retira a los pacientes el tratamiento esteroideo sistémico y se comienza el tratamiento con Flixonase[®] gotas nasales, especialmente si hay alguna razón para suponer que su función suprarrenal está alterada.

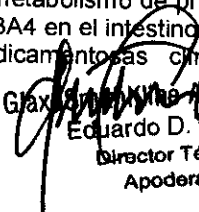
Pueden aparecer efectos sistémicos debidos al uso de corticosteroides nasales, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral y puede variar en función del paciente y entre las diferentes preparaciones de corticosteroides (ver **Propiedades farmacocinéticas**). Los potenciales efectos sistémicos pueden incluir Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente en niños).

Es posible que el tratamiento a largo plazo con dosis de corticosteroides nasales más elevadas que las recomendadas pudiera originar una supresión suprarrenal clínicamente significativa. Si se sabe con certeza que se están utilizando dosis más elevadas que las recomendadas, debe considerarse la necesidad de administrar corticosteroides sistémicos adicionales en periodos de estrés o en caso de cirugía electiva.

Ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (ver **Interacciones**).

Interacciones:

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la administración intranasal, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto clearance sistémico producido por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona.

En un estudio de interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona por vía nasal en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) dos veces al día puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se han reportado casos de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Debería evitarse el uso concomitante, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo glucocorticoides.

Otros inhibidores del citocromo P450 3A4 producen un aumento inapreciable (eritromicina) y mínimo (ketoconazol) de la exposición sistémica a propionato de fluticasona sin reducciones significativas de los niveles de cortisol plasmático. Se recomienda tener precaución cuando se administran conjuntamente inhibidores del citocromo P450 3A4, especialmente en tratamientos a largo plazo y en el caso de inhibidores potentes, ya que hay un riesgo potencial de que aumente la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Flixonase® gotas nasales durante el embarazo y la lactancia requiere que los beneficios sean sopesados frente a los posibles riesgos asociados al producto o a cualquier otro tratamiento alternativo.

Embarazo: No hay evidencia adecuada sobre la seguridad en el embarazo en humanos. En estudios de reproducción animal, las reacciones adversas características de los corticosteroides potentes sólo se observan cuando los niveles de exposición sistémica son elevados; la administración directa por vía nasal asegura una exposición sistémica mínima.

Lactancia: No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en leche materna humana. Tras la administración por vía subcutánea a ratas de laboratorio en periodo de lactancia, se detectó propionato de fluticasona en la leche materna; sin embargo, los niveles plasmáticos en pacientes tras la aplicación nasal de las dosis recomendadas de propionato de fluticasona son bajos.

REACIONES ADVERSAS:

A continuación se indican los eventos adversos ordenados según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Al asignar las frecuencias de los eventos adversos, no se tuvieron en cuenta los porcentajes basales en los grupos placebo de los ensayos clínicos, ya que estos porcentajes fueron, generalmente, comparables o bien superiores a los del grupo que recibió el tratamiento con el principio activo. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

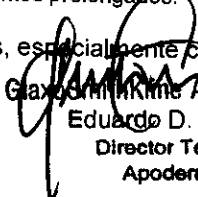
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Muy raros ($< 1/10.000$)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilaxia, broncoespasmo, erupción, edema en la cara y la boca
Trastornos oculares			***Glaucoma, aumento de la presión intraocular, cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	*Sequedad nasal, irritación nasal, sequedad de garganta, irritación de garganta	**Perforación del tabique nasal

* Como sucede con otros productos de administración por vía nasal, se puede producir sequedad e irritación de nariz y garganta y epistaxis.

** También ha habido casos de perforación del tabique nasal tras el uso de corticosteroides por vía nasal.

*** Estos eventos se han identificado en informes espontáneos después de tratamientos prolongados.

Pueden aparecer efectos sistémicos con el uso de corticosteroides nasales, especialmente cuando se prescriben a dosis elevadas durante largos periodos de tiempo


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

Como ocurre con otros productos nasales, se han comunicado sequedad e irritación de nariz garganta, sabor y olor desagradables, y epistaxis.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash cutáneo, edema de rostro o lengua y reacciones anafilácticas. También hubo raros informes de broncoespasmo.

Se han informado muy raros casos de perforación del septo nasal con la administración de corticoides por vía intranasal.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinarias

No es probable que el propionato de fluticasona produzca algún efecto.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de datos de pacientes sobre los efectos de sobredosis aguda o crónica con Flixonase® gotas nasales.

En voluntarios sanos, la administración por vía nasal de 2 miligramos de propionato de fluticasona dos veces al día, durante siete días, no tuvo efecto alguno sobre la función del eje hipotálamo-hipofisariosuprarrenal (HHA). La administración de dosis mayores que las recomendadas durante un periodo prolongado de tiempo puede conducir a una supresión temporal de la función suprarrenal. En estos pacientes, deberá continuarse el tratamiento con una dosis de propionato de fluticasona suficiente para controlar los síntomas; la función suprarrenal se recuperará en unos días y puede comprobarse por determinación del nivel plasmático de cortisol.

No existen datos disponibles sobre los efectos de la sobredosis aguda o crónica con Flixonase® gotas nasales. 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. La administración de dosis mayores que las recomendadas por largo períodos de tiempo pueden llevar a la supresión temporal de la función adrenal.

En estos pacientes, el tratamiento con propionato de fluticasona debe continuarse a dosis suficientes como para controlar los síntomas; la función adrenal se recobrará en pocos días y puede verificarse por medición del cortisol plasmático.

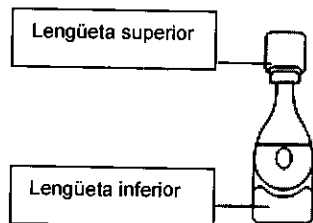
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

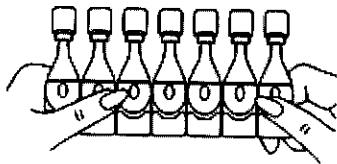
INSTRUCCIONES DE USO

Aspecto de los envases de plástico



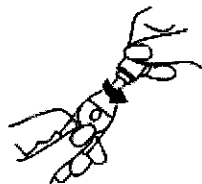
Uso de Flixonase® gotas nasales

- 1-Abrir el envase de aluminio tirando de un lado. No abra el envase hasta que no necesite las gotas.
- 2-Sacar la tira de unidades de plástico del envase de aluminio y separar una unidad.



- 3-Devolver las unidades restantes al envase de aluminio y guardar en el estuche.
- 4-Sacudir y agitar la unidad de plástico retirada varias veces. El contenido de la unidad debe estar bien mezclado antes de usar.
- 5-Después agitar hacia abajo para asegurar que no quede líquido en el cuello de la unidad.
- 6-Sujetar la lengüeta inferior de la unidad firmemente. Girar y quitar la lengüeta superior para abrirla.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



Cómo ponerse las gotas

- 1- Antes de ponerse las gotas, debe elegir una de las posiciones que se muestran en estos dibujos.
- 2- Aunque pueden no ser fáciles, las posiciones asegurarán que las gotas lleguen al lugar necesario. Suéñese suavemente la nariz para limpiar los orificios nasales. Mientras está de pie, inclínese hacia delante.



- 3-Si no puede hacer esto, arrodílese e inclínese hacia delante.



- 4-Inserte la unidad abierta dentro de un orificio nasal y apriete suavemente.
- 5-Siga apretando hasta que los lados de la unidad se toquen. Esto significará que aproximadamente la mitad de la dosis se ha administrado (aproximadamente 6 gotas).
- 6-Repita este paso para usar el contenido restante en el otro orificio.
- 7-Mantenga la cabeza hacia abajo durante al menos un minuto después de ponerse las gotas.

Si estas posiciones le resultan complicadas puede tumbarse en la cama con la cabeza inclinada sobre el borde. Una vez se haya administrado las gotas, descanse con la cabeza de lado en la cama durante al menos un minuto.



Recuerde:

Se puede formar condensación dentro del paquete de aluminio mientras se almacena, pero no es causa de preocupación.

Un envase de gotas nasales es suficiente para ambos orificios nasales.

Utilice todos los envases de una tira antes de abrir una tira nueva.

Presentación: Flixotide® gotas nasales se presenta en tiras de aluminio con 7 envases de polietileno, cada uno de los cuales contiene una única dosis (400µg) del medicamento. Se presenta en una tira de 7 envases o en 4 tiras de 7 envases.

Conservación:

A una temperatura inferior a los 30°C. No congelar. Proteger de la luz. Guardar en posición vertical. Tras el retiro de la tira de aluminio: 28 días

Elaborado por: Glaxo Wellcome Australia Ltd. Boronia, Victoria, Australia

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

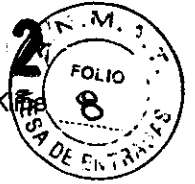
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.319

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

5

1802



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

Fecha de última actualización:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado