



"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.7.

DISPOSICIÓN N° **7 4 4 2**

BUENOS AIRES, 02 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013615-11-0 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. en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FLIXONASE / PROPIONATO DE FLUTICASONA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ACUOSA NASAL 0,05 mg/100 mg, 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 a fojas 76 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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



DISPOSICIÓN N° **7442**

"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.*

Por ello:

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

DISPONE:

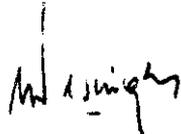
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 10 a 30, desglosando de fojas 10 a 16, para la Especialidad Medicinal denominada FLIXONASE / PROPIONATO DE FLUTICASONA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ACUOSA NASAL 0,05 mg/100 mg, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, anulando los anteriores.

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; 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 N° 1-0047-0000-013615-11-0

DISPOSICIÓN N° **7442**


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



FLIXONASE®
PROPIONATO DE FLUTICASONA 50 mcg
 Suspensión acuosa nasal

Agitar antes de usar

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina/ Española

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada 100 mg contiene:

Propionato de fluticasona (micronizado) 0,050 mg; Dextrosa anhidra 5,000 mg; Celulosa microcristalina-carboximetilcelulosa sódica 1,500 mg; Alcohol feniletílico 0,250 mg; Cloruro de benzalconio 0,020 mg; Polisorbato 80 0,005 mg; Ácido clorhídrico diluido 10% P/P c.s.p. pH 6,3-6,5; Agua purificada c.s.p. 100,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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.

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:

Propiedades Farmacodinámicas:

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 (ratio 1,01; IC 90% 0,9-1,14).

Propiedades Farmacocinéticas:

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:

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%).

Metabolismo:

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. 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 ketoconazol y ritonavir ya que existe una exposición potencialmente incrementada al propionato de fluticasona.

Eliminación:

El modo de eliminación de 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 forma proporcional a la dosis.

S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALOA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15475

98% dentro de las 3 a 4 horas y sólo las concentraciones plasmáticas bajas se asociaron con la vida media terminal de 7,8 hs. 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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.

FLIXONASE® Suspensión acuosa nasal 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. La dosis máxima diaria no debe exceder de cuatro aplicaciones en cada fosa nasal.

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. La dosis máxima diaria no debe exceder de dos aplicaciones en cada fosa nasal.

CONTRAINDICACIONES:

FLIXONASE® Suspensión acuosa nasal está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS:

El uso concomitante del corticoide nasal con corticoides inhalados podría incrementar el riesgo de hipercorticismismo 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:

Efectos sistémicos:

Se han reportado efectos sistémicos con corticoides nasales, particularmente a dosis altas prescritas por períodos prolongados. Estos efectos ocurren con menor probabilidad en comparación con corticoides orales y pueden variar entre individuos y entre diferentes preparaciones con corticoides.

Generales: Después de la administración de **FLIXONASE®** Suspensión acuosa nasal 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 hipercorticismismo, supresión de la función HPA 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 **FLIXONASE®** Suspensión acuosa nasal 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 **FLIXONASE**[®] Suspensión acuosa nasal 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 **FLIXONASE**[®] Suspensión acuosa nasal. Pacientes usando **FLIXONASE**[®] 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.

FLIXONASE[®] Suspensión acuosa nasal 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 **FLIXONASE**[®] Suspensión acuosa nasal.

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 propionato de fluticasona intranasal, particularmente en los casos en que se sospeche una alteración de la función adrenal.

Aunque **FLIXONASE**[®] Suspensión acuosa nasal 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.

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**)

Interacciones:

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 propionato de fluticasona.

Un estudio de interacción de la droga en sujetos sanos ha mostrado que 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 corticosteroideos 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 **FLIXONASE**® Suspensión acuosa nasal 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:

Las reacciones adversas se detallan abajo clasificadas por sistemas, órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1/10$), Comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y Muy raramente ($< 1/10.000$) incluyendo reportes aislados. Los eventos muy comunes, comunes y poco comunes fueron generalmente determinados por estudios clínicos. Los eventos raramente y muy raramente fueron generalmente determinados de datos espontáneos. En la asignación de frecuencias de reacciones adversas, no se tuvo en cuenta la incidencia en los grupos placebo, dado que estas incidencias fueron generalmente comparables a aquellas en el grupo de tratamiento activo.

Trastornos del Sistema Inmune:

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

Trastornos del Sistema Nervioso:

Comunes: 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: Epistaxis.

Comunes: Sequedad nasal, irritación nasal, sequedad e irritación de la garganta.

Muy raramente: 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.

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso postcomercialización de 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 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 **FLIXONASE**® Suspensión acuosa nasal. 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

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.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONSERVACIÓN:

A una temperatura inferior a los 30°C.

INSTRUCCIONES DE USO/MANEJO

El aplicador tiene una tapa que protege la boquilla y la conserva limpia. Recuerde quitarla antes de utilizar el dispositivo. Un nuevo aplicador (o uno que no ha sido utilizado por algunos días), puede no funcionar la primera vez, por lo tanto usted necesita preparar el aplicador nasal siguiendo las instrucciones de "Preparación del aplicador nasal".

Preparación del aplicador nasal

Usted debe preparar el aplicador nasal:

- Antes de usarlo por primera vez.
- Si usted no lo ha usado por algunos días.
- Si usted lo ha limpiado siguiendo las instrucciones de "Limpieza del aplicador nasal".

La preparación del aplicador nasal le ayuda a asegurarse de recibir la dosis completa del medicamento. Siga estos pasos:

- Agite el aplicador nasal y retire la tapa protectora apretando suavemente los lados con relieve con el dedo índice y el pulgar y tirando de ella hacia afuera. No la desenrosque. (Figura 1)
- Sostenga el aplicador nasal hacia arriba y apunte la boquilla lejos de usted.
- Coloque su dedo índice y mayor en el cuello a ambos lados de la boquilla y coloque el dedo pulgar debajo de la botella. (Figura 2)
- Mantenga su dedo pulgar y presione hacia abajo firmemente en el cuello con sus dedos para liberar un rocío fino en el aire. (Figura 2)
- Ahora el aplicador nasal está listo para su uso.
- Si cree que la boquilla puede estar tapada, no use un alfiler ni un objeto filoso para limpiarla.
- Trate de limpiarlo siguiendo las instrucciones de "Limpieza del aplicador nasal".



Figura 1



Figura 2

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

Uso del aplicador nasal

1. Agite el aplicador nasal y quite la tapa protectora.
2. Limpie su nariz para liberar sus fosas nasales.
3. Cierre una fosa nasal con su dedo y cuidadosamente coloque la boquilla en la otra fosa nasal. Incline su cabeza hacia adelante un poco y sostenga el aplicador nasal hacia arriba. (Figura 3a y 3b)
4. Mientras inspira por la nariz, presione hacia abajo firmemente en el cuello con los dedos. (Figura 3a y 3b)
5. Espire por la boca.
6. Repita los pasos 3 a 4 para su otra fosa nasal.
7. Luego de usar su aplicador, limpie la boquilla cuidadosamente con paño limpio o un pañuelo.
8. Coloque la tapa protectora. (Figura 4)

**Figura 3a****Figura 3b****Figura 4**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

Limpieza del aplicador nasal

Usted debe limpiar su aplicador nasal al menos una vez por semana para impedir que la boquilla se tape. Siga estos pasos:

- Quite la tapa protectora.
- Quite la boquilla tirando hacia arriba en el cuello. (Figura 5)
- Remoje la boquilla y la tapa protectora en agua caliente por unos minutos.
- Luego enjuague bajo la canilla.
- Sacuda el exceso de agua y déjelos secar en un lugar cálido.
- Coloque la boquilla en el aplicador nasal.
- Prepare el aplicador nasal siguiendo las instrucciones de "Preparación del aplicador nasal" de modo que se encuentre listo para su uso.

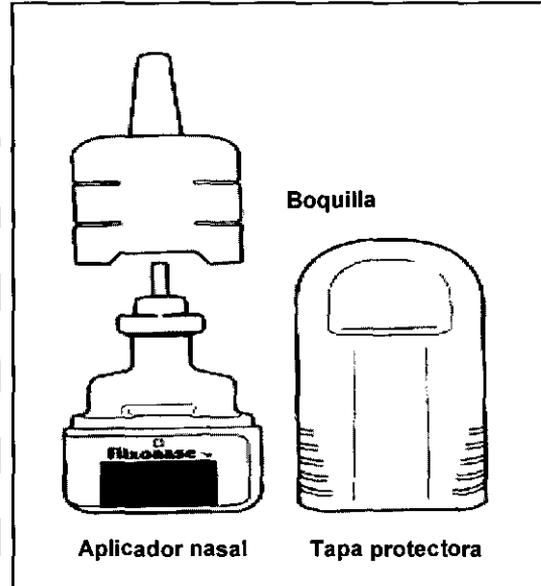


Figura 5

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 60 y 120 dosis.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, España.

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

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

VGDS23 - IPI03 / VGDS24-IPI04

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478