



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° -10352

BUENOS AIRES, 15 SEP 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007294-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CÓNSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en la Argentina de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FLIXOTIDE NEBULES / PROPIONATO DE FLUTICASONA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZACIÓN, 0,5 mg / 2 ml - 2 mg / 2 ml, autorizado por el Certificado N° 43.553.

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, Circular N° 004/13.

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP
C
H
A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 10352

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos fojas 22 a 29, fojas 36 a 43 y fojas 50 a 57, desglosándose fojas 22 a 29; e información para el paciente fojas 30 a 35, fojas 44 a 49 y fojas 58 a 63; desglosándose fojas 58 a 63, para la Especialidad Medicinal denominada FLIXOTIDE NEBULES / PROPIONATO DE FLUTICASONA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZACIÓN, 0,5 mg / 2 ml - 2 mg / 2 ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en la Argentina de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.553 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 10352

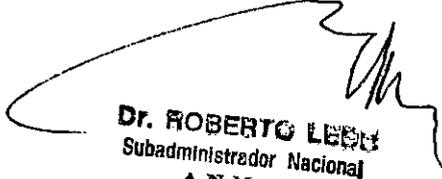
ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007294-16-4

DISPOSICIÓN N°

mel

- 10352


Dr. ROBERTO LEESE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

- 10352



PROYECTO DE PROSPECTO

Flixotide® Nebules 0,5 mg/ 2 ml
Propionato de fluticasona 0,5 mg/ 2 ml

Flixotide® Nebules 2 mg/ 2 ml
Propionato de fluticasona 2 mg/ 2 ml

05 SEP 2016

Suspensión para inhalación por nebulización

VENTA BAJO RECETA

Industria Australiana

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

	0,5 mg/2 ml	2 mg/2 ml
Propionato de fluticasona (micronizado)	0,5 mg	2,00 mg
Polisorbato 20	0,14 mg	0,16 mg
Monolaurato de sorbitano	0,018 mg	0,020 mg
Fosfato monosódico dihidrato (fosfato sódico ácido)	18,80 mg	18,80 mg
Fosfato sódico dibásico anhidro	3,50 mg	3,50 mg
Cloruro sódico	9,60 mg	9,60 mg
Agua para inyecciones	c.s.p. 2,00 ml	c.s.p. 2,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Glucocorticoide inhalatorio para enfermedades obstructivas aéreas (Código ATC: R03BA05).

INDICACIONES

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

- Para el manejo profiláctico del asma crónico severo en pacientes que requieren terapia con altas dosis de corticosteroides inhalados u orales. Al introducir propionato de fluticasona inhalado muchos pacientes actualmente tratados con corticosteroides orales pueden ser capaces de reducir significativamente o eliminar, la dosis oral.

Niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad:

- Tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma. La dosificación posterior de mantenimiento puede realizarse en forma más cómoda utilizando un inhalador presurizado de dosis medida o formulación en polvo.

Flixotide® Nebules 2 mg/ 2 ml no está autorizado para ser usado en niños menores de 16 años y, por lo tanto, no debe utilizarse en dicha población de pacientes. Los datos clínicos actuales no permiten realizar recomendaciones de dosificación apropiadas para esta población de pacientes. El propionato de fluticasona administrado por inhalación tiene una acción glucocorticoide antiinflamatoria potente dentro de los pulmones. Reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma en pacientes tratados previamente con broncodilatadores solos o con otra terapia profiláctica. Los episodios sintomáticos relativamente breves generalmente pueden aliviarse con el uso de broncodilatadores de acción rápida, pero las exacerbaciones de mayor duración requieren, además, el uso de la terapia con corticosteroides tan pronto como sea posible para controlar la inflamación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El propionato de fluticasona administrado por inhalación a las dosis recomendadas tiene una acción glucocorticoide antiinflamatoria potente dentro de los pulmones, lo que resulta en reducción de los síntomas y las exacerbaciones de asma.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la inhalación, la disponibilidad sistémica del propionato de fluticasona inhalado en voluntarios sanos se estima en 8% en comparación con un máximo de 26% recibido de la presentación del inhalador de dosis medida. La absorción sistémica tiene lugar principalmente a través de los pulmones, siendo inicialmente rápida y posteriormente prolongada. El resto de la dosis puede

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18461
ASOCIADA

-10352



tragarse. La biodisponibilidad oral absoluta es insignificante (<1%) debido a una combinación de absorción incompleta desde el tracto gastrointestinal y un amplio metabolismo de primer paso. El 87-100% de una dosis oral se excreta en las heces, hasta el 75% como compuesto original. También hay un metabolito principal no activo. Después de una dosis intravenosa, el propionato de fluticasona se distribuye ampliamente en el organismo. La tasa de depuración muy alta indica eliminación hepática extensa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se debe informar a los pacientes sobre la naturaleza de la terapia profiláctica con propionato de fluticasona inhalado y se les debe indicar que lo tomen regularmente, incluso cuando estén asintomáticos.

Si los pacientes notan que el alivio con el tratamiento broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz o que necesitan más inhalaciones de lo habitual, deben solicitar atención médica.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de propionato de fluticasona nebulizado que sea apropiada para la severidad de su enfermedad. La dosis puede aumentarse hasta que se logre el control o reducirse a la dosis mínima eficaz de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Flixotide® Nebules 0,5 mg/2 ml – Flixotide® Nebules 2 mg/2ml: 500-2000 microgramos dos veces por día

Los médicos deben ser conscientes de que el propionato de fluticasona es tan eficaz como otros esteroides inhalados aproximadamente a la mitad de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, una dosis de 100 mcg de propionato de fluticasona es aproximadamente equivalente a una dosis de 200 mcg de dipropionato de beclometasona (con CFC) o budesonide.

Los médicos deben ser conscientes de los riesgos de efectos sistémicos cuando se utilizan dosis altas de corticosteroides (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de propionato de fluticasona inhalado que sea adecuada para la gravedad de su enfermedad.

La dosis puede disminuirse hasta la dosis más baja a la cual se mantenga el control efectivo del asma.

Niños de 4 a 16 años

Flixotide® Nebules 0,5 mg/2 ml: 1000 microgramos dos veces al día.

Flixotide® Nebules 2 mg/2 ml no está autorizado para su uso en niños menores de 16 años y por lo tanto no debe utilizarse en esta población de pacientes. Los datos clínicos actuales no permiten realizar recomendaciones de dosificación adecuadas en esta población de pacientes.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal.

Flixotide® Nebules es para utilizar sólo por inhalación. Se debe administrar como un aerosol producido por un nebulizador de chorro, como lo indique el un médico. Como la administración de fármacos desde nebulizadores es variable, deben seguirse las instrucciones del fabricante para el uso del nebulizador.

En general no se recomienda el uso de **Flixotide® Nebules** con nebulizadores ultrasónicos.

Flixotide® Nebules no debe inyectarse o administrarse por vía oral.

Los pacientes deben ser informados de la naturaleza profiláctica del tratamiento con propionato de fluticasona inhalado y que éste debe tomarse regularmente.

Es aconsejable administrar **Flixotide® Nebules** a través de una boquilla para evitar la posibilidad de cambios atróficos en la piel facial, que pueden ocurrir con el uso prolongado de una máscara facial. Cuando se utiliza una máscara facial, la piel expuesta debe protegerse utilizando una crema protectora, o se debe lavar la cara muy bien después del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El control del asma debe seguir un programa paso a paso y se debe monitorear clínicamente la respuesta del paciente mediante pruebas de la función pulmonar.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1846
A. TERESA

Flixotide® Nebules no está diseñado para aliviar los síntomas agudos, para los cuales se requiere un broncodilatador inhalado de acción corta. Los pacientes deben ser advertidos de tener disponible dicha medicación de rescate. **Flixotide® Nebules** está destinado para el tratamiento profiláctico diario regular.

Flixotide® Nebules no es un sustituto de los corticosteroides inyectables u orales en caso de emergencia (por ejemplo: asma potencialmente mortal).

El asma grave requiere evaluación médica regular, incluyendo pruebas de la función pulmonar, dado que los pacientes se encuentran en riesgo de ataques severos e incluso de muerte. El uso creciente de agonistas β_2 inhalados de acción corta para aliviar los síntomas indica deterioro del control del asma. Si los pacientes encuentran que el tratamiento broncodilatador de alivio de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesitan más inhalaciones de lo habitual, debe procurarse atención médica. En esta situación los pacientes deben reevaluarse y debe considerarse la necesidad de aumentar la terapia antiinflamatoria (por ejemplo, dosis más altas de corticosteroides inhalados o un curso de corticosteroides orales). Las exacerbaciones graves del asma deben tratarse de la manera habitual.

Se han notificado casos muy raros de aumentos en los niveles de glucosa en sangre, en pacientes con o sin antecedentes de diabetes mellitus (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Esto debe considerarse en particular cuando se prescribe a los pacientes con antecedente de diabetes mellitus.

Al igual que con otras terapias inhalatorias, puede presentarse broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Se debe interrumpir **Flixotide® Nebules** inmediatamente, evaluar al paciente, y si es necesario instituir terapia alternativa.

Pueden producirse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente a dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables que con esteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y más raramente, una variedad de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente en niños). Por lo tanto es importante que se revise periódicamente la dosis de corticosteroide inhalado y se reduzca a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños de <16 años de edad que toman dosis de fluticasona superiores a las autorizadas (habitualmente ≥ 1000 mcg/día) pueden tener un riesgo particular. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosificación. Los síntomas que aparecen habitualmente son vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante periodos de estrés o cirugía electiva debe considerarse la cobertura adicional con corticosteroides sistémicos.

Se recomienda que se controle periódicamente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si el crecimiento es más lento, la terapia debe revisarse con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroide inhalado, si es posible a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma. Además, se debe considerar la posibilidad de remitir al paciente a un especialista respiratorio pediátrico.

Algunos individuos pueden ser más susceptibles a los efectos del corticosteroide inhalado que la mayoría de los pacientes.

Los beneficios de propionato de fluticasona inhalado deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales. Sin embargo, los pacientes transferidos de esteroides orales, siguen corriendo el riesgo de alteración de la reserva suprarrenal por un tiempo considerable después de la transferencia al propionato de fluticasona inhalado. La posibilidad de que aparezcan efectos adversos puede persistir durante algún tiempo. Estos pacientes pueden necesitar asesoramiento especializado para determinar el grado de deterioro suprarrenal antes de los procedimientos electivos. La posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal residual debe considerarse siempre en situaciones de emergencia (médica o quirúrgica) y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento adecuado con corticosteroides.

Los pacientes deben recibir una dosis adecuada a la gravedad de su enfermedad; la dosis debe ajustarse a la dosis más baja a la que se mantenga un control eficaz del asma. Si no se puede mantener el control, puede ser necesario el uso de un esteroide sistémico y/o un antibiótico.

El reemplazo del tratamiento sistémico esteroide con terapia inhalada a veces desenmascara alergias tales como rinitis alérgica o eczema previamente controlados por el fármaco sistémico.



Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos y/o preparaciones tópicas incluyendo esteroides tópicos.

Como con todos los corticosteroides inhalados, es necesario proporcionar atención especial a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente

Durante el uso post-comercialización, se han notificado interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que recibieron propionato de fluticasona y ritonavir, que provocaron efectos sistémicos de los corticoesteroides, entre ellos, síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de sufrir los efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides (Ver **Interacciones**).

El tratamiento con **Flixotide® Nebules** no debe interrumpirse bruscamente.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticosteroides orales:

La transferencia de pacientes dependientes de esteroides orales a **Flixotide® Nebules** y su manejo posterior requiere atención especial dado que la recuperación de la función adrenocortical alterada, causada por el tratamiento prolongado con esteroides sistémicos, puede demandar un tiempo considerable.

Los pacientes que han sido tratados con esteroides sistémicos durante largos períodos de tiempo o en altas dosis pueden tener supresión adrenocortical. En estos pacientes la función corticosuprarrenal debe controlarse regularmente y su dosis de esteroides sistémicos debe reducirse con precaución.

Después de aproximadamente una semana, se inicia la retirada gradual de los esteroides sistémicos. Las reducciones de la dosis deben ser adecuadas para el nivel de mantenimiento con esteroides sistémicos, e introducirse a intervalos de no menos de una semana. En general, para dosis de mantenimiento de prednisolona (o equivalente) de 10 mg al día o menos, las reducciones de dosis no deben ser mayores de 1 mg por día, en intervalos de no menos de una semana. Para dosis de mantenimiento de prednisolona que exceden de 10 mg al día, puede ser adecuado emplear reducciones más grandes en la dosis, cuidadosamente, a intervalos semanales.

Algunos pacientes se sienten enfermos de una manera no específica durante la fase de retirada a pesar del mantenimiento o incluso la mejora de la función respiratoria. Ellos deben ser alentados a perseverar con el propionato de fluticasona inhalado y continuar la retirada de esteroides sistémicos, a menos que haya signos objetivos de insuficiencia suprarrenal.

Los pacientes que retiraron los esteroides orales cuya función adrenocortical sigue afectada deben llevar consigo una tarjeta de advertencia de esteroides que indique que necesitan esteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés, por ejemplo, empeoramiento de los ataques de asma, infecciones pulmonares, enfermedades intercurrentes, cirugía, trauma, etc.

Ritonavir puede aumentar en gran medida la concentración de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de los efectos secundarios de los corticosteroides. También hay mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (ver **Interacciones**).

Interacciones

En circunstancias normales, después de la inhalación se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona, debido al metabolismo de primer paso y al alto aclaramiento sistémico mediado por el citocromo P450 3A4 en el intestino y el hígado. Por lo tanto, las interacciones de fármacos clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona son poco probables.

En un estudio de interacción en voluntarios sanos con propionato de fluticasona intranasal, ritonavir (inhibidor potente del citocromo P450 3A4) 100 mg bid aumentó las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona varios cientos de veces, dando como resultado concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información acerca de esta interacción con el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un aumento marcado en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han informado casos de síndrome de Cushing y supresión adrenal. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios por glucocorticoides sistémicos.

En un pequeño estudio en voluntarios sanos, el inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A ketoconazol aumentó la exposición de propionato de fluticasona después de una inhalación única en un 150%. Esto dio lugar a una mayor reducción de cortisol en plasma en comparación con el propionato de fluticasona solo. Se espera que el co-tratamiento con otros inhibidores potentes de CYP3A, tales como itraconazol, también aumente la exposición sistémica a propionato de



fluticasona y el riesgo de efectos secundarios. Se recomienda precaución y en lo posible debe evitarse el tratamiento a largo plazo con dichos fármacos.

Los estudios han demostrado que otros inhibidores del citocromo P450 3A4 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y menores (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona sin reducciones notables en las concentraciones de cortisol en plasma. Sin embargo, se recomienda cuidado al coadministrar inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol), ya que hay posibilidades de aumentar la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay pruebas adecuadas de seguridad del propionato de fluticasona en el embarazo en seres humanos. La administración de corticosteroides a animales preñados puede causar anomalías en el desarrollo fetal, incluyendo paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino. Por lo tanto, puede existir un riesgo muy pequeño de estos efectos en el feto humano. Cabe señalar, sin embargo, que los cambios fetales en animales ocurren después de una exposición sistémica relativamente alta. Debido a que **Flixotide® Nebules** administra el propionato de fluticasona directamente a los pulmones por la vía inhalatoria, se evita el alto nivel de exposición que se produce cuando los corticosteroides se administran por vía sistémica. La administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto.

Lactancia

No se ha investigado la secreción de propionato de fluticasona en leche materna humana. La administración subcutánea de propionato de fluticasona a ratas de laboratorio lactantes produjo niveles plasmáticos medibles y evidencia de la presencia de propionato de fluticasona en la leche. Sin embargo, los niveles plasmáticos en humanos después de la inhalación a las dosis recomendadas probablemente sean bajos. Cuando se utiliza propionato de fluticasona en mujeres en periodo de lactancia los beneficios terapéuticos deben ser sopesados frente a los posibles riesgos para la madre y el bebé.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad

La toxicología ha demostrado sólo aquellos efectos de clase típicos de los corticosteroides potentes, y éstos sólo a dosis muy superiores a las propuestas para uso terapéutico. No se identificaron nuevos efectos en pruebas de toxicidad de dosis repetidas, estudios reproductivos o estudios de teratología. El propionato de fluticasona está desprovisto de actividad mutagénica *in vitro* e *in vivo* y no demostró potencial tumorigénico en roedores. En modelos animales resultó ser tanto no irritante como no sensibilizante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que el propionato de fluticasona produzca un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Incompatibilidades

No se han reportado Incompatibilidades

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos se enumeran a continuación por clase de sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), incluyendo informes aislados y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los eventos muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes generalmente se determinaron a partir de datos de ensayos clínicos. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Clase de Sistemas de Órganos	Evento Adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis de la boca y la garganta	Muy frecuentes
	Neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes
	Candidiasis esofágica	Raras

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

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:	
	Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo)	Muy raras
	Síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo)	Muy raras
	Reacciones anafilácticas	Muy raras
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, trastornos del sueño, cambios de conducta, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños)	Muy raras
	Depresión, agresión (predominantemente en niños)	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Ronquera / disfonía	Frecuentes
	Broncoespasmo paradójico	Muy raras
	Epistaxis	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Contusiones	Frecuentes

En algunos pacientes se produce ronquera y candidiasis de la boca y garganta (aftas). Estos pacientes pueden encontrar útil enjuagarse la boca con agua después de la inhalación con el nebulizador. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con **Flixotide® Nebules**.

Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, puede aparecer broncoespasmo paradójico (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Éste debe tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Se debe interrumpir **Flixotide® Nebules** inmediatamente, evaluar al paciente, y si es necesario instituir terapia alternativa.

Hubo un aumento de notificaciones de neumonía en estudios de pacientes con EPOC tratados con **Flixotide®** 500 microgramos. Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC dado que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esta permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. - 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aguda

La inhalación del fármaco en dosis que exceden a las recomendadas puede conducir a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no requiere tomar medidas de urgencia, ya que la función suprarrenal se recupera en unos días, y puede comprobarse por mediciones de cortisol plasmático.

Sin embargo, si se continúan administrando dosis superiores a la recomendada durante períodos prolongados, puede haber algún grado de supresión suprarrenal. Puede ser necesario efectuar un seguimiento de la reserva suprarrenal. En casos de sobredosis de propionato de fluticasona, se puede continuar con la terapia a una dosis adecuada para el control de los síntomas.

Crónica

Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** (*Riesgo de supresión suprarrenal*). Puede indicarse el seguimiento de la reserva adrenal. El tratamiento inhalatorio con propionato de fluticasona debe continuarse a una dosis suficiente para controlar el asma.

Tratamiento

Se debe monitorear de cerca a los pacientes que reciban dosis superiores a las autorizadas y se debe reducir la dosis gradualmente.

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

Precauciones especiales de uso y eliminación

Es importante asegurarse de que el contenido del envase plástico se mezcle bien antes del uso. Mientras sostiene el envase plástico horizontalmente por la lengüeta rotulada, dé algunos ligeros golpecitos al otro extremo y agite.

Repetir este proceso varias veces hasta que todo el contenido del envase plástico se mezcle completamente.

Para abrir el envase plástico, gire la lengüeta.

Dilución: **Flixotide® Nebules** puede diluirse con Cloruro de Sodio BP Inyectable si es necesario, para ayudar a la administración de pequeños volúmenes o si se desea un tiempo de administración prolongado. Toda suspensión que quede en el nebulizador debe desecharse.

El nebulizador debe utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Es aconsejable administrar **Flixotide® Nebules** a través de una boquilla (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Como muchos nebulizadores operan sobre una base de flujo continuo, es probable que algo del fármaco nebulizado se libere en el medio ambiente local. **Flixotide® Nebules** por lo tanto se debe administrar en una habitación bien ventilada, sobre todo en hospitales donde los pacientes pueden estar usando varios nebulizadores al mismo tiempo.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 ampollas plásticas cada uno.

Las ampollas de polietileno de baja densidad de 2,5 ml se presentan como una tira de ampollas envueltas en un foil envolvente de poliéster en la superficie exterior, aluminio como la capa media y polietileno de baja densidad sobre la superficie interna.

CONSERVACIÓN

A una temperatura inferior a 30° C. Proteger del congelamiento y de la luz.

Flixotide® Nebules debe ser almacenado en posición vertical con la parte superior para arriba.

Flixotide® Nebules una vez abierto debe refrigerarse y utilizarse dentro de las 12 horas.

El foil envolvente debe abrirse inmediatamente antes de su uso.

Una vez removido el foil envolvente, utilizar dentro de los 28 días.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 43.553.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

-10352



UK SmPC Febrero 2015

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

Handwritten signature or initials, possibly 'U. 16', written vertically on the left side of the page.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Flixotide® Nebules 0,5 mg/ 2 ml
Propionato de fluticasona 0,5 mg/ 2 ml

Flixotide® Nebules 2 mg/ 2 ml
Propionato de fluticasona 2 mg/ 2 ml

Suspensión para inhalación por nebulización

VENTA BAJO RECETA

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos aun cuando los síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier evento adverso no listado en este prospecto (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

Contenido del prospecto

- 1-Qué es **Flixotide® Nebules** y para qué se utiliza
- 2- Qué necesita saber antes de usar **Flixotide® Nebules**
- 3- Cómo usar **Flixotide® Nebules**
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación de **Flixotide® Nebules**
- 6- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Flixotide® Nebules y para qué se utiliza

Flixotide® Nebules (ampollas para nebulizar) contiene un medicamento llamado "propionato de fluticasona".

El propionato de fluticasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados "corticosteroides" (que suelen llamarse simplemente "esteroides"). Cuando un esteroide es inhalado, se necesita una dosis muy baja. Esto se debe a que es inhalado directamente a los pulmones.

Flixotide® Nebules actúa mediante la reducción de la inflamación y la irritación de los pulmones. Tiene lo que se llama una "acción antiinflamatoria".

Flixotide® Nebules ayuda a prevenir los ataques de asma en las personas que necesitan un tratamiento regular. Es por eso que a veces se lo llama "preventivo". Es necesario utilizarlo con regularidad, todos los días.

Flixotide® Nebules no ayuda a tratar los ataques de asma repentinos en los que los pacientes tienen falta de aire.

- Para tratar los ataques repentinos, se utiliza un medicamento diferente (llamado "medicamento de alivio").
- Si usted tiene más de un medicamento, tenga cuidado de no confundirlos.

2. Qué necesita saber antes de usar Flixotide® Nebules

No lo utilice:

- si es alérgico al propionato de fluticasona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto –punto 6").

No utilice **Flixotide® Nebules** si alguno de los casos citados le aplica. Si no está seguro, consulte con su médico antes de utilizar **Flixotide® Nebules**.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de tomar **Flixotide® Nebules** si:

- alguna vez ha recibido tratamiento para la tuberculosis (TBC)



- está utilizando **Flixotide® Nebules** al mismo tiempo que toma comprimidos de esteroides. También consulte con su médico si acaba de terminar de tomar comprimidos de esteroides. En ambos casos, debe llevar consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides hasta que su médico le diga que ya no es necesario llevarla.

Si no está seguro si le aplica algunas de las circunstancias anteriores, antes de utilizar **Flixotide® Nebules**.

Otros medicamentos y **Flixotide® Nebules**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluso los que se adquieren sin receta. Esto incluye los medicamentos a base de hierbas. Recuerde que debe llevar este medicamento con usted si tiene que ir al hospital.

En particular, informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- un tipo de antiviral conocido como "inhibidor de la proteasa" (por ejemplo, ritonavir)
- medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas (como el ketoconazol)

Si no está seguro si cumple con algunas de las circunstancias anteriores, consulte con su médico antes de utilizar **Flixotide® Nebules**.

Uso de **Flixotide® Nebules** con alimentos y bebidas

Puede utilizar **Flixotide® Nebules** en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene planificado tener un bebé, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **Flixotide® Nebules** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900

Se recomienda a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **Flixotide® Nebules** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Es poco probable que **Flixotide® Nebules** afecte su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

3. Cómo usar **Flixotide® Nebules**

Flixotide® Nebules viene en dos concentraciones diferentes. Su médico habrá decidido qué concentración necesita. Siempre use este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

Uso del medicamento

- **No inyecte ni trague el líquido.** **Flixotide® Nebules** sólo debe inhalarse utilizando el nebulizador a chorro (*Jet Nebuliser*). Generalmente, no se recomienda utilizar **Flixotide® Nebules** con nebulizadores ultrasónicos.
- El nebulizador a chorro produce una bruma fina que se aspira a través de una boquilla o máscara facial.
- **No permita que el líquido o la bruma producida por el nebulizador entren en los ojos.** Puede usar anteojos o gafas para protegerse.
- Cada pequeño recipiente de plástico (**Flixotide® Nebules**) contiene poca cantidad de líquido.
- El líquido se coloca en un nebulizador. De esta manera, se produce una bruma fina para que usted la aspire a través de una máscara facial o boquilla. El uso de la boquilla impide que el medicamento afecte la piel de su rostro, lo que puede ocurrir si utiliza una mascarilla durante un largo período de tiempo. Si prefiere usar una mascarilla, o si está utilizando una mascarilla para su hijo, entonces debe proteger la piel (suya o de su hijo) con una crema protectora o lavarse bien la cara (o la de su hijo) después del tratamiento.
- Utilice el nebulizador en un ambiente bien ventilado, ya que parte de la bruma se esparcirá por el aire y podrá ser inhalada por otras personas.
- **Este medicamento tarda unos algunos días en hacer efecto y es muy importante que usted lo use regularmente.**

H

Adultos y niños mayores de 16 años de edad

- La dosis inicial habitual es de entre 0,5 y 2 mg (500 a 2000 microgramos) dos veces al día.
- **Flixotide® Nebules 0,5 mg/2 ml** le proporciona una dosis de 500 microgramos.
- **Flixotide® Nebules 2 mg/2 ml** le proporciona una dosis de 2000 microgramos.

Niños (de entre 4 y 16 años)

- La dosis inicial habitual es de 1 mg (1000 microgramos) dos veces al día.
- Flixotide® Nebules 2 mg/ 2 ml** no debe ser usado en niños menores de 16 años.

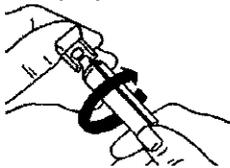
Se recomienda que el médico controle regularmente la estatura de los niños que reciben tratamiento con esteroides, incluso **Flixotide® Nebules**.

Si está utilizando dosis altas de un esteroide inhalado durante mucho tiempo, es posible que, en algunos casos, necesite tomar más esteroides, por ejemplo, durante circunstancias estresantes, tales como un accidente de tránsito o antes de una operación. Su médico puede decidir darle esteroides adicionales durante ese tiempo.

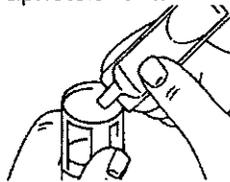
Los pacientes que han estado tomando dosis altas de esteroides, entre ellos, Flixotide® Nebules durante mucho tiempo, no deben dejar de tomarlos abruptamente sin consultar con su médico. La interrupción brusca del tratamiento puede hacer que no se sienta bien y puede causarle síntomas como vómitos, somnolencia, náuseas, dolor de cabeza, cansancio, pérdida del apetito, bajo nivel de azúcar en sangre y convulsiones.

Uso de las ampollas para nebulizar

1. Las ampollas para nebulizar vienen en un envase de aluminio. No abra el envase hasta que necesite utilizarlas.
2. Sostenga la parte superior de la ampolla para nebulizar que acaba de extraer. Gire el cuerpo para abrirla.



3. Coloque el extremo abierto de la ampolla para nebulizar en el recipiente nebulizador y apriétela lentamente para vaciar el contenido.



4. Arme el nebulizador y utilícelo según las indicaciones.
5. Repita los pasos 2 a 4 para obtener la dosis requerida, si es necesario.

Dilución de las ampollas para nebulizar

No diluya el contenido de una ampolla para nebulizar a menos que así se lo indique su médico.

- Si su médico le indicó que diluya la solución, vacíe el contenido de la ampolla para nebulizar en el recipiente nebulizador.
- Añada la cantidad de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% que su médico le haya indicado que use.
- Coloque la tapa en el recipiente nebulizador y agite suavemente para mezclar el contenido.

Si es necesario realizar una dilución, sólo se deberá utilizar solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

Luego del uso

- Utilice una nueva ampolla para nebulizar para cada dosis. Sólo abra una nueva cuando este listo para usarla. Si queda remanente de líquido, deséchelo. No lo guarde para usarlo de nuevo.
- Deseche toda la solución que quede en el recipiente nebulizador.
- Limpie el nebulizador en la forma recomendada.

Si usa más Flixotide® Nebules del que debería

Si usa más de lo indicado, **hable con su médico lo antes posible.**

Es importante que tome la dosis según se indica en el prospecto del farmacéutico o según las indicaciones de su médico. No debe aumentar ni disminuir la dosis sin consultar con su médico.

Si olvida usar Flixotide® Nebules

- Administre la siguiente dosis cuando corresponda.
- No administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de usar Flixotide® Nebules

- **No interrumpa el tratamiento** aunque se sienta mejor a menos que se lo indique su médico. Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Si nota alguno de los siguientes efectos secundarios serios, deje de usar este medicamento y consulte inmediatamente con su médico. Es posible que necesite tratamiento médico urgente.

- reacciones alérgicas (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) - los signos incluyen erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, picazón o pápulas, como urticaria o ronchas.
- reacciones alérgicas severas (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas) - los signos incluyen inflamación de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, que pueden causar dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picazón, sensación de desmayo y mareo y colapso.
- la respiración o las sibilancias empeoran justo después de usar el inhalador.

Otros efectos secundarios incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- aftas en la boca y la garganta

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Dolor en la lengua o garganta
- Ronquera

Los problemas en la boca y la garganta se pueden reducir tomando ciertas medidas inmediatamente después de inhalar la dosis. Entre ellas, se incluye cepillarse los dientes, enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua y escupirla. Consulte a su médico si tiene estos problemas en la boca o la garganta, pero no interrumpa el tratamiento, a menos que le indiquen que lo haga.

Los siguientes efectos secundarios han sido informados en relación con pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

- Neumonía y bronquitis (infección pulmonar). Consulte a su médico si nota alguno de los siguientes síntomas: aumento de la producción de esputo, cambio del color del esputo, fiebre, escalofríos, aumento de la tos, aumento de los problemas respiratorios.
- Formación de hematomas.

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)

- Aftas (candidiasis) en el esófago

Muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Problemas para dormir o preocupación, sobreexcitación e irritabilidad. Los niños son más propensos a sufrir estos efectos.

- Dolores articulares
 - Indigestión
 - Puede aumentar el nivel de azúcar (glucosa) en sangre
 - **Flixotide® Nebules** puede cambiar la forma en que el cuerpo produce esteroides. Esto es más probable que ocurra si se utilizan dosis altas durante un largo período de tiempo. Como consecuencia:
 - los niños y los jóvenes pueden crecer más lentamente;
 - se puede producir el denominado "Síndrome de Cushing". Esto sucede cuando se tiene un nivel demasiado alto de esteroides en el cuerpo y puede causar adelgazamiento de los huesos y problemas oculares (tales como cataratas y glaucoma, que es presión alta en el ojo).
- Su médico le ayudará a prevenir este problema asegurándose de que usted utilice la dosis más baja de esteroides con la que se pueda controlar sus síntomas.

A pesar de que se desconoce la frecuencia, también se pueden producir los siguientes efectos secundarios:

- Depresión, inquietud o nerviosismo. Los niños son más propensos a sufrir estos efectos
- Hemorragias nasales

Hable con su médico lo antes posible si:

- después de 7 días de usar **Flixotide® Nebules**, la falta de aire o las sibilancias no mejoran o empeoran
- usted o su hijo están recibiendo dosis altas de esteroides inhalados, comienzan a sentirse mal y tienen síntomas vagos como dolor de estómago, malestar, diarrea, dolor de cabeza o somnolencia. Esto puede ocurrir durante un proceso infeccioso, como una infección viral o malestar estomacal. Es importante que no interrumpa el esteroide de forma abrupta, ya que eso podría empeorar el asma y también podría causar problemas relacionados con las hormonas del cuerpo.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en este prospecto.

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 al 0800-333-1234

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900

5. Conservación de Flixotide® Nebules

- 1 Conservar **Flixotide® Nebules** en el envoltorio de aluminio, dentro de la caja de cartón. Almacene a una temperatura inferior a 30°C. Mantenga el envase en el estuche para protegerlo de la luz. No congelar. Almacene en posición vertical con la parte superior para arriba. El foil envolvente debe abrirse inmediatamente antes de su uso.
- 2 Si el envoltorio de aluminio no se ha abierto, no use este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- 3 Las ampollas para nebulizar extraídas del envoltorio de aluminio se deben proteger de la luz y utilizar dentro de los 28 días.
- 4 Las ampollas para nebulizar abiertas se deben almacenar en una heladera y utilizar dentro de las 12 horas posteriores a la apertura.
- 5 Mantener fuera del alcance de los niños.
- 6 No deseche los medicamentos en el desagüe ni los arroje a la basura. Consulte con su farmacéutico cómo debe desechar los medicamentos que ya no usa. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

El principio activo es propionato de fluticasona

- Los demás componentes son polisorbato 20, Monolaurato de sorbitano, fosfato monosódico dihidrato, fosfato de sodio dibásico anhidro, cloruro de sodio (sal), agua para inyecciones.



Aspecto de Flixotide® Nebules y contenido del envase

Flixotide® Nebules se proporciona en una tira de 5 ampollas para nebulizar, en un envoltorio de aluminio.

Se presenta en envases conteniendo 10 ampollas plásticas cada uno.

Las ampollas de polietileno de baja densidad de 2,5 ml se presentan como una tira de ampollas envueltas en un foil envolvente de poliéster en la superficie exterior, aluminio como la capa media y polietileno de baja densidad sobre la superficie interna.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 43.553.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

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

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

UK SmPC Octubre 2015

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

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