

#### República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

#### Disposición

Número: DI-2018-9049-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES Jueves 6 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000113-17-6

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000113-17-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto Nº150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

#### DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RINOLERGIA y nombre/s genérico/s FLUTICASONA PROPIONATO - AZELASTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 16/07/2018 09:00:53, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 16/07/2018 09:00:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 28/04/2017 10:22:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO VERSION01.PDF - 28/04/2017 10:22:13.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifiquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000113-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto Date: 2018.09.06 09:45:41 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

#### RINOLERGIA AZELASTINA / FLUTICASONA

Spray Intranasal

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

#### FORMULA:

#### Cada dosis contiene:

Principios activos: Clorhidrato de Azelastina 137 mcg y Propionato de Fluticasona 50 mcg Excipientes: Avicel CL-611, Glicerina, Polisorbato 80, EDTA disódico, Alcohol feniletílico, Cloruro de Benzalconio (solución 50%) y Agua purificada c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y consérvelo por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descripto o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

### ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Rinolergia es un medicamento recetado para tratar los síntomas de la rinitis alérgica estacional de moderada a grave y rinitis alérgica perenne (incluidos el goteo o congestión nasal, picazón y estornudos) si la monoterapia con antihistamínico o glucocorticoide intranasal se considera insuficiente, en pacientes desde los 6 años de edad en adelante.

# ¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE UTILIZAR RINOLERGIA Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

# ¿Qué debo informar a mi médico antes de utilizar RINOLERGIA?

Antes de utilizar RINOLERGIA, informe a su médico si:

- Ha tenido úlceras nasales, se ha hecho cirugía nasal o se ha lesionado la nariz recientemente.
- Tiene problemas oculares o de visión, como por ejemplo cataratas o glaucoma (presión elevada en el ojo).
- Tiene tuberculosis o alguna infección fúngica, bacteriana o viral, o infección ocular causada por herpes.
- Ha estado cerca de alguien con varicela o sarampión.
- No se siente bien o tiene otros síntomas que no entiende.
- Tiene cualquier otra condición médica.
- Está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si Azelastina/Fluticasona spray nasal le hará daño a su bebé nonato. Hable con su médico si está embarazada o tiene planes de quedar embarazada.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Azelastina/Fluticasona spray nasal pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre cuál es la mejor manera de alimentar a su bebé mientras utiliza Azelastina/Fluticasona spray nasal.

### ¿Puedo utilizar RINOLERGIA con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, yitaminas y suplementos de hierbas. Utilizar RINOLERGIA

con ciertos medicamentos podría causar efectos secundarios. Informe a su médico especialmente si toma:

- ritonavir o medicamentos que contienen ritonavir (utilizado comúnmente para tratar la infección con VIH o SIDA).
- Ketoconazol, fluconazol o itraconazol (para infecciones fúngicas)

Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

#### ¿CÓMO DEBO UTILIZAR RINOLERGIA?

- Tome RINOLERGIA exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.
- Lea las Instrucciones de Uso de este prospecto para obtener información sobre cómo utilizar RINOLERGIA de manera apropiada.
- Los niños deben recibir la ayuda de un adulto para utilizar RINOLERGIA.
- RINOLERGIA es solo para uso intranasal. No lo pulverice sobre los ojos o en la boca.
   Si pulveriza RINOLERGIA sobre sus ojos, enjuáguelos con abundante agua durante 10 minutos y luego llame a su médico.
- En caso de que un niño trague RINOLERGIA accidentalmente, o que usted utilice demasiado RINOLERGIA, llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

#### Instrucciones de uso

Los componentes del dispositivo de RINOLERGIA se encuentran detallados en la Figura A.

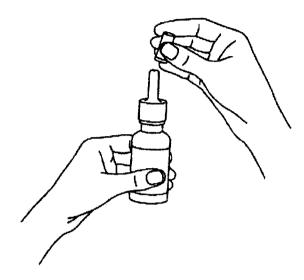
Figura A



Antes de utilizar RINOLERGIA por primera vez y antes de cada uso, debe agitar el frasco suavemente y preparar el dispositivo.

Paso 1. Retire la tapa protectora de plástico transparente de la punta bombeadora del frasco (Ver Figura B).

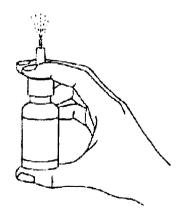
#### Figura B



Paso 2. Apuntando hacia el aire, sostenga el frasco en posición vertical con dos dedos en los hombros de la unidad de bomba pulverizadora y coloque el pulgar en la parte inferior del frasco. Presione hacia arriba con el pulgar y suelte para la acción de bombeo.

- Repita la acción de bombeo hasta que vea una fina niebla. Debería ver una fina niebla del medicamento luego de bombear 6 veces o menos (Ver Figura C).
- Para obtener una fina niebla de medicina, debe repetir la acción de bombeo rápidamente y utilizar una presión firme contra la parte inferior del frasco.
- Si ve un chorro de líquido, el pulverizador no funciona bien y podría causar molestias nasales.
- Si no utiliza RINOLERGIA durante 14 días o más, deberá agitar el frasco suavemente y
  preparar la bomba con 1 pulverización o hasta que vea una fina niebla. Si no ve una fina
  niebla, limpie la punta de la boquilla pulverizadora. Consulte la sección de limpieza a
  continuación.
- Cuando vea la fina niebla, RINOLERGIA está listo para usar en forma intranasal.

Figura C



Paso 3. Suénese la nariz suavemente para despejar las fosas nasales (Ver Figura D).

# Figura D



Paso 4. Agite el frasco suavemente. Cierre una fosa nasal con un dedo. Incline la cabeza levemente hacia adelante. Mantenga el frasco en posición vertical y coloque la punta pulverizadora con cuidado en su otra fosa nasal (Ver Figura E).

# Figura E



Paso 5. Para cada aplicación, presione la bomba firmemente 1 vez. Mantenga la cabeza inclinada hacia abajo y, al mismo tiempo, respire suavemente por la nariz (Ver Figura F). No pulverice directamente sobre el tabique nasal (la pared entre sus 2 fosas nasales).

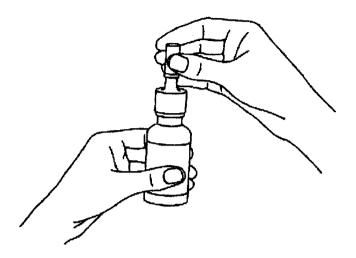
- · Repita el paso 5 en su otra fosa nasal.
- No incline la cabeza hacia atrás. Esto ayudará a evitar que le entre medicamento en la garganta.
- En caso de que le entre medicamento en la garganta, podría sentir un gusto amargo en la boca. Esto es normal.





Paso 6. Cuando termine de usar RINOLERGIA, limpie la punta pulverizadora con un pañuelo descartable o paño limpio y coloque la tapa protectora en la punta bombeadora del frasco (Ver Figura G).

Figura G



Cada frasco de RINOLERGIA contiene suficiente medicamento como para que utilice el mismo 120 veces. Luego de la preparación inicial, no utilice su frasco de RINOLERGIA luego de pulverizar 120 veces ya que podría no recibir la cantidad adecuada de medicina. Lleve la cuenta de la cantidad de veces que pulveriza el frasco de RINOLERGIA y deseche el frasco luego de utilizarlo 120 aplicaciones, incluso si todavía le queda medicamento. No cuente pulverizaciones utilizadas para la preparación inicial del frasco.

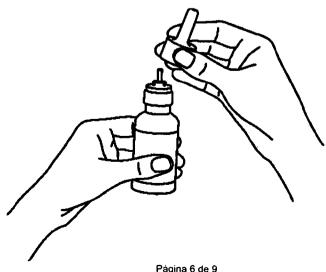
# Consejo para limpiar la punta de la bomba pulverizadora:

Debe limpiar su RINOLERGIA por lo menos una vez por semana. Para ello siga los siguientes pasos:

## Paso 7.

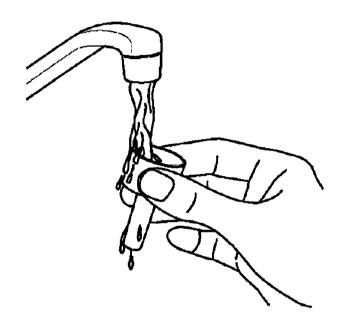
Retire la tapa protectora y tire de la unidad de bomba pulverizadora suavemente hacia arriba para retirarla del frasco (Ver Figura H).

Figura H



Paso 8. Lave la unidad de bomba pulverizadora y tapa protectora con agua tibia (Ver Figura I).

# Figura I



Paso 9. Déjelas secar totalmente. Cuando estén secas, coloque la unidad de bomba pulverizadora y la tapa protectora de vuelta en el frasco (Ver Figura J).

# Figura J



Paso 10. Si se bloquea la unidad de bomba pulverizadora, se puede retirarla como se indica arriba en el Paso 7 y colocarla en remojo en agua tibia.

No intente desbloquear la unidad de bomba pulverizadora insertando una aguja u otro objeto punzante. Esto dañará la unidad de bomba pulverizadora y causará que usted no obtenga la dosis correcta de medicamento.

Paso 11. Luego de que esté desbloqueada la unidad de bomba pulverizadora, enjuague el aplicador y la tapa con agua fría, y deje secar como en el Paso 10. Cuando estén secas, colóquelas nuevamente en el frasco.

Paso 12. Vuelva a preparar la botella como en los Pasos 1 y 2, coloque nuevamente la tapa protectora, y su RINOLERGIA está listo para usar.

# ¿QUÉ DEBO HACER SI OLVIDO APLICARME UNA DOSIS?

No aplique una dosis doble para compensar la aplicación olvidada. Haga la siguiente aplicación a la hora habitual. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

#### ¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

En caso de que un niño trague RINOLERGIA accidentalmente o si usted toma más dosis de la que le fue recetada, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

# ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Azelastina/Fluticasona spray nasal puede causar somnolencia o aletargamiento. No conduzca, opere maquinaria, ni haga nada que necesite que esté alerta hasta que sepa cómo lo afecta Azelastina/Fluticasona spray nasal.

No beba alcohol ni tome otros medicamentos que podrían causarle sueño mientras utiliza Azelastina/Fluticasona spray nasal. Esto podría aumentar el riesgo de tener efectos secundarios graves.

#### ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER RINOLERGIA?

Al igual que todos los medicamentos, **RINOLERGIA** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

# Los efectos adversos más severos incluyen:

- Somnolencia o aletargamiento.
- Problemas nasales que incluyen: formación de costras en la nariz, hemorragia nasal, goteo nasal y perforación del tabique nasal. Si escucha un sonido como un silbido al respirar, podría ser un síntoma de perforación del tabique nasal.
- Curación lenta de heridas. No debe utilizar RINOLERGIA hasta que se le haya curado la naríz si tiene una úlcera nasal, si se ha hecho una cirugía nasal, o si se ha lesionado la nariz
- Candidiasis, una infección fúngica en la nariz y garganta. Informe a su médico si presenta enrojecimiento o áreas con coloración blancas en la nariz o boca.
- Problemas de ojos, como glaucoma o cataratas. Debe hacerse exámenes oculares regulares mientras utiliza RINOLERGIA.
- Problemas del sistema inmunitario que podrían aumentar su riesgo de infecciones.
   RINOLERGIA podría causar problemas con la manera en que su sistema inmunitario protege a su cuerpo contra infecciones y aumenta su riesgo de infección. Evite el contacto con personas que tengan enfermedades contagiosas, como varicela o sarampión, mientras utiliza RINOLERGIA. Algunos síntomas de infección incluyen: fiebre, dolores, escalofrios, cansancio.
- Insuficiencia adrenal. La insuficiencia adrenal es una condición por la cual las glándulas adrenales no generan suficientes hormonas esteroides. Los síntomas de insuficiencia Página 8 de 9

adrenal incluyen: cansancio, debilidad, náuseas, vómitos, hipotensión.

 Crecimiento lento o demorado en niños. Se debe revisar el crecimiento de un niño regularmente mientras utiliza RINOLERGIA.

Llame a su médico o busque atención médica de inmediato si presenta síntomas de cualquiera de los efectos secundarios que aparecen arriba.

Los efectos indeseados más frecuentes pueden incluir:

- · cambios en el gusto
- hemorragia nasal
- dolor de cabeza

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <a href="http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp">http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp</a> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

#### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR RINOLERGIA?

Conserve RINOLERGIA su envase original, en posición vertical y con la tapa protectora de polvo puesta, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz. No almacene este medicamento en congelador o refrigerador.

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 120 dosis

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

[LOGO]

ONMOT GRANDOSO Jorge Luis CUIL 20182339483 anmat

CUIL 20120911113

**CHIALE Carlos Alberto** 

COLOMBO Rosana Beatriz CUIL 27184764712



#### PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

#### RINOLERGIA AZELASTINA / FLUTICASONA

Spray Intranasal

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

#### FÓRMULA

#### Cada dosis contiene:

Principios activos: Clorhidrato de Azelastina 137 mcg y Propionato de Fluticasona 50 mcg Excipientes: Avicel CL-611, Glicerina, Polisorbato 80, EDTA disódico, Alcohol feniletílico, Cloruro de Benzalconio (solución 50%) y Agua purificada c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Corticoesteroide tópico asociado con un antagonista del receptor H1 de histamina (Código ATC: R01AD58).

#### **INDICACIONES**

Rinolergia está indicado para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional de moderada a grave y rinitis alérgica perenne si la monoterapia con antihistamínico o glucocorticoide intranasal se considera insuficiente, en pacientes desde los 6 años de edad en adelante.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Rinolergia contiene clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona; por lo tanto, los mecanismos de acción que se describen a continuación para los componentes individuales aplican a Rinolergia. Estas drogas representan dos clases diferentes de medicamentos (antagonista de los receptores H1 de histamina y corticosteroide sintético).

Clorhidrato de azelastina: El clorhidrato de azelastina es un derivado de la ftalazinona que posee actividad antagonista de los receptores H1 de histamina en tejidos aislados, modelos animales y humanos. En Rinolergia, el clorhidrato de azelastina es administrado como una mezcla racémica sin que se observe diferencia en la actividad farmacológica en los estudios in vitro entre los enantiómeros. El metabolito principal, desmentilazelastina, también posee actividad antagonista de los receptores H1.

Propionato de fluticasona: El propionato de fluticasona es un corticoide sintético trifluorado con actividad antiinflamatoria. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual la fluticasona propionato afecta a los síntomas de rinitis alérgica. Se ha demostrado que los corticoesteroides tienen numerosos efectos en múltiples tipos de células (por ej.: mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores químicos (por ej.: histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) involucrados en la inflamación.

# PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Efectos sobre la función cardíaca: los estudios realizados no mostraron evidencia de que clorhidrato de azelastina spray intranasal afecte la repolarización cardíaca.

Los estudios de interacción que investigaron los efectos en la repolarización cardíaca de clorhidrato de azelastina y eritromicina o ketoconazol, administrados concomitantemente por vía oral, mostraron que estos fármacos no tuvieron efecto en intervalo QT corregido (QTc) en base al análisis de electrocardiogramas en serie.

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: Luego de la administración intranasal de 548 mcg de clorhidrato de azelastina y 200 mcg de fluticasona (dos pulverizaciones de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de

Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal por fosa nasal), la media (± desviación estándar) de la concentración plasmática máxima (Cmax) fue de 194,5 ± 74,4 pg/ml para la azelastina y de 10,3±3,9 pg/ml para el propionato de fluticasona, y la exposición total media (AUC) fue de 4217 ± 2618 pg/ml•hr para la azelastina y de 97,7 ± 43,1 pg/ml•hr para la fluticasona. El tiempo medio hasta la exposición máxima (tmax) a partir de una dosis única fue de 0,5 horas para la azelastina y 1,0 horas para la fluticasona.

La biodisponibilidad sistémica de azelastina luego de la administración intranasal de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal, fue comparable con la del pulverizador nasal de monoterapia con clorhidrato de azelastina (es decir, aproximadamente 40%). La biodisponibilidad sistémica de fluticasona luego de la administración intranasal de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal fue 44-61% más alta que la monoterapia con propionato de fluticasona (la biodisponibilidad para el pulverizador nasal de monoterapia con fluticazona fue menor al 2%). Debido a la baja biodisponibilidad intranasal, los datos de farmacocinética del propionato de fluticasona se obtuvieron mediante otras vías de administración. Estudios realizados con una dosis oral radiomarcada de propionato de fluticasona demostraron una biodisponibilidad ínfima y una alta extracción del plasma. La mayoría de la radioactividad en circulación se debió a un metabolito inactivo.

**Distribución:** En base a la administración por vía oral y endovenosa, el volumen de distribución en estado estable del clorhidrato de azelastina es de 14,5 L/Kg. Estudios realizados in vitro con plasma humano indican que la unión a proteínas plasmáticas del hidrocloruro de azelastina y su metabolito, la desmetilazelastina, es de aproximadamente 88% y 97%, respectivamente.

Luego de la administración endovenosa, la etapa de disposición inicial del propionato de fluticasona fue rápida y consistente con su alta solubilidad de lípidos y unión a tejidos. El volumen promedio de distribución fue de 4,2 L/kg.

El porcentaje de propionato de fluticasona unido a las proteínas plasmáticas humanas promedió 91% sin mostrar una relación evidente con la concentración. El propionato de fluticasona se une de manera débil y reversible a los eritrocitos, y equilibra libremente entre eritrocitos y plasma. El propionato de fluticasona no se encuentra significativamente unido a la transcortina humana.

**Metabolismo:** El clorhidrato de azelastina es metabolizado oxidativamente a desmetilazelastina, metabolito principal activo, a través del sistema de enzimas citocromo P450 (CYP450). Las isoformas específicas del CYP450 responsables de la biotransformación de azelastina no han sido identificadas. La eliminación total de azelastina es aproximadamente 0,50 L/Kg/hr.

Para el propionato de fluticasona, el único metabolito circulante detectado en el hombre es el derivado del ácido 17β-carboxílico, que se forma mediante la vía CYP3A4. Este metabolito inactivo tuvo menos afinidad (aproximadamente 1/2.000) que el fármaco original por el receptor glucocorticoide del citosol de pulmón humano in vitro y una actividad farmacológica insignificante en estudios con animales. In vitro se detectaron otros metabolitos, utilizando células cultivadas de hepatoma humano, que no se han detectado en el hombre. La eliminación promedio total de propionato de fluticasona es relativamente alta (aproximadamente 66 L/hr).

**Eliminación:** Después de la administración por vía nasal, la semi vida de eliminación del clorhidrato de azelastina es de aproximadamente 25 horas. Aproximadamente el 75% de una dosis oral de clorhidrato de azelastina radiomarcada se excretó en las heces con menos del 10% como azelastina sin cambios.

Luego de la administración intravenosa, el propionato de fluticasona demostró una cinética poliexponencial y tuvo una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 7,8 horas. Se excretó menos del 5% de la dosis oral radiomarcada en la orina como metabolitos, y el resto se excretó en las heces como el fármaco original y metabolitos.

**Poblaciones especiales:** No se estudió Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal en poblaciones especiales, y no se han obtenido datos farmacocinéticos específicos de género.

Insuficiencia hepática: Luego de la administración oral de clorhidrato de azelastina, los parámetros farmacocinéticos no se vieron influenciados por insuficiencia hepática.



Insuficiencia renal: Sobre la base de estudios de dosis únicas y orales de clorhidrato de azelastina, la insuficiencia renal (eliminación de creatinina de <50 mL/min) resultó en un 70-75% de incremento de la Cmax y AUC en comparación con los sujetos saludables. El tiempo para la concentración máxima no fue modificado.

**Edad:** Luego de la administración oral de clorhidrato de azelastina, los parámetros farmacocinéticos no se vieron influenciados por la edad.

Género: Luego de la administración oral de clorhidrato de azelastina, los parámetros farmacocinéticos no se vieron influenciados por el género.

Raza: El efecto de la raza no ha sido evaluado.

Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios de interacción medicamentosa formales con Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen las de los componentes individuales.

Eritromicina: La administración concomitante por vía oral de azelastina (4 mg dos veces por día) con eritromicina (500 mg tres veces por día durante 7 días) resultó en una Cmax de  $5,36 \pm 2,6$  ng/ml y un AUC de  $49,7 \pm 24$  ng•h/ml para azelastina, mientras que la administración únicamente de azelastina resultó en una Cmax de  $5,57 \pm 2,7$  ng/ml y un AUC de  $48,4 \pm 24$  ng•h/ml para azelastina.

En otro estudio de interacciones medicamentosas de dosis múltiples, la administración concomitante de propionato de fluticasona por inhalación oral (500 mcg dos veces por día) y eritromicina (333 mg tres veces por día) no afectó la farmacocinética del propionato de fluticasona.

Cimetidina y ranitidina: En una prueba de interacción medicamentosa en estado estable y dosis múltiples en sujetos saludables, la cimetidina (400 mg dos veces por día) aumentó las concentraciones medias de clorhidrato de azelastina administrado por vía oral (4 mg dos veces por día) aproximadamente un 65%. La administración concomitante por vía oral de clorhidrato de azelastina (4 mg dos veces por día) con clorhidrato de ranitidina (150 mg dos veces por día) resultó en una Cmax de 8,89 ± 3,28 ng/mL y un AUC de 88,22 ± 40,43 ng•h/mL para el clorhidrato de azelastina, mientras que la administración únicamente de clorhidrato de azelastina resultó en una Cmax de 7,83 ± 4,06 ng/mL y un AUC de 80,09 ± 43,55 ng•h/ml.

Teolifina: No se observó interacción farmacocinética significativa con la administración concomitante de una dosis oral de 4 mg de clorhidrato de azelastina dos veces por día y 300 mg o 400 mg de teolifina dos veces por día.

Ritonavir: No se recomienda la administración concomitante de propionato de fluticasona y el inhibidor fuerte de CYP3A4 ritonavir, sobre la base de un estudio cruzado de interacción medicamentosa de dosis múltiples en 18 sujetos saludables. Se administró de forma concomitante el pulverizador nasal acuoso de propionato de fluticasona (200 mgc una vez por día) durante 7 días con ritonavir (100 mg dos veces por día). No se detectaron concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona luego de una pulverización nasal acuosa de propionato de fluticasona (<10 pg/ml) en la mayoría de los sujetos, y cuando se detectaron las concentraciones, los niveles más altos (Cmax) promediaron 11,9 pg/ml (rango, 10,8 a 14,1 pg/ml) y el AUC(0-t) promedió 8,43 pg•hr/ml (rango, 4,2 a 18,8 pg•hr/ml). La Cmax y el AUC (0-t) del propionato de fluticasona aumentó a 318 pg/ml (rango, 110 a 648 pg/ml) y 3.102,6 pg•hr/ml (rango, 1.207,1 a 5.662,0 pg•hr/ml), respectivamente, luego de la administración concomitante de ritonavir con pulverizador nasal acuoso de propionato de fluticasona. Este aumento significativo en la exposición plasmática de propionato de fluticasona resultó en una reducción significativa (86%) del área de cortisol plasmático en la concentración plasmática versus la curva de tiempo (AUC).

Se debe tener cuidado al administrar de manera concomitante otros fuertes inhibidores de CYP3A4 con propionato de fluticasona. En un estudio de interacción medicamentosa, la administración concomitante de propionato de fluticasona por inhalación oral (1.000 mcg) y ketoconazol (200 mg una vez por día) resultó en una mayor exposición al propionato de fluticasona y menor AUC de cortisol plasmático, pero no tuvo un efecto en la excreción urinaria de cortisol.



#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología: La dosis recomendada de Rinolergia es 1 aplicación en cada fosa nasal dos veces por día.

Instrucciones importantes de administración: Administre Rinolergia únicamente por vía nasal. Agite el frasco suavemente antes de cada uso. Antes de usar Rinolergia por primera vez, realice 6 pulverizaciones al aire hasta que aparezca una niebla fina. Cuando no haya utilizado Rinolergia por 14 días o más, vuelva a prepararlo con 1 pulverización o hasta que aparezca una niebla fina.

Evite pulverizar Rinolergía en los ojos. Si se pulveriza en los ojos, láveselos con agua durante al menos 10 minutos.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad reconocida frente a cualquiera de los principios activos y/o de sus otros componentes. Contraindicado en menores de 6 años.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Somnolencia: En los estudios clínicos, se ha registrado somnolencia en algunos pacientes. Los pacientes deberían abstenerse de realizar actividades peligrosas que requieran un estado de alerta mental completo y coordinación motriz, como por ejemplo operar máquinas o manejar vehículos motorizados luego de la administración de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal. El uso concomitante de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse ya que puede producirse una reducción adicional del estado de alerta y deterioro mayor de la actividad del sistema nervioso central.

**Efectos nasales locales**: En los estudios clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observó epistaxis con más frecuencia en pacientes tratados con Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal que en aquellos que recibieron placebo.

Se han registrado casos de ulceración nasal y perforación del tabique nasal en pacientes luego de la aplicación intranasal de corticosteroides. Debido al efecto inhibidor de los corticosteroides sobre la cicatrización, los pacientes que han sufrido úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal recientes deberían evitar el uso de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal hasta que las heridas hayan cicatrizado.

En estudios clínicos con propionato de fluticasona administrado intranasalmente, se han presentado infecciones localizadas en la nariz y faringe por Candida albicans. Cuando se desarrolla dicha infección, es posible que se requiera tratamiento con la adecuada terapia localizada y suspensión del tratamiento con Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal. Los pacientes que reciban Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal durante varios meses deben ser examinados periódicamente para detectar una infección por Candida u otros signos de efectos adversos en la mucosa nasal.

Glaucoma y cataratas: Los corticosteroides administrados por vía nasal y los inhalados pueden resultar en el desarrollo de glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se requiere monitorear de cerca a los pacientes con un cambio en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma y/o catarata.

Inmunosupresión: Las personas que utilizan drogas, tales como corticosteroides, que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un desarrollo más grave o incluso un desenlace fatal en niños o adultos susceptibles que utilizan corticosteroides. En niños o adultos que no han padecido estas enfermedades o no han sido inmunizados como corresponde, se debe tener especial cuidado de evitar la exposición. Se desconoce cómo la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afecta el riesgo de desarrollar una infección diseminada. Tampoco se conoce la contribución a dicho riesgo de la enfermedad subyacente y/o tratamiento con corticosteroides previo. Si se produce la exposición a la varicela, se podrá indicar profilaxis con inmunoglobulina contra la varicela zóster (VZIG). Si se produce la exposición al sarampión, se podrá indicar profilaxis con inmunoglobulina intramuscular



mezclada (IG). Si se desarrolla varicela, se podrá considerar el tratamiento con agentes antivirales.

Los corticosteroides deben usarse con precaución, o no usarse, en pacientes con infecciones por tuberculosis activa o latente en el aparato respiratorio; micosis o infecciones bacterianas locales o sistémicas sin tratar; virosis o parasitosis sistémicas; o herpes simple ocular debido al potencial de agravamiento de estas infecciones.

Efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA): Cuando los esteroides intranasales se utilizan en dosis mayores a las recomendadas o en individuos susceptibles en dosis recomendadas, pueden aparecer efectos corticosteroides sistémicos tales como hipercorticismo e insuficiencia adrenal. Si ocurren dichos cambios, la dosis de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal debe ser suspendida lentamente, de conformidad con los procedimientos aceptados para la suspensión de la terapia corticosteroide oral. El uso concomitante de corticosteroides intranasales con otros corticosteroides inhalados podría incrementar el riesgo de signos o síntomas de hipercorticismo y/o supresión del eje HHA.

El reemplazo de un corticosteroide sistémico con un corticosteroide tópico puede ser acompañado de signos de insuficiencia adrenal y además, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia, como por ejemplo, dolor en las articulaciones y/o músculos, lasitud y depresión. Los pacientes tratados previamente durante períodos prolongados con corticosteroides sistémicos y transferidos a corticosteroides tópicos deben ser monitoreados atentamente para detectar insuficiencia adrenal aguda en respuesta al estrés. En aquellos pacientes que padecen asma u otros cuadros clínicos que requieren tratamiento a largo plazo con corticosteroides sistémicos, una disminución demasiado rápida de los corticosteroides sistémicos puede causar una exacerbación grave de sus síntomas.

Uso de inhibidores del citocromo P450 3A4: Ritonavir y otros inhibidores fuertes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pueden incrementar significativamente la exposición plasmática a propionato de fluticasona, lo que resulta en concentraciones séricas de cortisol significativamente reducidas. Durante el uso posterior a la comercialización, ha habido casos de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben propionato de fluticasona y ritonavir, que tuvieron como resultado efectos corticosteroides sistémicos tales como el síndrome de Cushing e insuficiencia adrenal. Por lo tanto, la administración concomitante de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal y ritonavir no se recomienda a menos que el beneficio potencial para el paciente sobrepase el riesgo de efectos secundarios corticosteroides sistémicos.

Hay que tener precaución al administrar Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal de forma concomitante con otros potentes inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol.

**Efectos sobre el crecimiento:** Los corticosteroides pueden provocar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. Se debe controlar rutinariamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal.

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

Embarazo: Efectos teratogénicos, Categoría C (clasificación del riesgo según FDA). No hay estudios clínicos controlados y adecuados de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal, clorhidrato de azelastina solo o propionato de fluticasona solo en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal de clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona en ratones, ratas y/o conejos revelaron pruebas de teratogenicidad así como también otros efectos tóxicos en el desarrollo. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, el Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal debería utilizarse durante el embarazo únicamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Clorhidrato de azelastina: Efectos teratogénicos: En ratones, el clorhidrato de azelastina provocó muerte embriofetal, deformaciones (paladar hendido; cola corta o ausente; costillas fusionadas, ausentes o bifurcadas), osificación tardía y disminución del peso fetal con una



dosis oral aproximadamente 610 veces la dosis intranasal diaria máxima recomendada para humanos (MRHDID) en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 68,6 mg/kg). Esta dosis también provocó toxicidad maternal como evidencia la disminución del peso corporal. No se produjeron efectos fetales o maternales con una dosis que fue aproximadamente 26 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 3 mg/kg).

En ratas, el clorhidrato de azelastina provocó deformaciones (oligodactilia y braquidactilia), osificación tardía y variaciones del esqueleto, en ausencia de toxicidad maternal, con una dosis oral aproximadamente 530 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 30 mg/kg). Con una dosis aproximadamente 1200 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 68,6 mg/kg), el clorhidrato de azelastina también causó muerte embriofetal y disminución del peso fetal; sin embargo, esta dosis provocó toxicidad maternal grave. No se produjeron efectos fetales o maternales con una dosis aproximadamente 53 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 3 mg/kg).

En conejos, el clorhidrato de azelastina provocó abortos, osificación tardía y disminución del peso fetal con dosis orales aproximadamente 1100 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 30 mg/kg); sin embargo, las dosis también resultaron en toxicidad maternal grave. No se produjeron efectos fetales o maternales con una dosis aproximadamente 11 veces la MRHDID (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 0,3 mg/kg).

Propionato de fluticasona: Efectos teratogénicos: Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados sistémicamente en niveles de dosis relativamente bajos. Los estudios subcutáneos en ratones y ratas con dosis aproximadamente equivalentes y 4 veces superiores, respectivamente, a la dosis intranasal diaria máxima recomendada para humanos en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 45 y 100 mcg/kg, respectivamente), revelaron toxicidad fetal caracteristica de compuestos corticosteroides potentes, incluyendo retraso en el crecimiento embrionario, onfalocele, paladar hundido y osificación craneal retrasada.

En los conejos, se observó reducción del peso fetal y paladar hundido con una dosis subcutánea menor a la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 4 mcg/kg). Sin embargo, no se registraron efectos teratogénicos con dosis orales de hasta aproximadamente 25 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 300 mcg/kg) de propionato de fluticasona en el conejo. En este estudio no se detectó propionato de fluticasona en el plasma, consistente con la biodisponibilidad baja establecida luego de la administración por vía oral.

La experiencia con corticosteroides orales desde su introducción en dosis farmacológicas, en oposición a fisiológicas, sugiere que los roedores son más propensos a sufrir efectos teratogénicos de los corticosteroides que los humanos. Además, ya que hay un incremento natural en la producción de corticosteroides durante el embarazo, la mayoría de las mujeres requerirán una dosis menor de corticosteroides exógenos y muchas no necesitarán tratamiento con corticosteroides durante el embarazo.

Efectos no teratogénicos: El propionato de fluticasona cruzó la placenta luego de la administración por vía oral de aproximadamente 4 y 25 veces la MRHDID en adultos (sobre la base de mg/m2 a una dosis maternal de 100 mcg/kg y 300 mcg/kg en ratas y conejos, respectivamente).

Lactancia: Se desconoce si Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, se debe tener mucho cuidado cuando se administra Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal a una madre en período de lactancia. Debido a que no hay datos de estudios bien controlados en humanos sobre el uso de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal por parte de mujeres en período de lactancia, de acuerdo con los datos de componentes individuales, se debería tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender la administración de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento con el mismo para la madre.

Clorhidrato de azelastina: Se desconoce si el clorhidrato de azelastina se excreta en la leche humana.

Propionato de fluticasona: Se desconoce si el propionato de fluticasona se excreta en la leche humana. Sin embargo, otros corticosteroides se excretan en la leche humana. La administración subcutánea de propionato de fluticasona tritiado a ratas lactantes de 10 mcg/kg (menos de la dosis intranasal máxima diaria recomendada en adultos sobre la base de mg/m2) resultó en radiactividad medible en la leche.

**Uso Pediátrico:** El uso de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal para rinitis alérgica estacional en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad es respaldado por los datos de seguridad y eficacia de los estudios clínicos y, la eficacia y seguridad establecida de la pulverización nasal de clorhidrato de azelastina y la pulverización nasal de propionato de fluticasona en este grupo etario. Según estos estudios, los hallazgos de seguridad en niños de entre 4-5 años de edad fueron similares a los de niños entre 6-11 años de edad, pero la eficacia no se estableció.

La seguridad y efectividad de Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores a 4 años.

Los estudios clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides intranasales pueden provocar la reducción en la velocidad del crecimiento en pacientes pediátricos. Este efecto ha sido observado en ausencia de pruebas de laboratorios de supresión del eje HHA, lo que sugiere que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible de la exposición sistémica a corticosteroides en pacientes pediátricos que algunas pruebas comúnmente utilizadas de la función del eje HHA. Los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad del crecimiento asociada con los corticosteroides intranasales, incluyendo el impacto en la altura adulta final, se desconocen. El potencial de crecimiento compensatorio luego de la suspensión del tratamiento con corticosteroides intranasales no se na estudiado de forma adecuada. El crecimiento de pacientes pediátricos que reciben corticosteroides intranasales, debe ser monitoreado rutinariamente. Los potenciales efectos sobre el crecimiento del tratamiento prolongado deben ser comparados con los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos/beneficios de tratamientos alternativos.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años de edad en adelante para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas registradas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con precaución; generalmente se debe comenzar en el extremo más bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS: No se han realizado estudios de interacción medicamentosa formales con Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen las de los Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal componentes individuales.

Depresores del sistema nervioso central: El uso concomitante de Clorhidrato de Azelastina 137 mcg / Propionato de Fluticasona 50 mcg spray nasal con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse ya que puede producirse somnolencia y deterioro mayor de la actividad del sistema nervioso central.

Citocromo P450 3A4: Ritonavir (fuerte inhibidor del CYP3A4) incrementó significativamente la exposición plasmática a propionato de fluticasona luego de la administración de la pulverización nasal acuosa de propionato de fluticasona, resultando en concentraciones séricas de cortisol significativamente reducidas. Durante el uso posterior a la comercialización, ha habido casos de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben propionato de fluticasona y ritonavir, que tuvieron como resultado efectos corticosteroides sistémicos tales como el síndrome de Cushing e insuficiencia adrenal. Por lo tanto, la administración concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir no se recomienda

Página 7 de 9



a menos que el beneficio potencial para el paciente sobrepasa el riesgo de efectos secundarios corticosteroides sistémicos.

Ketoconazol (también un fuerte inhibidor de CYP3A4), administrado en múltiples dosis de 200 mg en estado estable, incrementó la exposición plasmática de propionato de fluticasona, redujo la AUC de cortisol plasmático, pero no tuvo un efecto en la excreción urinaria de cortisol, luego de la administración de una única dosis de 1000 mcg de propionato de fluticasona por vía de inhalación oral.

Se debe tener cuidado cuando se administre Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal de manera concomitante con ketoconazol y otros conocidos potentes inhibidores del CYP3A4.

#### **EFECTOS ADVERSOS**

El uso de corticosteroides sistémicos y locales puede provocar:

- Somnolencia.
- Efectos nasales locales, incluyendo epistaxis, ulceración nasal, perforación del tabique nasal, problemas de cicatrización, infección por Candida albicans.
- Glaucoma y cataratas.
- Inmunosupresión.
- Efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA), incluyendo reducción del crecimiento.
- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes.
- Reacciones alérgicas cutáneas, prurito, urticaria.
- Sequedad e irritación de boca y garganta.
- Puede ocurrir también disgeusia, dolor de cabeza, pirexia, tos, congestión nasal, rinitis, infección viral, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor y diarrea.

Experiencía posterior a la comercialización: Los siguientes efectos adversos espontáneos han sido registrados con Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal o con uno de sus componentes activos (azelastina o fluticasona). Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible calcular con certeza la frecuencia con que se presentan o establecer una relación casual con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, aumento del ritmo cardíaco, palpitaciones

Trastornos oculares: visión borrosa, cataratas, conjuntivitis, sequedad e irritación, hinchazón de los ojos, glaucoma, aumento de la presión intraocular, visión anormal, xeroftalmia.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: dolores, irritación en el sitio de aplicación, dolor de pecho, edema en la cara y lengua, fatiga, tolerancia.

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis/reacciones anafilactoides que en raras ocasiones fueron graves, reacción de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: supresión del crecimiento.

Trastornos del sistema nervioso: alteración o pérdida del sentido del olfato y/o gusto, mareo, contracciones musculares involuntarias, parestesia, parosmia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, confusión, nerviosismo.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmos, tos. disfonia, disnea, afonía, perforación del tabique nasal, molestias nasales, sequedad nasal, dolores nasales, úlceras nasales, dolor de garganta, , cambios en la voz, respiración sibilante.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, eritema, hinchazón facial,, sarpullido.

Trastorno vascular: hipertensión.

#### **SOBREDOSIS**

Rinolergia contiene clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona; por lo tanto, deben tenerse en cuenta los riesgos asociados con sobredosis por los componentes individuales.



Clorhidrato de azelastina: No se han informado casos de sobredosis con clorhidrato de azelastina. Una sobredosis aguda con clorhidrato de azelastina en adultos con esta presentación tiene pocas probabilidades de resultar en efectos adversos con importancia clínica, además de mayor somnolencia. Los ensayos clínicos en adultos con dosis únicas de la formulación oral de clorhidrato de azelastina (hasta 16 mg) no han resultado en una mayor incidencia de efectos adversos graves. Se deben emplear medidas de soporte generales en caso de que ocurra una sobredosis. No existe un antídoto conocido para Clorhidrato de Azelastina/Propionato de Fluticasona (137 mcg/50 mcg) spray nasal. La ingestión oral de antihistamínicos tiene el potencial de causar efectos adversos graves en niños. Por lo tanto, Rinolergia debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

**Propionato de fluticasona:** La sobredosis crónica de propionato de fluticasona puede resultar en signos/síntomas de hipercorticismo. La administración intranasal de 2 mg (10 veces la dosis recomendada) de propionato de fluticasona dos veces al día durante 7 días en voluntarios humanos saludables se toleró bien. Se han estudiado dosis unicas de propionato de fluticasona de hasta 16 mg en voluntarios humanos, sin que se informaran efectos tóxicos agudos.

Las dosis orales repetidas de hasta 80 mg diarios durante 10 días en voluntarios, y las dosis orales repetidas de hasta 10 mg diarios por 14 días en pacientes se toleraron bien. Las reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada, y las incidencias fueron similares en los grupos de tratamiento activo y de placeo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, en posición vertical y con la tapa protectora de polvo puesta, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz. No almacenar en congelador o refrigerador.

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 120 dosis.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

[LOGO]

ONMOT GRANDOSO Jorge Luis CUIL 20182339483 anmat

CUIL 20120911113

**CHIALE Carlos Alberto** 

COLOMBO Rosana Beatriz CUIL 27184764712

## PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

# RINOLERGIA Azelastina / Fluticasona Spray Intranasal

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: 120 dosis

FÓRMULA:

Cada dosis contiene: Clorhidrato de Azelastina 137 mcg y Propionato de

Fluticasona 50 mcg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original, en posición vertical y con la tapa protectora de polvo puesta, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz. No almacenar en congelador o refrigerador.

#### **AGITAR ANTES DE USAR**

LOTE:

**VENCIMIENTO:** 

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Onmot IVAX Argentina SA CUIT 33501707029 Gerencia anmat

CHIALE Carlos Alberto CUIL 20120911113

OCOLOMBO Rosana Beatriz CUIL 27184764712

## PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

# RINOLERGIA Azelastina / Fluticasona Spray Intranasal

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: 120 dosis

FÓRMULA:

Cada dosis contiene:

Principios activos: Clorhidrato de Azelastina 137 mcg y Propionato de Fluticasona

50 mcg.

Excipientes: Avicel CL-611, Glicerina, Polisorbato 80, EDTA disódico, Alcohol

feniletílico. Cloruro de Benzalconio (solución 50%) y Agua purificada c.s

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

#### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original, en posición vertical y con la tapa protectora de polvo puesta. a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz. No almacenar en congelador o refrigerador.

#### **AGITAR ANTES DE USAR**

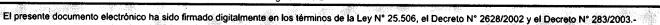
LOTE:

**VENCIMIENTO:** 

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ONMOL IVAX Argentina SA CUIT 33501707029 Gerencia ) anmal

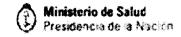
COLOMBO Rosana Beatriz CUIL 27184764712

i i

CHIALE Carlos Alberto CUIL 20120911113

Página 2 de 2





7 de septiembre de 2018

# **DISPOSICIÓN Nº 9049**

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

### **CERTIFICADO Nº 58809**

# **TROQUELES** EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000113-17-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica		
FLUTICASONA PROPIONATO 50 mcg/dosis - AZELASTINA CLORHIDRATO 137 mcg/dosis - SPRAY INTRANASAL	653742	

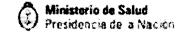
Tel. (+54-11) 4340-0800 - http://www.anmat.gov.ar - República Argentina



SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen CUIL 27319639956

Página 2 de 2





#### Buenos Aires, 06 DE SEPTIEMBRE DE 2018.-

# **DISPOSICIÓN Nº 9049**

#### **ANEXO**

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

### **CERTIFICADO Nº 58809**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

# 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: IVAX ARGENTINA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6023

# 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RINOLERGIA

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

**CLORHIDRATO** 

Concentración: 50 mcg/dosis - 137 mcg/dosis

Forma farmacéutica: SPRAY INTRANASAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0600 - http://www.anmat.gov.ar - República Argentina

Productos Médicos Av. Belgrano 1480 (C1093AAP), CABA

INAME Av. Caseros 2161 (C1264AAD), CABA INAL Estados Unidos 25 (C1101AAA), CABA Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA Sede Central Av. de Mayo 869 (C1084AAD), CABA





#### porcentual

## Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

FLUTICASONA PROPIONATO 50 mcg/dosis - AZELASTINA CLORHIDRATO 137 mcg/dosis

#### Excipiente (s)

GLICERINA 2,3 g%
POLISORBATO 80 0,0049 g%
EDTA DISODICO 0,01 g%
ALCOHOL FENILETILICO 0,25 g%
SOLUCION DE CLORURO DE BENZANCONIO 50 % P/V 0,02 g%
CELULOSA MICROCRISTALINA 1,699 g%
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 0,301 g%
AGUA PURIFICADA CSP 100 g%

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

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (I) AMBAR CON ACTUADOR Y BOMBA DOSIFICADORA

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 120 DOSIS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 120 DOSIS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN POSICIÓN VERTICAL Y CON LA TAPA PROTECTORA DE POLVO PUESTA, A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C Y PROTEGIDO DE LA LUZ. NO ALMACENAR EN CONGELADOR O REFRIGERADOR.

#### FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

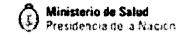
Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - http://www.anmat.gov.ar - República Argentina

Productos Médicos Av. Belgrano 1480 (C1093AAP), CABA

INAME Av. Caseros 2161 (C1264AAD), CABA INAL Estados Unidos 25 (C1101AAA), CABA Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA Sede Central Av. de Mayo 869 (C1084AAD), CABA





Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R01AD58

Acción terapéutica: Corticoesteroide antiinflamatorio asociado con un antagonista

del receptor H1 de histamina.

Vía/s de administración: NASAL (ACCION LOCAL)

Indicaciones: Rinolergia está indicado para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional de moderada a grave y rinitis alérgica perenne si la monoterapia con antihistamínico o glucocorticoide intranasal se considera insuficiente, en pacientes desde los 6 años de edad en adelante.

## 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

# a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	11047/16	JUAN JOSÉ CSTALLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	11047/16	JUAN JOSÉ CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

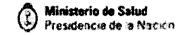
### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - http://www.anmat.gov.ar - República Argentina

Productos Médicos Av. Beigrano 1480 (C1093AAP), CABA

INAME Av. Caseros 2161 (C1264AAD), CABA INAL Estados Unidos 25 (C1101AAA), CABA Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA Sede Central Av. de Mayo 869 (C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	11047/16	JUAN JOSÉ CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente No: 1-0047-2000-000113-17-6



CHIALE Carlos Alberto CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - http://www.anmat.gov.ar - República Argentina