

Flixonase

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão tópica

50mcg



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flixonase® spray nasal aquoso
propionato de fluticasona

APRESENTAÇÃO

Flixonase® spray nasal aquoso é apresentado em frasco de vidro âmbar com 60 ou 120 doses adaptado ao atomizador.
Flixonase® spray nasal aquoso é uma suspensão microfina de propionato de fluticasona para administração tópica na mucosa nasal por meio de um aplicador de spray dosimetrado. Cada dose libera 100 mg da suspensão e contém 50 mcg de propionato de fluticasona.

USO INTRANASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose de **Flixonase® spray nasal aquoso** contém:

propionato de fluticasona.....50 mcg

veículo*: q.s.p..... 1 dose

* dextrose anidra, avicel, álcool fenilético, cloreto de benzalcônio, polissorbato 80, ácido clorídrico diluído e água destilada

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Flixonase® spray nasal aquoso está indicado para profilaxia e tratamento da rinite alérgica sazonal e perene, inclusive febre do feno, em adultos e crianças acima de 4 anos de idade. Para pacientes com rinite alérgica, **Flixonase® spray nasal aquoso** também é indicado para o controle da dor e da pressão sinusal associadas à doença.

O propionato de fluticasona tem potente atividade anti-inflamatória, mas quando usado topicamente na mucosa nasal não exibe nenhuma atividade sistêmica detectável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo em pacientes com rinite alérgica de moderada a grave, entre 12 e 50 anos de idade, **Flixonase® spray nasal aquoso** reduziu de forma estatisticamente significativa a rinorreia, o prurido e a congestão nasal quando comparado a placebo ($p < 0,001$)¹. Em outro estudo com maiores de 12 anos, que considerou a soma de uma pontuação de sintomas (congestão e prurido nasal, rinorreia e espirros), **Flixonase® spray nasal aquoso** melhorou em 91% os sintomas em comparação a placebo². **Flixonase® spray nasal aquoso** reduziu de forma significativa a dor e a pressão sinusal ao longo de 14 dias de uso num estudo multicêntrico em 206 pacientes sintomáticos com rinite alérgica ($p = 0,002$ nos dias 1 a 7 e $p \leq 0,023$ nos dias 8 a 14)³.

1- DI LORENZO, G. *et al.* Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy, 34(2): 259-267, 2004.

2- DYKEWICZ, M.S. *et al.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). Ann Allergy Asthma Immunol. 91(1): 44-48, 2003.

3- RATNER, PH *et al.* Relief of sinus pain and pressure with fluticasone propionate aqueous nasal spray: a placebo-controlled trial in patients with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 23(4): 259-263, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O propionato de fluticasona é um corticosteroide que possui atividade anti-inflamatória potente. No entanto, quando usado topicamente na mucosa nasal, não se detecta atividade sistêmica. O propionato de fluticasona pode ocasionar supressão baixa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) ou não produzir supressão. Após administração nasal da dose de 200 mcg/dia, não se detectou nenhuma alteração significativa na área sob a curva (AUC) do cortisol sérico em 24 horas, em comparação a placebo (taxa de 1,01; IC de 90% de 0,9-1,14). O tempo estimado para início de ação do propionato de fluticasona é de 12 horas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração intranasal de propionato de fluticasona (200 mcg/dia), a concentração plasmática máxima em estado de equilíbrio não foi quantificável na maioria dos indivíduos ($< 0,01$ ng/mL). A maior C_{max} observada foi de 0,017 ng/mL. A absorção direta no nariz é mínima devido à baixa solubilidade aquosa, e a maior parte da dose é eventualmente ingerida. A biodisponibilidade oral absoluta também é muito baixa ($< 1\%$), devido à reduzida absorção no trato gastrointestinal e ao metabolismo de primeira passagem. A absorção sistêmica total resultante tanto da absorção nasal quanto oral da dose ingerida é mínima.

Distribuição

O propionato de fluticasona possui grande volume de distribuição no estado de equilíbrio (aproximadamente 318 litros). A ligação com proteínas plasmáticas é moderadamente alta (91%).

Metabolismo

O propionato de fluticasona é eliminado rapidamente da circulação sistêmica, principalmente por metabolismo hepático, pela transformação em um ácido carboxílico, metabólito inativo, pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. O propionato de fluticasona ingerido também é submetido a extenso metabolismo de primeira passagem. Os médicos devem ter cautela ao coadministrar potentes inibidores da CYP3A4, como cetoconazol e ritonavir, que podem aumentar a exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

Eliminação

A taxa de eliminação da administração intravenosa do propionato de fluticasona é linear acima da faixa de dose de 250-1.000 mcg e se caracteriza por alto *clearance* plasmático (CL=1,1 L/min). O pico de concentração plasmática se reduz em aproximadamente 98% no período de três a quatro horas, e apenas baixas concentrações plasmáticas são associadas com meia-vida terminal de 7.8 horas. O *clearance* renal do propionato de fluticasona é mínimo (<0,2%) e menor que 5% para o metabólito ácido carboxílico. A principal via de eliminação do propionato de fluticasona e de seus metabólitos é biliar.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Flixonase® spray nasal aquoso** é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As infecções das vias nasais devem ser adequadamente tratadas, porém não constituem uma contraindicação específica ao tratamento com propionato de fluticasona.

O benefício total conferido pelo **Flixonase® spray nasal aquoso** pode não ser alcançado se não alguns dias após o início do tratamento.

Os médicos devem ter cautela na mudança da medicação de pacientes tratados com corticoides sistêmicos para o tratamento com propionato de fluticasona, principalmente se houver alguma razão para supor que sua função adrenal esteja comprometida.

Efeitos sistêmicos com corticosteroides nasais foram relatados, particularmente em doses elevadas prescritas por períodos prolongados. Estes efeitos são menos prováveis de ocorrer com o uso de corticosteroides nasais do que com corticosteroides orais e podem variar entre indivíduos e entre diferentes formulações de corticosteroides.

Foi observada uma velocidade de crescimento reduzida em crianças tratadas com corticosteroides intranasais. Portanto, as crianças devem ser mantidas com a menor dose capaz de controlar adequadamente os sintomas.

Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes que receberam propionato de fluticasona e ritonavir, o que resultou em efeitos sistêmicos dos corticosteroides, inclusive Síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e de ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício para o paciente supere o risco dos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides (ver o item Interações Medicamentosas).

Embora o **Flixonase® spray nasal aquoso** seja capaz de controlar a rinite alérgica sazonal, alguns pacientes necessitam de terapia adicional apropriada devido ao aumento dos alérgenos no verão.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças

Ver o item Posologia e Modo de Usar.

Idosos (acima de 65 anos)

A dose normal para adultos é aplicável.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem relatos sobre o efeito deste medicamento na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Assim como ocorre com outros fármacos, o uso de propionato de fluticasona spray nasal aquoso durante a gravidez e a lactação humana somente deve ser considerado após avaliação do risco-benefício do produto e de terapias alternativas..

As evidências disponíveis sobre a segurança na gravidez humana são inadequadas. Em estudos de reprodução em animais, efeitos adversos típicos de corticosteroides potentes são observados apenas em níveis altos de exposição sistêmica. A aplicação intranasal direta assegura exposição sistêmica mínima. Não se investigou a excreção do propionato de fluticasona no leite humano. Quando níveis plasmáticos mensuráveis foram obtidos em estudos feitos com ratas de laboratório lactantes após a administração subcutânea, houve evidências da presença de propionato de fluticasona no leite materno. No entanto, os níveis plasmáticos, após aplicação intranasal de propionato de fluticasona nas doses recomendadas, provavelmente serão baixos.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em circunstâncias normais, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona após dose intranasal são muito baixas, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pelo citocromo P450 3A4 no fígado e no intestino. Portanto, são pouco prováveis as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas por este medicamento.

Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos sadios demonstrou que o ritonavir (um inibidor potente do citocromo P450 3A4) pode aumentar largamente a concentração plasmática do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções significativas da

concentração de cortisol no soro. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes que receberam propionato de fluticasona e ritonavir intranasal ou inalatório, o que causou efeitos sistêmicos dos corticosteroides, inclusive Síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso de propionato de fluticasona e de ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício para o paciente supere o risco dos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Estudos demonstraram que outros inibidores do citocromo P450 3A4 produzem aumentos discretos (eritromicina) e menores (cetoconazol) na exposição sistêmica ao propionato de fluticasona, sem reduções significativas das concentrações de cortisol no soro. Deve-se ter cautela ao coadministrar potentes inibidores do citocromo P450 3A4 (como cetoconazol), pois há um potencial aumento da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Flixonase® spray nasal aquoso é uma suspensão opaca, branca, livre de qualquer material estranho visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Sempre use **Flixonase® spray nasal aquoso** exatamente como seu médico lhe indicou. Não exceder a dose recomendada. Verifique com seu médico se você não tiver certeza.

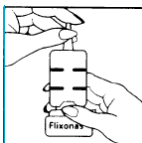
O uso de **Flixonase® spray nasal aquoso** destina-se apenas a administração por via intranasal.

Instruções de uso:

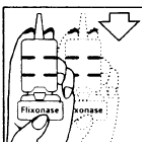
- 1) Antes de usar, assoe o nariz levemente.



- 2) Agite o frasco e remova a tampa do aplicador.



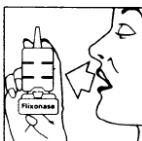
- 3) Se o spray estiver sendo utilizado pela primeira vez, teste o produto acionando-o 6 vezes antes da utilização. Se não foi utilizado durante uma semana ou mais, teste o produto acionando-o 1 vez antes da utilização. Para isso, pressione o aplicador para baixo com os dedos indicador e médio, usando o polegar para sustentar a base do frasco.



- 4) Feche uma das narinas pressionando, com o polegar, o meato nasal. Coloque o aplicador na outra narina, como indica a ilustração. Depois pressione conforme está descrito no passo 3.



5) Respire através da boca. Se for preciso usar duas doses em cada narina, repita os passos 4 e 5.



6) Repita todo o processo na outra narina.



7) Quando terminar de usar o produto, limpe-o com um lenço ou pano e coloque a tampa no aplicador.

Se o spray não funcionar ou parecer entupido, siga as instruções do item Limpeza do Aparelho. Não use um alfinete nem outro objeto pontiagudo para tentar desobstruir ou aumentar a abertura do spray. Isso danificará o mecanismo do dispositivo.

Limpeza do aparelho

Seu spray deve ser limpo pelo menos uma vez por semana conforme segue:

- 1) Retire o aplicador do frasco pressionando-o levemente para cima.
- 2) Lave o aplicador e a tampa com água morna.
- 3) Deixe secar em local arejado.
- 4) Recoloque o aplicador e a tampa.

Posologia

Para benefício terapêutico total, o uso regular é essencial. Os médicos devem explicar para seus pacientes que este medicamento pode não ter efeito imediato e que o alívio máximo talvez só seja atingido três ou quatro dias após o início do tratamento.

Flixonase® spray nasal aquoso deve ser utilizado exclusivamente por via intranasal.

Para a profilaxia e o tratamento de rinite alérgica sazonal e perene.

Adultos e crianças maiores de 12 anos de idade.

Duas doses em cada narina uma vez ao dia, de preferência pela manhã. Em alguns casos, duas doses em cada narina duas vezes ao dia podem ser necessárias. A dose diária máxima é obtida com quatro aplicações em cada narina e não deve ser excedida.

Crianças de 4 a 11 anos de idade

Uma dose em cada narina uma vez ao dia, de preferência pela manhã. Em alguns casos, pode ser necessário aplicar uma dose em cada narina duas vezes ao dia. A dosagem diária máxima não deve exceder duas doses em cada narina.

Idosos

A dose normal para adultos é aplicável.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (>1/10): epistaxe.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): cefaleia, disgeusia, cacosmia, ressecamento nasal, irritação nasal, ressecamento na garganta, irritação na garganta.

Assim como, com uso de outros sprays nasais, sabor e odor desagradável, além de cefaleia foram relatados.

Tal como acontece com outros produtos intranasais: secura, irritação do nariz e da garganta e epistaxe foram relatados.

Reações muito raras (<1/10.000): reações de hipersensibilidade, anafilaxia/reações anafiláticas, broncoespasmo, *rash* cutâneo, edema de face ou língua; glaucoma, catarata (*); perfuração do septo nasal.

Após o uso de corticosteroides intranasais perfurações do septo nasal foram relatadas.

* Um número muito pequeno de relatos espontâneos foi identificado durante tratamento prolongado. Entretanto, estudos clínicos de mais de um ano de duração demonstraram que o propionato de fluticasona intranasal não está associado com o aumento da incidência de eventos oculares, inclusive catarata, elevação da pressão intraocular ou glaucoma.

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal

10. SUPERDOSE

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da superdose aguda ou crônica do propionato de fluticasona. A administração intranasal de 2 mg do propionato de fluticasona duas vezes ao dia durante sete dias em voluntários humanos saudáveis não teve efeito sobre a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

A administração de doses maiores que a recomendada durante um longo período pode causar a supressão temporária da função adrenal. Nesses pacientes, o tratamento com propionato de fluticasona deve continuar em dose suficiente para controlar os sintomas; as funções adrenais retornarão ao normal em poucos dias e poderão ser monitoradas pela medição do cortisol plasmático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0167

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18.875

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A.

Avda. Extremadura, 3-09400 - Aranda del Duero (Burgos) – Espanha

Embalado por: GlaxoSmithKline México S.A. de C.V.

Calzada México-Xochimilco Nº 4900, Col San Lorenzo

Huipulco, México DF, C.P. 14370 - México

Registrado e Importador por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Flixonase_sustop_GDS26.IPI06_ L0007



Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0277757136	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	_____	Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável
Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2013	_____	Reações Adversas