

Flutivate
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Pomada
0,05mg/g

Flutivate® pomada – profissional da saúde
Modelo de texto de bula

gsk GlaxoSmithKline

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flutivate®

propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Flutivate® pomada contém 0,05mg/g (0,005%) de propionato de fluticasona e é apresentado em bisnaga contendo 15 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1g **Flutivate® pomada** contém:

propionato de fluticasona.....0,05 mg

excipientes*.....q.s.p.....1 g

* parafina líquida, propilenoglicol, sesquiolato de sorbitano, cera microcristalina.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Flutivate® pomada é um potente corticosteroide tópico indicado para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade, para o alívio de manifestações inflamatórias e pruriginosas de dermatoses suscetíveis a corticosteroides.

Entre as indicações incluem-se as seguintes:

- Dermatite atópica
- Psoríase (excluindo psoríase em placa disseminada)
- Dermatite de contato alérgica ou irritativa
- Redução do risco de recidiva de dermatite atópica recorrente crônica, uma vez que um episódio agudo tenha sido efetivamente tratado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

I. Outro estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, comparou a segurança e a eficácia de propionato de fluticasona 0,005% pomada com dipropionato de betametasona 0,05% pomada. Os produtos foram utilizados duas vezes ao dia em 92 pacientes com eczema moderado a grave. Ambos os tratamentos foram considerados semelhantes quanto à eficácia após 2 e 4 semanas de estudo, além de comparativamente bem tolerados.¹

II. Em um estudo aberto, 21 pacientes com dermatite atópica foram tratados com propionato de fluticasona 0,005% pomada duas vezes ao dia durante 2 semanas, e, em seguida, uma vez ao dia durante dois dias consecutivos por semana durante 8 semanas. Após 2 semanas, 95% das lesões faciais e intertriginosas e também 95% de outras lesões responderam ao tratamento. Durante a terapia em longo prazo, o sucesso ao tratamento foi mantido em > 76% dos casos. O tratamento mostrou rápida resposta e apresentou eficácia com baixa taxa de recorrência e sem evidência de atrofia da pele ou telangiectasia em mais de 10 semanas de estudo.²

III. Um outro estudo comparou a eficácia e a segurança de propionato de fluticasona 0,005% pomada e tacrolimus 0,03% pomada. Os produtos foram aplicados duas vezes ao dia durante 3 semanas para tratamento de crianças (com idade entre 2-15 anos) com dermatite atópica moderada a grave que não haviam respondido satisfatoriamente a outras terapias de primeira linha. Ambos os medicamentos demonstraram uma eficácia semelhante, com taxa de resposta de 91,5% para fluticasona e 86,3% para tacrolimus, e promoveram benefícios semelhantes na melhoria global da doença e na qualidade do sono, com menor índice de ardor local à aplicação no grupo que utilizou fluticasona.³

IV. Outro estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, comparou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de propionato de fluticasona 0,005% pomada e dipropionato de betametasona 0,05% pomada no tratamento da psoríase. Um total de 74 pacientes com psoríase moderada a grave foram tratados durante 12 semanas. O estudo não revelou diferenças significativas entre os dois grupos, nenhum medicamento mostrou alterações laboratoriais ao longo de 12 semanas e ambos foram bem tolerados.⁴

V. Outro estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, de duração de 20 semanas, comparou a eficácia e a segurança de propionato de fluticasona 0,05% creme e propionato de fluticasona 0,005% pomada na redução do risco de recidiva no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Os pacientes aplicaram fluticasona creme ou pomada, uma vez ou duas vezes por dia durante 4 semanas para estabilizar a doença. Pacientes que responderam com êxito (295 do total de 376) continuaram o tratamento até a semana 16 da fase de manutenção, com a aplicação de fluticasona (creme ou pomada) ou sua base placebo duas vezes por semana nas áreas afetadas acompanhada pelo uso diário de emoliente. Após 16 semanas, a doença permaneceu sob controle em 87 pacientes utilizando fluticasona duas vezes por semana. O tempo médio para a recidiva foi de 6 semanas para uso do emoliente isoladamente, em comparação com mais de 16 semanas para o grupo da fluticasona. Ambas as apresentações foram bem toleradas, com um baixo risco de efeitos adversos locais.⁵

Referências:

- 1) Delescluse J, van der Endt JD. A comparison of the safety, tolerability, and efficacy of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of eczema. Cutis 1996; 57: 32-38.

- 2) Tan MH, Meador SL, Singer G, Lebwohl MG. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas. *Int J Dermatol* 2002; 41: 804–809.
- 3) Doss N, Kamoun MR, Dubertret L et al. Efficacy of tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind noninferiority trial vs. fluticasone 0.005% ointment. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 321–329.
- 4) Roberts DT: Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996;57:27–31.
- 5) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367–1373.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC

D07AC (Corticosteroide, potente (Grupo III))

Mecanismo de ação

Os corticosteroides tópicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas e vasoconstritoras. Essas drogas atuam como agentes antiinflamatórios, através de múltiplos mecanismos, para inibir as reações alérgicas de fase tardia, incluindo diminuição da densidade dos mastócitos, redução da quimiotaxia e ativação de eosinófilos, diminuição da produção de citocinas por linfócitos, monócitos, mastócitos e eosinófilos e inibição do metabolismo do ácido araquidônico.

O propionato de fluticasona é um glicocorticoide com alta potência anti-inflamatória tópica, mas baixa atividade supressora do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, após administração dérmica. Por essa razão, possui índice terapêutico maior do que o da maioria dos esteroides comumente disponíveis. Mostra alta potência glicocorticoide sistêmica após administração subcutânea, mas atividade oral muito fraca, provavelmente devido à inativação metabólica. Estudos *in vitro* mostram forte afinidade e atividade agonista para os receptores humanos dos glicocorticoides.

Efeitos farmacodinâmicos

O propionato de fluticasona não possui efeitos hormonais inesperados e nenhum efeito apreciável e evidente sobre os sistemas nervoso central e periférico, gastrintestinal, cardiovascular ou respiratório.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade é muito baixa após administração tópica ou oral, devido à limitada absorção através da pele ou a partir do trato gastrintestinal e por causa do extenso metabolismo de primeira passagem.

Por essa razão, a exposição sistêmica ao propionato de fluticasona a partir de qualquer ingestão do pomada contendo o mesmo será baixa.

Distribuição

Estudos de distribuição têm mostrado que somente traços do composto administrado por via oral atingem a circulação sistêmica, e que qualquer propionato de fluticasona disponível sistemicamente é rapidamente eliminado na bile e excretado nas fezes.

O propionato de fluticasona não permanece em nenhum tecido e não se liga à melanina.

Metabolismo

Os dados de farmacocinética em rato e cão indicam rápida eliminação e extenso *clearance* metabólico. No homem, o *clearance* metabólico também é extenso e a eliminação é, consequentemente, rápida. Desse modo, a droga que entra na circulação sistêmica através da pele será rapidamente inativada. A rota principal de metabolismo é a hidrólise a um ácido carboxílico, que possui atividade glicocorticoide ou antiinflamatória muito fraca.

Eliminação

Em todas as espécies animais de teste, a rota de excreção do propionato de fluticasona foi independente da via de administração. A excreção é predominantemente fecal e essencialmente completada dentro de 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado nos seguintes casos:

- Infecções cutâneas sem tratamento
- Rosácea
- Acne vulgar
- Dermatite perioral
- Prurido sem inflamação
- Prurido perianal e genital
- Dermatoses em crianças com menos de 1 ano de idade, incluindo dermatite e assaduras pelo uso de fralda

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Flutivate® pomada deve ser usado com cautela em pacientes com história de hipersensibilidade local aos corticosteroides ou a qualquer dos excipientes presentes na formulação. As reações de hipersensibilidade local (ver Reações Adversas) podem lembrar os sintomas da condição sob tratamento.

Supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

As manifestações de hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) e supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), levando à insuficiência glicocorticosteroide, podem ocorrer em alguns indivíduos, como resultado da absorção sistêmica aumentada de corticosteroides tópicos.

Se uma das condições acima for observada, deve-se suspender a droga gradualmente, reduzindo a frequência de aplicação, ou substituindo por um corticosteroide menos potente. A suspensão abrupta do tratamento pode resultar em insuficiência glicocorticosteroide (ver Reações Adversas).

Os fatores de risco para o aumento de efeitos sistêmicos são:

- Potência e formulação do esteroide tópico;
- Duração da exposição;
- Aplicação em uma área de grande extensão;
- Uso sobre áreas oclusivas da pele, por exemplo, em áreas intertriginosas ou sob forma de curativos oclusivos (em bebês, a fralda pode atuar como um curativo oclusivo);
- Aumento da hidratação do estrato córneo;
- Uso em áreas de pele delgada, como a face;
- Uso na pele com fissuras ou outras condições nas quais a barreira cutânea possa estar danificada;
- Em comparação com os adultos, as crianças e os bebês podem absorver proporcionalmente maiores quantidades de corticosteroides tópicos e, deste modo, serem mais suscetíveis aos efeitos adversos sistêmicos. Isto ocorre porque as crianças têm uma barreira cutânea imatura e uma maior área de superfície em relação ao peso corporal, quando comparadas com os adultos.

Crianças

Em bebês e crianças abaixo de 12 anos de idade, a terapia contínua com corticosteroides tópicos em longo prazo deve ser evitada quando possível, uma vez que a supressão adrenal tem maior probabilidade de ocorrer.

Uso no tratamento de Psoríase

Os corticosteroides tópicos devem ser utilizados com cautela em casos de psoríase, uma vez que foram relatados alguns casos de recidiva por rebote, desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustulosa generalizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistêmica devido a um comprometimento da função de barreira da pele. Na utilização em casos de psoríase, é importante uma supervisão cuidadosa do paciente.

Aplicação na face

A aplicação prolongada sobre a face é indesejada, uma vez que essa área é mais suscetível a alterações atróficas.

Aplicação sobre as pálpebras

Se aplicado nas pálpebras, é necessário cuidado para assegurar que o medicamento não penetre nos olhos, uma vez que o desenvolvimento de catarata e glaucoma pode resultar da exposição repetida.

Infecção concomitante

Terapia antimicrobiana apropriada deve ser usada sempre que se tratar lesões inflamatórias que tenham se tornado infectadas. Qualquer disseminação da infecção requer a retirada da terapia corticosteroide tópica e a administração de terapia antimicrobiana apropriada.

Risco de infecções com oclusão

A infecção bacteriana é estimulada pelas condições de calor e umidade nas áreas intertriginosas da pele ou causadas por curativos oclusivos. Ao usar curativos oclusivos, a pele deve ser limpa antes de se colocar um curativo novo.

Úlcera crônica na perna

Os corticosteroides tópicos são algumas vezes, utilizados para tratar a dermatite ao redor das úlceras crônicas da perna. Contudo, esse uso pode estar associado com a maior ocorrência de reações de hipersensibilidade e com o aumento do risco de infecção local.

É muito improvável que ocorra supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (cortisol plasmático matinal menor que 5 mcg/dL) como resultado do uso terapêutico de **Flutivate® pomada**, a menos que mais de 50% da superfície corporal de um adulto esteja sendo tratada e que se esteja aplicando mais de 20 g do medicamento por dia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para investigar os efeitos de **Flutivate® pomada** sobre o desempenho ao dirigir ou sobre a capacidade de operar máquinas. Um efeito deletério sobre tais atividades não parece ser previsto com base no perfil de reações adversas do **Flutivate® pomada** de uso tópico.

Teratogenicidade

Estudos de reprodução sugerem que a administração de corticosteroides a fêmeas grávidas pode resultar em anomalias do desenvolvimento fetal, incluindo fenda palatina/lábio leporino. No entanto, em humanos, não existem provas convincentes de que os corticosteroides sistêmicos causem

Flutivate® pomada – profissional da saúde
Modelo de texto de bula

aumento da incidência de anomalias congênitas, tais como fenda palatina/lábio leporino.

Reprodução

Em um estudo de fertilidade e desempenho reprodutivo geral em ratos, o propionato de fluticasona, administrado por via subcutânea, em doses de até 50 microgramas/kg por dia em fêmeas e de até 100 microgramas/kg por dia em machos (mais tarde reduzidos para 50 microgramas/kg por dia) não teve efeito sobre o acasalamento ou a fertilidade.

Genotoxicidade

Propionato de fluticasona não se mostrou mutagênico em uma série de ensaios *in vitro* de células bacterianas e de mamíferos.

Carcinogênese

Estudos de longo prazo para investigar o potencial carcinogênico do propionato de fluticasona, quando administrado por via tópica ou oral, não mostraram nenhuma evidência de carcinogênese.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados em seres humanos para avaliar os efeitos dos corticosteroides tópicos sobre a fertilidade.

Gravidez

Os dados sobre o uso de propionato de fluticasona em mulheres grávidas são limitados.

A administração tópica de corticosteroides em animais prenhes pode causar anormalidades no desenvolvimento fetal. A relevância dessa descoberta em humanos não está estabelecida. Contudo, a administração de **Flutivate® pomada** durante a gravidez somente deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possibilidade de risco ao feto. Uma quantidade mínima deverá ser utilizada pelo menor tempo possível.

Lactação

Ainda não é reconhecido se o uso de corticosteroides tópicos pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno.

O uso seguro de corticosteroides tópicos durante a gravidez e lactação ainda não foi estabelecido.

Quando níveis plasmáticos mensuráveis foram obtidos em ratas de laboratório lactantes, após administração subcutânea, houve evidência do propionato de fluticasona no leite.

A administração de **Flutivate® pomada** durante a lactação só deverá ser considerada se o benefício esperado para a mãe superar o risco para o bebê. Se utilizado durante a lactação, **Flutivate® pomada** não deve ser aplicado sobre as mamas, para evitar uma ingestão acidental pelo bebê.

Categoria C de risco na gravidez

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi demonstrado que as drogas coadministradas que podem inibir o CYP3A4 (por exemplo, ritonavir e itraconazol) inibem o metabolismo dos corticosteroides, levando a um aumento da exposição sistêmica. A extensão em que essa interação é clinicamente relevante depende da dose e da via de administração dos corticosteroides e da potência do inibidor do CYP3A4.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade do **Flutivate® pomada** 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

Flutivate® pomada: pomada branca ou quase branca.

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

Aplique uma camada fina de **Flutivate® pomada**, apenas uma quantidade suficiente para cobrir toda a área afetada, e fricione suavemente.

Posologia

Adultos, idosos, crianças e bebês a partir de 1 ano de idade.

As pomadas são adequadas principalmente para lesões secas, liquenificadas ou escamosas.

Flutivate® pomada – profissional da saúde
Modelo de texto de bula

Tratamento de dermatoses inflamatórias

Aplique uma camada fina, apenas uma quantidade suficiente para cobrir toda a área afetada e fricione suavemente uma ou duas vezes por dia por até quatro semanas, até que ocorra uma melhora. Então reduza a frequência das aplicações ou mude para uma preparação menos potente. Aguarde um tempo suficiente para absorção após cada aplicação, antes de aplicar um emoliente. Se a condição piorar ou não melhorar em um prazo de duas a quatro semanas, o tratamento e o diagnóstico devem ser reavaliados.

Dermatite atópica

Assim que obter o controle, a terapia com corticosteroides tópicos deve ser descontinuada gradualmente, mantendo-se o uso do emoliente como terapia de manutenção. A reincidência de dermatoses preexistentes pode ocorrer com a descontinuação abrupta do uso de esteroides tópicos, principalmente no caso de preparações potentes.

Redução do risco de recidiva

Depois do tratamento eficaz de um episódio agudo, a frequência de aplicação deve ser reduzida a uma vez ao dia, duas vezes por semana, sem oclusão. A aplicação deve ser contínua em todos os locais anteriormente afetados ou em locais conhecidos de recidiva em potencial. Este regime deve ser combinado com o uso cotidiano de emolientes. A condição deve ser reavaliada regularmente.

Crianças a partir de 1 ano de idade

As crianças têm uma probabilidade maior de desenvolver efeitos colaterais locais e sistêmicos dos corticosteroides e, em geral, necessitam de tratamentos mais curtos e agentes menos potentes do que os adultos.

Deve-se tomar cuidado ao usar o **Flutivate® pomada** para assegurar que seja aplicada a quantidade mínima que forneça os benefícios terapêuticos esperados.

Idosos

Estudos clínicos não identificaram diferenças de resposta entre os indivíduos idosos e os mais jovens. A maior incidência de comprometimento da função renal ou hepática no idoso pode retardar a eliminação do fármaco caso ocorra absorção sistêmica. Portanto, deve-se utilizar a quantidade mínima necessária pelo menor tempo possível para se obter os benefícios clínicos desejados.

Comprometimento hepático/renal

Em caso de ocorrência de absorção sistêmica (quando a aplicação é feita sobre uma área de grande extensão por um período prolongado), o metabolismo e a eliminação podem ser retardados, aumentando assim, o risco de toxicidade sistêmica. Portanto, deve-se utilizar a quantidade mínima necessária, pelo menor tempo possível para se obter os benefícios clínicos desejados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a drogas (ADRs) estão listadas abaixo pela classificação sistêmica orgânica MedDRA e por frequência. De acordo com a frequência, as reações são definidas como: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) e muito raras (<1/10.000), incluindo-se relatos isolados.

Dados pós-comercialização

Reação comum (>1/100 e <1/10):

- Prurido

Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100):

- Ardores locais

Reações muito raras (<1/10.000):

- Infecções oportunistas
- Hipersensibilidade
- Supressão no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): características da Síndrome de Cushing (por exemplo: cara de lua, obesidade central), atraso/retardo de ganho de peso e de crescimento em crianças, osteoporose, glaucoma, hiperglicemia/glicosúria, catarata, hipertensão, aumento de peso/obesidade, diminuição do nível de cortisol endógeno
- Adelgaçamento na pele, atrofia, estrias, telangiectasias, alteração na pigmentação, hipertricose, dermatite alérgica de contato, exacerbação de sintomas subjacentes, psoriase pustulosa, eritema, rash, urticária

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

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

O propionato de fluticasona aplicado topicalmente pode ser absorvido em quantidades suficientes para produzir efeitos sistêmicos.

A superdosagem aguda é muito improvável de ocorrer. Entretanto, no caso de superdosagem crônica ou devido ao mau uso, podem surgir efeitos de hipercortisolismo (ver Reações Adversas).

Tratamento

Caso ocorra superdosagem de **Flutivate® pomada**, este deve ser suspenso gradualmente reduzindo-se a frequência de aplicação ou substituindo por um corticosteroide menos potente, em virtude do risco de insuficiência glicocorticosteroide.

O manejo adicional deve ser feito conforme indicado clinicamente ou como recomendado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

Flutivate® pomada – profissional da saúde
Modelo de texto de bula



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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0246
Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira
CRF-RJ Nº 18875

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Flutivate_pom_GDS13_IPI02_L0035



Flutivate
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Creme
0,5mg/g



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flutivate®

propionato de fluticasona

APRESENTAÇÕES

Flutivate® creme contém 0,5mg/g (0,05%) de propionato de fluticasona e é apresentado em bisnaga contendo 15 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1g de **Flutivate® creme** contém:

propionato de fluticasona0,5 mg

excipientes*..... q.s.p.....1 g

* parafina líquida, álcool cetoestearílico, miristato de isopropila, cetomacrogol 1000, propilenoglicol, imidureia, fosfato dissódico dodecahidratado, ácido cítrico anidro, água purificada.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Flutivate® creme é um potente corticosteroide tópico indicado para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade, para o alívio de manifestações inflamatórias e pruriginosas de dermatoses suscetíveis a corticosteroides.

Entre as indicações incluem-se as seguintes:

- Dermatite atópica
- Psoríase (excluindo psoríase em placa disseminada)
- Dermatite de contato alérgica ou irritativa
- Redução do risco de recidiva de dermatite atópica recorrente crônica, uma vez que um episódio agudo tenha sido efetivamente tratado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

I. Estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, paralelo, envolvendo 120 pacientes, comparou a tolerabilidade de dois corticosteroides tópicos (propionato de fluticasona 0,05% creme e butirato de hidrocortisona 0,1% creme) no tratamento de dermatite atópica moderada a grave por 12 semanas.

A eficácia foi avaliada durante as primeiras 4 semanas de tratamento. Como resultados, fluticasona creme mostrou ser semelhante em termos de eficácia à hidrocortisona creme, além de seguro e bem tolerado em todo o período do estudo.¹

II. Estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico comparou propionato de fluticasona 0,05% creme e butirato de hidrocortisona 0,1% creme, aplicados duas vezes ao dia durante 4 semanas para tratamento da psoríase. Foram incluídos 125 pacientes com psoríase moderada a grave. Segundo a avaliação dos investigadores, a fluticasona 0,05% mostrou superioridade à hidrocortisona após 3 semanas e na visita final do tratamento. A taxa de resposta considerada boa ou excelente ao final do tratamento foi de 79% no grupo que recebeu fluticasona e 68% no grupo que usou hidrocortisona.²

III. Um estudo clínico duplo-cego avaliou o efeito de propionato de fluticasona 0,05% creme na dermatite de contato. Foram incluídos 20 voluntários com dermatite de contato conhecida a níquel. No dia 1, testes de contato com níquel a 5% ou solução salina foram aplicados durante 48 horas no antebraço, induzindo lesão clínica. Foram avaliados parâmetros clínicos, perda de água transepidermica e hidratação da pele antes da aplicação do teste, no dia 4 (0, 2 e 6 horas após o início da lesão de dermatite de contato) e nos dias 5 a 8. Fluticasona tópica e seu veículo foram aplicados duas vezes ao dia a partir do dia 4 nos locais com dermatite de contato. Como resultados, a perda transepidermica de água foi significativamente diminuída nos locais tratados com fluticasona na fase inicial da dermatite de contato (dia 4, 6 horas após a primeira aplicação) e a eficácia clínica mostrou uma melhora significativa nos dias 7 e 8.³

IV. Um amplo estudo multicêntrico, de três fases (estabilização, manutenção e follow-up) comparou o regime de dose intermitente de propionato de fluticasona 0,05% creme (aplicado duas vezes por semana) com seu veículo base na redução do risco de recidiva, ambos associados ao uso diário de emoliente.

Foram incluídos um total de 372 pacientes adultos e crianças (com idade entre 3 meses a 65 anos) com dermatite atópica moderada ou grave. Destes, um total de 348 pacientes (231 crianças e 117 adultos), que obtiveram sucesso na primeira fase, entraram na fase duplo-cega de manutenção. Eles foram randomizados para receber tratamento intermitente com fluticasona ou veículo, ambos aplicados uma vez ao dia 4 dias por semana, durante 4 semanas, seguido de uma vez ao dia 2 dias por semana durante 16 semanas. Nos pacientes que receberam somente o veículo, o tempo médio de recidiva foi de 4 a 5 semanas, enquanto que no grupo que utilizou fluticasona o tempo de recidiva não pode ser estimado, já que a maioria dos pacientes permaneceu controlada por 20 semanas. A terapia de manutenção com fluticasona foi segura e bem tolerada.⁴

V. Outro estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, de duração de 20 semanas, comparou a eficácia e a segurança de propionato de fluticasona 0,05% creme e propionato de fluticasona 0,005% pomada na redução do risco de recidiva no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Os pacientes aplicaram fluticasona creme ou pomada, uma vez ou duas vezes por dia durante 4 semanas para estabilizar a doença. Pacientes que responderam com êxito (295 do total de 376) continuaram o tratamento até a semana 16 da fase de manutenção, com a aplicação de fluticasona (creme ou pomada) ou sua base placebo duas vezes por semana nas áreas afetadas acompanhada pelo uso diário de emoliente. Após 16 semanas, a doença permaneceu sob controle em 87 pacientes utilizando fluticasona duas vezes por semana. O tempo médio para a recidiva foi de 6 semanas para uso do emoliente isoladamente, em comparação com mais de 16 semanas para o grupo da fluticasona. Ambas as apresentações foram bem toleradas, com um baixo risco de efeitos adversos locais.⁵

Referências:

- 1) Juhlin L. Comparison of fluticasone propionate cream, 0.05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1%, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996; 57: 51–56.
- 2) James M: A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.1%, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996;67:2–9.
- 3) Hachem JP, De Paep K et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:47–50.
- 4) Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–537.
- 5) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367–1373.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC

D07AC (Corticosteroide, potente (Grupo III))

Mecanismo de ação

Os corticosteroides tópicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas e vasoconstritoras. Essas drogas atuam como agentes antiinflamatórios, através de múltiplos mecanismos, para inibir as reações alérgicas de fase tardia, incluindo diminuição da densidade dos mastócitos, redução da quimiotaxia e ativação de eosinófilos, diminuição da produção de citocinas por linfócitos, monócitos, mastócitos e eosinófilos e inibição do metabolismo do ácido araquidônico.

O propionato de fluticasona é um glicocorticoide com alta potência anti-inflamatória tópica, mas baixa atividade supressora do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, após administração dérmica. Por essa razão, possui índice terapêutico maior do que o da maioria dos esteroides comumente disponíveis. Mostra alta potência glicocorticoide sistêmica após administração subcutânea, mas atividade oral muito fraca, provavelmente devido à inativação metabólica. Estudos *in vitro* mostram forte afinidade e atividade agonista para os receptores humanos dos glicocorticoïdes.

Efeitos farmacodinâmicos

O propionato de fluticasona não possui efeitos hormonais inesperados e nenhum efeito apreciável e evidente sobre os sistemas nervoso central e periférico, gastrintestinal, cardiovascular ou respiratório.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade é muito baixa após administração tópica ou oral, devido à limitada absorção através da pele ou a partir do trato gastrintestinal e por causa do extenso metabolismo de primeira passagem.

Por essa razão, a exposição sistêmica ao propionato de fluticasona a partir de qualquer ingestão do creme contendo o mesmo será baixa.

Distribuição

Estudos de distribuição têm mostrado que somente traços do composto administrado por via oral atingem a circulação sistêmica, e que qualquer propionato de fluticasona disponível sistemicamente é rapidamente eliminado na bile e excretado nas fezes.

O propionato de fluticasona não permanece em nenhum tecido e não se liga à melanina.

Metabolismo

Os dados de farmacocinética em rato e cão indicam rápida eliminação e extenso *clearance* metabólico. No homem, o *clearance* metabólico também é extenso e a eliminação é, consequentemente, rápida. Desse modo, a droga que entra na circulação sistêmica através da pele será rapidamente inativada. A rota principal de metabolismo é a hidrólise a um ácido carboxílico, que possui atividade glicocorticoide ou anti-inflamatória muito fraca.

Eliminação

Em todas as espécies animais de teste, a rota de excreção do propionato de fluticasona foi independente da via de administração. A excreção é predominantemente fecal e essencialmente completada dentro de 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado nos seguintes casos:

- Infecções cutâneas sem tratamento
- Rosácea
- Acne vulgar
- Dermatite perioral
- Prurido sem inflamação
- Prurido perianal e genital
- Dermatoses em crianças com menos de 1 ano de idade, incluindo dermatite e assaduras pelo uso de fralda

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Flutivate® creme deve ser usado com cautela em pacientes com história de hipersensibilidade local aos corticosteroides ou a qualquer dos excipientes presentes na formulação. As reações de hipersensibilidade local (ver Reações Adversas) podem lembrar os sintomas da condição sob tratamento.

Supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

As manifestações de hiper cortisolismo (Síndrome de Cushing) e supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), levando à insuficiência glicocorticosteroide, podem ocorrer em alguns indivíduos, como resultado da absorção sistêmica aumentada de corticosteroides tópicos.

Se uma das condições acima for observada, deve-se suspender a droga gradualmente, reduzindo a frequência de aplicação, ou substituindo por um corticosteroide menos potente. A suspensão abrupta do tratamento pode resultar em insuficiência glicocorticosteroide (ver Reações Adversas).

Os fatores de risco para o aumento de efeitos sistêmicos são:

- Potência e formulação do esteroide tópico;
- Duração da exposição;
- Aplicação em uma área de grande extensão;
- Uso sobre áreas oclusivas da pele, por exemplo, em áreas intertriginosas ou sob forma de curativos oclusivos (em bebês, a fralda pode atuar como um curativo oclusivo);
- Aumento da hidratação do estrato córneo;
- Uso em áreas de pele delgada, como a face;
- Uso na pele com fissuras ou outras condições nas quais a barreira cutânea possa estar danificada;
- Em comparação com os adultos, as crianças e os bebês podem absorver proporcionalmente maiores quantidades de corticosteroides tópicos e, deste modo, serem mais suscetíveis aos efeitos adversos sistêmicos. Isto ocorre porque as crianças têm uma barreira cutânea imatura e uma maior área de superfície em relação ao peso corporal, quando comparadas com os adultos.

Crianças

Em bebês e crianças abaixo de 12 anos de idade, a terapia contínua com corticosteroides tópicos em longo prazo deve ser evitada quando possível, uma vez que a supressão adrenal tem maior probabilidade de ocorrer.

Uso no tratamento de Psoríase

Os corticosteroides tópicos devem ser utilizados com cautela em casos de psoríase, uma vez que foram relatados alguns casos de recidiva por rebote, desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustulosa generalizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistêmica devido a um comprometimento da função de barreira da pele. Na utilização em casos de psoríase, é importante uma supervisão cuidadosa do paciente.

Aplicação na face

A aplicação prolongada sobre a face é indesejada, uma vez que essa área é mais suscetível a alterações atróficas.

Aplicação sobre as pálpebras

Se aplicado nas pálpebras, é necessário cuidado para assegurar que o medicamento não penetre nos olhos, uma vez que o desenvolvimento de catarata e glaucoma pode resultar da exposição repetida.

Infecção concomitante

Terapia antimicrobiana apropriada deve ser usada sempre que se tratar lesões inflamatórias que tenham se tornado infectadas. Qualquer disseminação da infecção requer a retirada da terapia corticosteroide tópica e a administração de terapia antimicrobiana apropriada.

Risco de infecções com oclusão

A infecção bacteriana é estimulada pelas condições de calor e umidade nas áreas intertriginosas da pele ou causadas por curativos oclusivos. Ao usar curativos oclusivos, a pele deve ser limpa antes de se colocar um curativo novo.

Úlcera crônica na perna

Os corticosteroides tópicos são algumas vezes, utilizados para tratar a dermatite ao redor das úlceras crônicas da perna. Contudo, esse uso pode estar associado com a maior ocorrência de reações de hipersensibilidade e com o aumento do risco de infecção local.

É muito improvável que ocorra supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (cortisol plasmático matinal menor que 5 mcg/dL) como resultado do uso terapêutico de **Flutivate® creme**, a menos que mais de 50% da superfície corporal de um adulto esteja sendo tratada e que se esteja aplicando mais de 20 g do medicamento por dia.

Flutivate® creme contém o exciente imidureia, que libera traços de formaldeído como produto de degradação.

O formaldeído pode causar sensibilização alérgica ou irritação, após contato com a pele.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para investigar os efeitos de **Flutivate® creme** sobre o desempenho ao dirigir ou sobre a capacidade de operar máquinas. Um efeito deletério sobre tais atividades não parece ser previsto com base no perfil de reações adversas do **Flutivate® creme** de uso tópico.

Teratogenicidade

Estudos de reprodução sugerem que a administração de corticosteroides a fêmeas grávidas pode resultar em anomalias do desenvolvimento fetal, incluindo fenda palatina/lábio leporino. No entanto, em humanos, não existem provas convincentes de que os corticosteroides sistêmicos causem aumento da incidência de anomalias congênitas, tais como fenda palatina/lábio leporino.

Reprodução

Em um estudo de fertilidade e desempenho reprodutivo geral em ratos, o propionato de fluticasona, administrado por via subcutânea, em doses de até 50 microgramas/kg por dia em fêmeas e de até 100 microgramas/kg por dia em machos (mais tarde reduzidos para 50 microgramas/kg por dia) não teve efeito sobre o acasalamento ou a fertilidade.

Genotoxicidade

Propionato de fluticanosa não se mostrou mutagênico em uma série de ensaios *in vitro* de células bacterianas e de mamíferos.

Carcinogênese

Estudos de longo prazo para investigar o potencial carcinogênico do propionato de fluticasona, quando administrado por via tópica ou oral, não mostraram nenhuma evidência de carcinogênese.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados em seres humanos para avaliar os efeitos dos corticosteroides tópicos sobre a fertilidade.

Gravidez

Os dados sobre o uso de propionato de fluticasona em mulheres grávidas são limitados.

A administração tópica de corticosteroides em animais prenhes pode causar anormalidades no desenvolvimento fetal. A relevância dessa descoberta em humanos não está estabelecida. Contudo, a administração de **Flutivate® creme** durante a gravidez somente deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possibilidade de risco ao feto. Uma quantidade mínima deverá ser utilizada pelo menor tempo possível.

Lactação

Ainda não é reconhecido se o uso de corticosteroides tópicos pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno.

O uso seguro de corticosteroides tópicos durante a gravidez e lactação ainda não foi estabelecido.

Quando níveis plasmáticos mensuráveis foram obtidos em ratas de laboratório lactantes, após administração subcutânea, houve evidência do propionato de fluticasona no leite.

A administração de **Flutivate® creme** durante a lactação só deverá ser considerada se o benefício esperado para a mãe superar o risco para o bebê. Se utilizado durante a lactação, **Flutivate® creme** não deve ser aplicado sobre as mamas, para evitar uma ingestão accidental pelo bebê.

Categoria C de risco na gravidez

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi demonstrado que as drogas coadministradas que podem inibir o CYP3A4 (por exemplo, ritonavir e itraconazol) inibem o metabolismo dos corticosteroides, levando a um aumento da exposição sistêmica. A extensão em que essa interação é clinicamente relevante depende da dose e da via de administração dos corticosteroides e da potência do inibidor do CYP3A4.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade do **Flutivate® creme** 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

Flutivate® creme: creme branco ou quase branco.

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

Aplique uma camada fina de **Flutivate® creme**, apenas uma quantidade suficiente para cobrir toda a área afetada, e fricione suavemente.

Flutivate® creme – profissional da saúde

Modelo de texto de bula

Posologia

Adultos, idosos, crianças e bebês a partir de 1 ano de idade.

Os cremes são adequados principalmente para superfícies úmidas e/ou exsudativas.

Tratamento de dermatoses inflamatórias

Aplique uma camada fina, apenas uma quantidade suficiente para cobrir toda a área afetada e fricione suavemente uma ou duas vezes por dia por até quatro semanas, até que ocorra uma melhora. Então reduza a frequência das aplicações ou mude para uma preparação menos potente. Aguarde um tempo suficiente para absorção após cada aplicação, antes de aplicar um emoliente. Se a condição piorar ou não melhorar em um prazo de duas a quatro semanas, o tratamento e o diagnóstico devem ser reavaliados.

Dermatite atópica

Assim que obtiver o controle, a terapia com corticosteroides tópicos deve ser descontinuada gradualmente, mantendo-se o uso do emoliente como terapia de manutenção. A reincidência de dermatoses preexistentes pode ocorrer com a descontinuação abrupta do uso de esteroides tópicos, principalmente no caso de preparações potentes.

Redução do risco de recidiva

Depois do tratamento eficaz de um episódio agudo, a frequência de aplicação deve ser reduzida a uma vez ao dia, duas vezes por semana, sem oclusão. A aplicação deve ser contínua em todos os locais anteriormente afetados ou em locais conhecidos de recidiva em potencial. Este regime deve ser combinado com o uso cotidiano de emolientes. A condição deve ser reavaliada regularmente.

Crianças a partir de 1 ano de idade

As crianças têm uma probabilidade maior de desenvolver efeitos colaterais locais e sistêmicos dos corticosteroides e, em geral, necessitam de tratamentos mais curtos e agentes menos potentes do que os adultos.

Deve-se tomar cuidado ao usar o **Flutivate® creme** para assegurar que seja aplicada a quantidade mínima que forneça os benefícios terapêuticos esperados.

Idosos

Estudos clínicos não identificaram diferenças de resposta entre os indivíduos idosos e os mais jovens. A maior incidência de comprometimento da função renal ou hepática no idoso pode retardar a eliminação do fármaco caso ocorra absorção sistêmica. Portanto, deve-se utilizar a quantidade mínima necessária pelo menor tempo possível para se obter os benefícios clínicos desejados.

Comprometimento hepático/renal

Em caso de ocorrência de absorção sistêmica (quando a aplicação é feita sobre uma área de grande extensão por um período prolongado), o metabolismo e a eliminação podem ser retardados, aumentando assim, o risco de toxicidade sistêmica. Portanto, deve-se utilizar a quantidade mínima necessária, pelo menor tempo possível para se obter os benefícios clínicos desejados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a drogas (ADRs) estão listadas abaixo pela classificação sistêmica orgânica MedDRA e por frequência. De acordo com a frequência, as reações são definidas como: muito comuns ($>1/10$), comuns ($>1/100$ a $<1/10$), incomuns ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$) e muito raras ($<1/10.000$), incluindo-se relatos isolados.

Dados pós-comercialização

Reação comum ($>1/100$ e $<1/10$):

- Prurido

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$):

- Ardores locais

Reações muito raras ($<1/10.000$):

- Infecções oportunistas
- Hipersensibilidade
- Supressão no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): características da Síndrome de Cushing (por exemplo: cara de lua, obesidade central), atraso/retardo de ganho de peso e de crescimento em crianças, osteoporose, glaucoma, hiperglicemia/glicosúria, catarata, hipertensão, aumento de peso/obesidade, diminuição do nível de cortisol endógeno
- Adelgaçamento na pele, atrofia, estrias, telangiectasias, alteração na pigmentação, hipertricose, dermatite alérgica de contato, exacerbação de sintomas subjacentes, psoríase pustulosa, eritema, *rash*, urticária.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

O propionato de fluticasona aplicado topicalmente pode ser absorvido em quantidades suficientes para produzir efeitos sistêmicos.

A superdosagem aguda é muito improvável de ocorrer. Entretanto, no caso de superdosagem crônica ou devida ao mau uso, podem surgir efeitos de hipercortisolismo (ver Reações Adversas).

Flutivate® creme – profissional da saúde
Modelo de texto de bula

Tratamento

Caso ocorra superdosagem de **Flutivate® creme**, este deve ser suspenso gradualmente reduzindo-se a frequência de aplicação ou substituindo por um corticosteroide menos potente, em virtude do risco de insuficiência glicocorticosteroide.

O manejo adicional deve ser feito conforme indicado clinicamente ou como recomendado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0246

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Flutivate_crem_GDS13_IPI03_L0034



Histórico de Alteração de Bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|---------------|---------|-------------------|--|----------------|--|
| Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da Aprovação | Itens de bula | Versões VP/VPS | Apresentações Relacionadas |
| 24/04/2013 | 0317191134 | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | _____ | _____ | _____ | _____ | Dizeres legais – Farmacêutico Responsável | VP e VPS | 0,05 MG/G POM DERM CT BG AL X 15 G 0,5 MG/G CREM DERM CT BG AL X 15 G |
| 17/02/2014 | Não se aplica | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | _____ | _____ | _____ | _____ | I- Identificação do medicamento III. Dizeres legais 4. Contraindicações 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? | VP e VPS | 0,05 MG/G POM DERM CT BG AL X 15 G 0,5 MG/G CREM DERM CT BG AL X 15 G |