

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flonase 50 microgramos/pulverización, suspensión para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suspensión acuosa que contiene 0,5 mg (500 microgramos)/ml de propionato de fluticasona. Cada pulverización libera 100 mg de suspensión que contienen 50 microgramos de propionato de fluticasona como dosis emitida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada dosis emitida (una pulverización), contiene 20 microgramos de Cloruro de Benzalconio. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para pulverización nasal. Suspensión acuosa, blanca y opaca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Flonase está indicado para adultos a partir de 18 años. Este medicamento proporciona alivio sintomático de la rinitis alérgica debida a alergia al polen y a otros alérgenos presentes en el aire (como ácaros del polvo, esporas de hongos, o piel de animales).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos a partir de 18 años

La dosis recomendada son dos pulverizaciones en cada orificio nasal una vez al día (200 microgramos de propionato de fluticasona), preferiblemente por la mañana. En caso de síntomas graves puede ser necesario aplicar dos pulverizaciones en cada orificio nasal dos veces al día, pero sólo para uso a corto plazo. Una vez que los síntomas estén bajo control, puede utilizarse una dosis de mantenimiento de una pulverización por orificio nasal una vez al día. Si se da recurrencia de los síntomas, la dosis puede incrementarse consecuentemente. Debe usarse la menor dosis a la que se mantenga de manera efectiva el control de los síntomas.

La dosis máxima diaria no debe superar cuatro pulverizaciones en cada orificio nasal.

En algunos pacientes el beneficio terapéutico completo puede que no se alcance en los primeros días y por tanto puede que el tratamiento de pacientes con un historial de rinitis alérgica estacional necesite iniciarse algunos días antes del comienzo previsto de la estación del polen, para ayudarles a evitar el desarrollo de síntomas. Se recomienda el uso regular para alcanzar el máximo beneficio terapéutico. El tratamiento no debe superar el periodo de exposición al alérgeno.

En algunas personas se necesitan 3-4 días de tratamiento continuo para alcanzar el máximo beneficio.

Personas de edad avanzada: Se aplica la dosis normal de adultos.

Población pediátrica

No se debe usar este spray nasal en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la falta de experiencia.

Forma de administración

Para administración sólo por vía intranasal. No utilizar sobre los ojos ni la boca.

Agitar suavemente antes de usar.

Antes de utilizar por primera vez un nuevo frasco, o si el frasco no se ha usado durante un tiempo, el frasco tiene que cebarse presionando el dispositivo pulverizador hasta que se produzca una pulverización fina.

Para usar el pulverizador, sitúe la boquilla en un orificio nasal mientras se cierra el otro, asegurando que la boquilla no apunta al tabique nasal. Pulverizar hacia dentro del orificio nasal mientras se inspira, y a continuación espirar por la boca.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe interrumpirse el tratamiento, o consultarse a un médico si no se observa una mejoría en 7 días.

También debe consultarse a un médico si los síntomas han mejorado pero no están adecuadamente controlados.

Este medicamento no debe utilizarse de forma continuada durante más de 3 meses sin consultar a un médico.

Se debe consultar a un médico antes de usar este medicamento en caso de:

- Uso concomitante de otros productos con corticoides, como comprimidos, cremas, ungüentos, medicamentos para el asma, sprays nasales similares, gotas nasales o colirios.
- Infección de las vías o los senos nasales.
- Heridas o cirugía reciente en la nariz, o problemas de ulceración de la nariz.

El tratamiento con dosis de corticoides nasales superiores a las recomendadas puede dar lugar a inhibición suprarrenal clínicamente significativa. Si hay evidencia de uso de dosis superiores a las recomendadas, se debe considerar cobertura con corticoide sistémico adicional durante periodos de stress o cirugía electiva.

Pueden darse interacciones significativas entre propionato de fluticasona e inhibidores potentes del sistema citocromo P450 3A4, por ejemplo ketoconazol e inhibidores de la proteasa, como ritonavir. Esto puede dar lugar en un incremento de la exposición sistémica a propionato de fluticasona (ver sección 4.5).

Pueden darse efectos sistémicos causados por los corticoides nasal, especialmente a altas dosis prescritas durante periodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables que con corticoides orales y

pueden variar en pacientes individuales y entre distintas preparaciones de corticoides. Los efectos sistémicos potenciales pueden incluir síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas, glaucoma y, más raramente, reducción de la densidad mineral ósea, efectos en el metabolismo de la glucosa y una gama de efectos psicológicos y del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y, especialmente en el uso a largo plazo, edema de la mucosa nasal (ver sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona tras la administración intranasal, debido a un extensivo metabolismo de primer paso y un alto aclaramiento sistémico mediado por el citocromo P450 3A4 en el intestino y el hígado. Por tanto es improbable que se den interacciones medicamentosas significativas mediadas por propionato de fluticasona.

En un estudio de interacciones en pacientes sanos con propionato de fluticasona intranasal, ritonavir (un inhibidor potente del citocromo P450 3A4) 100 mg utilizado dos veces al día incrementó las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona varios cientos de veces, dando lugar a una concentración plasmática de cortisol marcadamente reducida. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de inhibición suprarrenal. La combinación debe ser evitada a no ser que los beneficios superen el incremento del riesgo de efectos adversos sistémicos glucocorticoides.

Otros inhibidores de citocromo P450 3A4 producen incrementos de la exposición sistémica a propionato de fluticasona insignificantes (eritromicina) y pequeños (ketoconazol), sin reducciones notables de la concentración sérica de cortisol. Se aconseja precaución cuando se administren simultáneamente inhibidores de citocromo P450 3A4, especialmente en uso a largo plazo y en caso de inhibidores potentes, ya que existe la posibilidad de que se incremente la exposición sistémica a propionato de fluticasona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La evidencia de la seguridad de propionato de fluticasona en el embarazo humano es inadecuada. La administración de corticoides en embarazo animal puede ocasionar anomalías del desarrollo fetal, incluyendo paladar hendido y retraso en el crecimiento intrauterino. Por tanto podría darse un riesgo muy pequeño de tales efectos en el feto humano. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que los cambios fetales en animales tienen lugar tras una exposición sistémica relativamente alta; la aplicación directa intranasal asegura una exposición sistémica mínima (ver sección 5.3).

Como con otros medicamentos el uso de esta medicina durante el embarazo en humanos requiere que los posibles beneficios se evalúen frente a los posibles riesgos. Por tanto debe buscarse consejo médico antes de utilizar este medicamento en embarazadas.

Lactancia

No se ha investigado la secreción de propionato de fluticasona en leche materna en humanos. La administración subcutánea de propionato de fluticasona en ratas de laboratorio lactantes dio lugar a niveles

plasmáticos medibles y evidencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, tras la administración intranasal en primates, no se detectó el fármaco en plasma, y por tanto se cree improbable que el fármaco sea detectable en leche.

Cuando este medicamento se use en madres lactantes, los beneficios terapéuticos deben ser valorados frente a los riesgos potenciales para la madre y el bebé. Por tanto debe buscarse consejo médico antes de usar en madres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de fluticasona sobre la fertilidad en humanos

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Flonase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

4.8 Reacciones adversas

El acontecimiento adverso más comúnmente experimentado tras la administración es epistaxis; sin embargo la mayoría de casos no son de naturaleza grave y son autolimitadas. Los acontecimientos adversos más graves son anafilaxia/reacciones anafilácticas, broncoespasmo y perforación del tabique nasal. Las reacciones adversas se listan a continuación por órgano o sistema afectado y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes, ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo notificaciones aisladas. Los acontecimientos muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de ensayos clínicos. Los acontecimientos raros y muy raros se determinaron generalmente de datos espontáneos. Al asignar las frecuencias de acontecimientos adversos, no se tuvieron en cuenta las tasas de fondo en los grupos placebo.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Acontecimiento adverso	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacciones anafilácticas, broncoespasmo, erupción cutánea, edema de la cara o la lengua	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, sabor desagradable, olor desagradable	Frecuente
Trastornos oculares	Glaucoma, aumento de la presión intraocular, cataratas	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Frecuente
	Sequedad nasal, irritación nasal, sequedad de garganta, irritación de garganta.	Muy frecuente
	Perforación del tabique nasal	Muy rara

Pueden darse efectos sistémicos por el uso de corticoides nasales, especialmente a altas dosis prescritas durante periodos prolongados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La administración de dosis superiores a las recomendadas a lo largo de un periodo prolongado de tiempo puede dar lugar a la inhibición temporal de la función suprarrenal.

No hay datos disponibles sobre los efectos de la sobredosis aguda o crónica de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados de uso nasal , corticosteroides; código ATC: R01AD08.

Mecanismo de acción

Propionato de Fluticasona es un glucocorticoide que tiene una potente acción antiinflamatoria actuando a través del receptor glucocorticoide.

Efectos farmacodinámicos

Tras la administración intranasal de propionato de Fluticasona (200 microgramos/día), no se hallaron cambios significativos en el AUC de cortisol sérico en 24 horas comparado con placebo (cociente 1,01, 90% IC 0,9-1,14).

Eficacia clínica y seguridad

Se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para investigar el uso de propionato de fluticasona spray nasal (200 microgramos una vez al día) en pacientes adultos con rinitis alérgica estacional o perenne, y dos estudios han investigado el malestar sinusal y la presión asociada con la congestión nasal por rinitis alérgica en pacientes de edad ≥ 12 años. Comparado con placebo, fluticasona propionato mejoró significativamente los síntomas nasales (incluyendo rinorrea, congestión nasal, estornudos y picor nasal) y oculares (picor ocular, lagrimeo y enrojecimiento) ($p < 0,05$). La eficacia se mantuvo a lo largo de todo el periodo de dosificación de 24 horas. Las puntuaciones de dolor sinusal y presión se redujeron significativamente frente a placebo durante la segunda semana de tratamiento en ambos estudios y durante la primera semana de tratamiento en uno de los estudios ($p < 0,05$).

Un análisis post-hoc de 22 estudios clínicos con propionato de fluticasona mostró que el inicio del efecto terapéutico ocurre en las primeras 12 horas, y, en algunos pacientes, tan pronto como de 2 a 4 horas, tras la administración de propionato de fluticasona spray nasal.

Se ha evaluado la prevención del desarrollo de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en dos estudios con propionato de fluticasona spray nasal (200 microgramos una vez al día) en pacientes de edad ≥ 12 años. Se comparó propionato de fluticasona frente a cromoglicato disódico 2% spray nasal acuoso (estudio 1) o la combinación de propionato de fluticasona spray nasal y cetiricina oral (10 mg al día) (estudio 2). Ambos fueron doble ciego, de grupos paralelos. Los pacientes tratados con propionato de fluticasona tuvieron más días sin síntomas (es decir libres de estornudos, rinorrea, congestión y picor) comparado con

el tratamiento con cromoglicato disódico ($p < 0,01$). No hubo diferencias en el alivio de los síntomas oculares entre los dos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre propionato de fluticasona más cetirizina oral frente a fluticasona sola.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intranasal de propionato de fluticasona (200 microgramos/día), la concentración plasmática máxima en el estado estacionario no fue cuantificable en la mayoría de los sujetos ($\leq 0,01$ ng/mL). La C_{max} más alta observada fue de 0,017 ng/mL. La absorción directa en la nariz es insignificante debido a la baja solubilidad acuosa siendo la mayoría de la dosis finalmente ingerida. Cuando se administra oralmente, la exposición sistémica es $< 1\%$ debido a la baja absorción y el metabolismo pre-sistémico. La absorción sistémica total resultante de ambas, la absorción nasal y la absorción oral de la dosis ingerida, es por tanto insignificante

Distribución

Propionato de Fluticasona tiene un gran volumen de distribución en el estado estacionario (aproximadamente 318 L). La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91%).

Metabolismo o Biotransformación

El propionato de fluticasona se aclara rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo hepático a un metabolito inactivo ácido carboxílico, mediado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. La fluticasona ingerida también está sujeta a un amplio metabolismo de primer paso. Debe tenerse cuidado cuando se administran simultáneamente inhibidores potentes de CYP 3A4, como ketoconazol y ritonavir, dado que existe la posibilidad de un incremento de la exposición sistémica a propionato de Fluticasona.

Eliminación

La tasa de eliminación del propionato de fluticasona administrado por vía intravenosa es lineal a lo largo del intervalo de dosificación de 250-1000 microgramos, y está caracterizada por un alto aclaramiento plasmático ($CL = 1,1$ L/min). El pico de concentración plasmática se reduce aproximadamente un 98% en las primeras 3-4 horas y las concentraciones plasmáticas asociadas con la semivida terminal de 7,8 horas fueron bajas. El aclaramiento renal del propionato de fluticasona es insignificante ($< 0,2\%$) y menos del 5% como el metabolito ácido carboxílico.

La ruta principal de eliminación es la excreción de propionato de fluticasona y sus metabolitos en la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicología en animales, incluyendo los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo, han mostrado los efectos típicos de clase de un corticoide potente, y estos sólo se dieron a dosis en gran exceso sobre las propuestas para el uso terapéutico. No fueron identificados efectos nuevos en los ensayos de toxicidad a dosis repetidas. El propionato de fluticasona está desprovisto de actividad mutagénica *in vitro* e *in vivo* y no mostró potencial tumorigénico en roedores. No es irritante ni sensibilizante en modelos animales.

Los datos preclínicos disponibles de animales indican que a dosis en exceso sobre la dosis clínica terapéutica, la administración intranasal repetida de cloruro de benzalconio puede inducir metaplasia de células escamosas, disminuir el número de cilios y células caliciformes y reducir la secreción mucosa, principalmente en las áreas de la mucosa nasal donde la concentración de la sustancia aplicada tópicamente fue mayor. Adicionalmente, los datos clínicos colectivos indican que la inhalación a corto plazo de cloruro de benzalconio puede inducir broncoconstricción en asmáticos y broncoconstricción paradójica con el uso repetido en pacientes con asma grave. Sin embargo, no se han demostrado los efectos adversos sobre los cilios nasales y la mucosa en los estudios clínicos reportados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glucosa anhidra
Celulosa microcristalina
Carmelosa sódica
Feniletanol
Cloruro de benzalconio
Polisorbato 80
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio color ámbar ensamblado con pulverizador dosificador integrado por componentes de plástico, goma y metal, aplicador nasal de polipropileno y tapa protectora de polipropileno.

Cada frasco proporciona 60 pulverizaciones dosificadas, con un contenido total no inferior a 7,0 g.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial .

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, S.A.

C/Severo Ochoa, 2, P.T.M., Tres Cantos, 28760 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2015