

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Affera 250 microgramos/10 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida contiene:

- 250 microgramos de fluticasona propionato y 10 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Esto es el equivalente a una dosis emitida de aproximadamente 230 microgramos de fluticasona propionato y 9,0 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

El cartucho contiene una suspensión de color blanco o blanquecino. El cartucho encaja en un inhalador blanco con un indicador de dosis integrado de color gris y con una cubierta de la boquilla gris claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esta combinación a dosis fija de fluticasona propionato y formoterol fumarato (Affera) está indicada para el tratamiento regular del asma, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- para pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y con agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda"
o
- para pacientes adecuadamente controlados con un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista β_2 de acción prolongada.

Affera 250 microgramos/10 microgramos/inhalación está indicado solamente en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes necesitan ser entrenados para el uso del inhalador y su asma debe ser reevaluado regularmente por un médico, de manera que la dosis de Affera que reciban sea la óptima y sólo se modifique por consejo médico. La dosis debe ajustarse a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando se logre el control del asma con la concentración más baja de Affera administrada dos veces al día, entonces se debe revisar el tratamiento y se debe considerar el tratamiento exclusivamente con un corticosteroide por vía inhalatoria. Como principio general, la dosis debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Es muy importante llevar a cabo una revisión periódica de los pacientes mientras el tratamiento se va reduciendo.

No hay datos disponibles sobre el uso de Affera en pacientes con EPOC. Affera no debe utilizarse en pacientes con EPOC.

Los pacientes deben recibir la dosis de Affera que contenga la dosis de fluticasona propionato adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: la dosis de Affera 50 microgramos/5 microgramos/inhalación no es adecuada en adultos y adolescentes con asma grave. Los médicos deben ser conscientes de que, en los pacientes con asma, fluticasona propionato es tan eficaz como otros esteroides inhalados cuando se administra aproximadamente a la mitad de la dosis total diaria (en microgramos). Si un paciente individual requiere dosis fuera de los regímenes de dosis recomendados, deben prescribirse las dosis adecuadas de los agonistas β_2 y los corticosteroides inhalados en inhaladores separados, o dosis apropiadas del corticosteroide inhalado solo.

Affera se administra mediante un inhalador a presión con válvula dosificadora de pulsación-inspiración que contiene también un indicador de dosis integrado. Cada inhalador suministra al menos 120 inhalaciones (60 dosis).

Dosis recomendada para adultos

Affera 250 microgramos/10 microgramos por inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión: dos inhalaciones (pulsaciones) dos veces al día, normalmente administradas por la mañana y por la noche.

Se puede pasar a los pacientes a una dosis más baja de esta combinación, es decir, Affera 125 microgramos/5 microgramos por inhalación o, finalmente, Affera 50 microgramos/5 microgramos por inhalación, si su asma está adecuadamente controlado. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Adolescentes menores de 18 años y niños:

No hay datos disponibles para esta dosis de Affera en niños o adolescentes. La experiencia en niños es limitada (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.3). **Affera suspensión para inhalación en envase a presión, en cualquiera de sus dosis, no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años; Affera no debe utilizarse en este grupo de edad.**

Affera 250 microgramos/10 microgramos por inhalación no debe administrarse a adolescentes. Sin embargo, hay dosis menores disponibles, es decir, 50 microgramos/5 microgramos por inhalación o 125 microgramos/5 microgramos por inhalación, que pueden utilizarse en adolescentes.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No hay datos disponibles para el uso de Affera en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2). Estos pacientes deben ser controlados regularmente por un médico para asegurar el ajuste hasta la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Puesto que las fracciones de fluticasona y formoterol que alcanzan la circulación sistémica se eliminan principalmente por metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Información general:

Los corticosteroides inhalados solos son la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Affera no está concebido para el tratamiento inicial del asma leve. Para los pacientes con asma grave se debe establecer la terapia con corticosteroides inhalados, antes de prescribir un tratamiento con una combinación a dosis fija.

Debe recordarse a los pacientes que deben usar diariamente Affera, incluso cuando no tengan síntomas, para obtener un beneficio óptimo.

Los pacientes que usen Affera no deben utilizar agonistas β_2 de acción prolongada adicionales bajo ningún concepto. Si aparecen síntomas de asma en el periodo entre dosis, se debe administrar un agonista β_2 de acción corta inhalado, para un alivio inmediato.

Para los pacientes que actualmente están recibiendo terapia de corticosteroides inhalados a dosis de medias a altas, y cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente el tratamiento con dos terapias de

mantenimiento, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones, dos veces al día, de Affera 125 microgramos/5 microgramos por inhalación.

Se recomienda el uso de una cámara espaciadora con Affera en pacientes a los que resulte difícil sincronizar la pulsación del inhalador con la inspiración. La cámara AeroChamber Plus® es el único dispositivo espaciador recomendado para su uso con Affera.

Los pacientes deben ser instruidos en el uso y cuidado del inhalador y de la cámara espaciadora, y se debe revisar su técnica de administración para asegurar la dosificación óptima del fármaco inhalado en los pulmones.

Cuando se introduzca un dispositivo espaciador siempre debe realizarse el reajuste hasta la dosis efectiva más baja.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Para garantizar la correcta administración del fármaco, un médico u otro profesional sanitario debe enseñar al paciente cómo utilizar el inhalador correctamente. El uso correcto del inhalador a presión con válvula dosificadora es esencial para el éxito del tratamiento. Se debe advertir al paciente que lea detenidamente el prospecto del medicamento y siga las instrucciones de uso y los pictogramas del prospecto.

El inhalador tiene un contador integrado que cuenta el número de inhalaciones (pulsaciones) que quedan. Este recuento está también codificado por colores. Comienza en verde, cuando quedan menos de 50 pulsaciones (inhalaciones) cambia a amarillo y cuando quedan menos de 30 pulsaciones (inhalaciones) cambia a rojo. El contador cuenta hacia atrás desde 120 hasta 60 en intervalos de 10, y entre 60 y 0 en intervalos de 5. Cuando se acerque a cero, el paciente debe ponerse en contacto con su médico para solicitar un inhalador de sustitución. El inhalador no debe utilizarse después de que el indicador de dosis indique "0".

Cebado del inhalador

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si el inhalador no se ha utilizado durante 3 días o más, o después de la exposición a condiciones de congelación o refrigeración (ver sección 6.4) el inhalador debe cebarse antes de su uso:

- Retirar la cubierta de la boquilla y agitar bien el inhalador.
- Accionar (pulsar) el inhalador al tiempo que apunta lejos de la cara. Este paso debe repetirse 4 veces.
- El inhalador debe agitarse siempre inmediatamente antes de su uso.

Cuando sea posible los pacientes deben estar de pie o sentados en posición vertical mientras utilicen el inhalador.

Pasos a seguir cuando se utiliza el inhalador:

1. Retire la cubierta de la boquilla y verifique que la boquilla está limpia, sin polvo ni suciedad.
2. El inhalador debe agitarse inmediatamente antes de administrar cada inhalación (pulsación) para asegurarse que el contenido del mismo está mezclado uniformemente.
3. Espire todo el aire posible, mientras se sienta cómodo, y lo más lenta y profundamente posible.
4. Sujete el cartucho verticalmente con el cuerpo hacia arriba y ponga los labios alrededor de la boquilla. Mantenga el inhalador en posición vertical con el(los) pulgar(es) en la base de la boquilla y el(los) dedo(s) índice(s) en la parte superior del inhalador. No muerda la boquilla.
5. Inspire despacio y profundamente por la boca. Tras comenzar a inspirar, presione hacia abajo la parte superior del inhalador para dispensar una inhalación (pulsación) y continúe inspirando de manera constante y profunda (idealmente durante 4-5 segundos).

6. Mientras contiene la respiración, retire el inhalador de la boca. Los pacientes deben continuar conteniendo la respiración durante el tiempo que sea posible, mientras se sientan cómodos. No exhale dentro del inhalador.
7. Para la segunda inhalación (pulsación), mantenga el inhalador en posición vertical, entonces repita los pasos 2 a 6.
8. Tras el uso, coloque la cubierta de la boquilla.

IMPORTANTE: no realice los pasos 2 a 6 demasiado rápido.

Se aconseja a los pacientes que practiquen su técnica frente a un espejo. Si tras la inhalación aparece un vaho, tanto si procede del inhalador como si es de las comisuras de la boca, se debe repetir el procedimiento desde el paso 2.

En los pacientes con debilidad en las manos, les puede resultar más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Para ello, deben colocar los dedos índices en la parte superior del cartucho del inhalador y ambos pulgares en la base del inhalador.

Los pacientes deben enjuagarse la boca, hacer gárgaras con agua o cepillarse los dientes después de la inhalación y escupir los residuos, para minimizar el riesgo de candidiasis oral o disfonía.

Limpieza:

Se debe aconsejar a los pacientes que lean el prospecto cuidadosamente para seguir las instrucciones de limpieza:

El inhalador debe limpiarse una vez a la semana.

- Retirar la cubierta de la boquilla.
- No extraer el cartucho de la carcasa de plástico.
- Limpiar el interior y exterior de la boquilla y la carcasa de plástico con un paño seco o con un pañuelo de papel.
- Volver a colocar la cubierta de la boquilla en la orientación correcta.
- No sumergir el cartucho de metal en agua.

Si un paciente necesita utilizar una cámara espaciadora AeroChamber Plus[®], se le debe aconsejar que lea las instrucciones del fabricante, para asegurarse de que la utiliza, limpia y mantiene adecuadamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El manejo del asma normalmente debe seguir un programa escalonado y la respuesta del paciente debe controlarse clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar.

Affera no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma, para lo que se requiere el uso de un broncodilatador de inicio rápido y de acción corta. Se advertirá a los pacientes que deben disponer en todo momento de su medicación para el alivio de los síntomas de un ataque agudo de asma.

No se ha estudiado el uso profiláctico de Affera en el asma inducido por el ejercicio. Para tal uso debe considerarse la administración de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Se debe recordar a los pacientes que se administren las dosis de mantenimiento de Affera, tal y como se les ha prescrito, incluso en períodos asintomáticos.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Affera durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Affera pueden ocurrir exacerbaciones y acontecimientos adversos graves relacionados con el asma. Los pacientes deben continuar con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que los síntomas del asma sigan sin controlarse o empeoren tras iniciar el tratamiento con Affera.

Affera no debe utilizarse como un tratamiento de primera línea para el asma.

Si se requiere un uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos efectivos o ineficaces, o si los síntomas del asma persisten, el paciente debe ser examinado por su médico tan pronto como sea posible, ya que esto puede indicar un deterioro en el control del asma y puede ser necesario cambiar el tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente peligroso para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de Affera no consiga un control adecuado del asma. Se debe considerar la terapia con corticosteroides adicionales.

Una vez controlados los síntomas del asma, debe valorarse la reducción gradual de la dosis de Affera. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme se vaya reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la menor dosis eficaz de Affera (ver sección 4.2).

El tratamiento con Affera no debe interrumpirse de forma abrupta en pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbaciones. La terapia debe reducirse gradualmente, bajo supervisión de un médico.

Una exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede ser debida a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y su tratamiento puede requerir el uso de antibióticos apropiados, un aumento de los corticosteroides inhalados y un tratamiento corto con corticosteroides orales. Como medicación de rescate se debe utilizar un broncodilatador inhalado de acción rápida. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Affera debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis inactiva o en pacientes con infecciones de las vías aéreas ya sean fúngicas, virales o de otro tipo. Cualquiera de estas infecciones debe tratarse siempre de forma adecuada, durante el tratamiento con Affera.

Affera debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes con predisposición a niveles bajos de potasio sérico, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como la cardiopatía isquémica, las arritmias cardíacas o la insuficiencia cardíaca grave.

Una hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia del uso de altas dosis de agonistas β_2 . El tratamiento concomitante de agonistas β_2 con medicamentos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico (como por ejemplo los derivados de la xantina, los esteroides y los diuréticos) puede sumarse a un posible efecto hipopotasémico del agonista β_2 . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate en el asma agudo grave, ya que el riesgo asociado puede verse aumentado por la hipoxia, y en otras condiciones en las que la probabilidad de efectos adversos por hipopotasemia esté incrementada. En estas circunstancias se recomienda monitorizar los niveles séricos de potasio.

Debe tenerse precaución al tratar a pacientes que presenten prolongación del intervalo QTc. El formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

Al igual que con todos los agonistas β_2 , en los pacientes diabéticos debe considerarse la realización de controles adicionales del nivel de azúcar en la sangre.

Se debe tener cuidado cuando se transfieran los pacientes a un tratamiento con Affera, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está deteriorada debido a una terapia previa con esteroides sistémicos.

Al igual que puede ocurrir con otras terapias por inhalación, después de la administración de la dosis, puede producirse broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias y dificultad para respirar. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse de inmediato. Affera debe interrumpirse inmediatamente, debe evaluarse al paciente y, si fuera necesario, instituirse una terapia alternativa.

Cualquier corticosteroide inhalado puede provocar el desarrollo de efectos sistémicos, especialmente si se utilizan dosis altas durante largos periodos de tiempo, aunque la probabilidad de que ocurran es mucho menor que en el caso del tratamiento con corticoides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, los rasgos cushingoides, la supresión suprarrenal, el retraso del crecimiento en niños y adolescentes, la disminución de la densidad mineral ósea, el glaucoma, las cataratas y, más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento, incluidos la hiperactividad psicomotora, los trastornos del sueño, la ansiedad, la depresión o la agresividad (especialmente en niños). Es importante, por lo tanto, que el paciente sea controlado periódicamente y la dosis de corticosteroides inhalados se reduzca a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños y adolescentes menores de 16 años que tomen dosis altas de fluticasona propionato (habitualmente ≥ 1000 microgramos/día) pueden correr un riesgo especial. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenales agudas, con dosis de fluticasona propionato ≥ 500 y < 1.000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente poco precisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Debe considerarse el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o cirugía programada.

Los beneficios del tratamiento con fluticasona propionato inhalada deberían reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que han sido transferidos de una terapia con esteroides orales pueden continuar en riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. También pueden estar en riesgo los pacientes que han requerido un tratamiento de emergencia con corticosteroides a altas dosis en el pasado. Esta posibilidad de insuficiencia residual debe tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia o programadas que puedan producir estrés, en las que hay que considerar un tratamiento apropiado con corticosteroides. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir asesoramiento médico especializado antes de los procedimientos programados. En situaciones de posible insuficiencia suprarrenal, la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) debe ser controlada regularmente.

Cuando se combina fluticasona propionato con inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos (ver sección 4.5).

El paciente debe ser consciente de que este inhalador de dosis fijas combinadas es un tratamiento profiláctico y, como tal, para obtener un beneficio óptimo tiene que utilizarse regularmente, aunque se esté asintomático.

El uso de un dispositivo espaciador puede provocar un aumento en el depósito pulmonar y un aumento potencial de la absorción sistémica y de los efectos adversos sistémicos.

Dado que las fracciones de fluticasona y formoterol que alcanzan la circulación sistémica se eliminan principalmente por metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe advertirse a los pacientes que Affera contiene una muy pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación/inhalación), sin embargo esta cantidad es insignificante y no representa un riesgo para los pacientes.

Población pediátrica

Se recomienda que se controle regularmente la altura de los niños en tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, deberá revisarse el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de los corticosteroides inhalados, si fuera posible, a la dosis más baja a la que se mantenga un control efectivo del asma. Además, debe considerarse la posibilidad de remitir al paciente a un neumólogo pediátrico.

Sólo hay datos limitados del uso de Affera en niños menores de 12 años. El uso de Affera NO está recomendado en niños menores de 12 años hasta que haya más datos disponibles.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Affera.

Affera contiene cromoglicato de sodio en niveles no farmacológicos. Los pacientes no deben suspender ningún medicamento que contenga cromoglicato.

Fluticasona propionato, uno de los componentes de Affera, es un sustrato de CYP3A4. Los efectos de la co-administración a corto plazo de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) junto con Affera tiene muy poca relevancia clínica, pero se debe tener precaución en el caso de tratamientos a largo plazo y debe evitarse en la medida de lo posible la administración conjunta de estos fármacos. En particular, debe evitarse la administración concomitante de ritonavir, a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos adversos sistémicos de los glucocorticoides. Se carece de información sobre esta interacción con fluticasona propionato inhalada, pero se prevé un marcado aumento de sus niveles plasmáticos. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.

Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos del asa o tiazidas) pueden verse gravemente empeorados por los agonistas β , especialmente cuando se excede la dosis recomendada del agonista β . Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la administración conjunta de un agonista β y diuréticos no ahorradores de potasio. Los derivados de xantina y los glucocorticosteroides pueden aumentar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β .

Asimismo, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos β_2 .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

Existe un elevado riesgo de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos β -adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos.

Formoterol fumarato, al igual que con otros agonistas β_2 , debe administrarse con precaución en pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o con inhibidores de la monoaminoxidasa y en las dos semanas posteriores a su interrupción, o con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, como los antipsicóticos (incluyendo fenotiazinas), la quinidina, la disopiramida, la procainamida y los

antihistamínicos. Los medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares (ver sección 4.4).

Si se tienen que administrar fármacos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben utilizarse con precaución, ya que los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol pueden potenciarse.

El efecto de los antagonistas de los receptores beta adrenérgicos (β bloqueantes) y el de formoterol fumarato pueden inhibirse mutuamente cuando se administran de manera simultánea. Los β bloqueantes también pueden producir broncoespasmo grave en pacientes asmáticos. Por lo tanto, normalmente los pacientes con asma no deberían ser tratados con β bloqueantes, y esto incluye a los β bloqueantes utilizados en forma de gotas oculares para el tratamiento del glaucoma. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, por ejemplo, la profilaxis después de un infarto de miocardio, puede que no haya alternativas aceptables al uso de β bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deben valorarse los β bloqueantes cardioselectivos y administrarse con precaución.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de fluticasona propionato y formoterol fumarato en mujeres embarazadas, tanto administrados solos, como de forma conjunta con inhaladores separados, o mediante esta combinación a dosis fija: Affera. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda la administración de Affera durante el embarazo y sólo debe considerarse la administración a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. Si éste es el caso, se debe utilizar la menor dosis eficaz para mantener un control adecuado del asma.

Debido a la interferencia potencial de los β agonistas en la contractilidad uterina, el uso de Affera para el tratamiento del asma durante el parto debe limitarse a aquellas pacientes en las que el beneficio sea mayor que los riesgos.

Lactancia

Se desconoce si fluticasona propionato y formoterol fumarato se excretan en la leche materna. No se puede excluir que exista un riesgo para el lactante. Por lo tanto, debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Affera, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos en la fertilidad tras la administración de Affera. En estudios con animales, no se han observado efectos sobre la fertilidad, tras la administración de los principios activos individuales, a dosis clínicamente relevantes (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Affera tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado con Affera durante el desarrollo clínico se muestran en la siguiente tabla, clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: 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 $< 1/1.000$), muy raras (< 10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los

datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Infecciones fúngicas orales Sinusitis	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Raras
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño incluido insomnio	Poco frecuentes
	Sueños anormales Agitación	Raras
	Hiperactividad psicomotora, ansiedad, depresión, agresividad, cambios en el comportamiento (predominantemente en niños)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor Mareo	Poco frecuentes
	Disgeusia	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles ventriculares	Poco frecuentes
	Angina de pecho Taquicardia	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Disfonía Irritación de la garganta	Poco frecuentes
	Disnea Tos	Raras
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Poco frecuentes
	Diarrea Dispepsia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	Poco frecuentes
	Prurito	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico Astenia	Raras

Al igual que con otras terapias de inhalación, después de la administración puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad para respirar. El broncoespasmo paradójico responde a la acción de broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato. El tratamiento con Affera debe interrumpirse inmediatamente; se debe evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa en caso necesario.

Dado que Affera contiene tanto fluticasona propionato como formoterol fumarato, puede darse el mismo patrón de acontecimientos adversos notificados para ambas sustancias. Los siguientes acontecimientos

adversos se asocian con fluticasona propionato y formoterol fumarato, pero no se han observado durante el desarrollo clínico de Affera:

Fluticasona propionato: reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, angioedema (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden producirse los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente a dosis elevadas prescritas durante períodos prolongados. Éstos pueden incluir el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, contusiones, atrofia de la piel y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptación al estrés puede verse afectada. Los efectos sistémicos descritos, sin embargo, es mucho menos probable que ocurran con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión adrenal clínicamente significativa y crisis de insuficiencia suprarrenal aguda. Puede ser necesario el uso adicional de corticosteroides por vía sistémica durante los períodos de estrés (trauma, cirugía, infección).

Formoterol fumarato: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con agonistas β_2 tales como el formoterol puede dar lugar a un aumento en los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que utilizan cromoglicato de sodio inhalado como principio activo. A pesar de que Affera contiene solamente una baja concentración de cromoglicato de sodio como excipiente, se desconoce si las reacciones de hipersensibilidad son dependientes de la dosis.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Affera, el tratamiento debe iniciarse de conformidad con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otros tratamientos, según sea necesario. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Affera inmediatamente e iniciar, en caso necesario, un tratamiento alternativo del asma.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciendo gárgaras, enjuagándose la boca con agua o lavándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica tópica, mientras se continúa el tratamiento con Affera.

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

No hay datos disponibles de ensayos clínicos acerca de la sobredosis con Affera, sin embargo, a continuación se presentan datos sobre la sobredosis con ambos fármacos por separado:

Formoterol fumarato:

Una sobredosis de formoterol probablemente provocaría un aumento de los efectos típicos de los agonistas β_2 , en cuyo caso se pueden producir los siguientes efectos adversos: angina, hipertensión o hipotensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia, prolongación del intervalo QTc, dolor de cabeza, temblor, nerviosismo, calambres musculares, sequedad de boca, insomnio, fatiga, malestar general, convulsiones, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia, náuseas y vómitos.

El tratamiento de la sobredosis de formoterol consiste en la suspensión de la medicación, junto con la instauración de un tratamiento sintomático y/o de soporte adecuado. Se puede considerar un uso juicioso de β bloqueantes cardioselectivos, teniendo en cuenta que tales medicamentos pueden inducir broncoespasmo. No hay evidencia suficiente para determinar si la diálisis es beneficiosa en casos de sobredosis de formoterol. Se recomienda la monitorización cardíaca.

Si el tratamiento con Affera se tiene que interrumpir debido a una sobredosis del componente agonista β del medicamento, debe considerarse un tratamiento esteroideo de sustitución apropiado. Los niveles séricos de potasio deben controlarse ya que puede producirse hipopotasemia. Debe considerarse la reposición de potasio.

Fluticasona propionato:

La sobredosis aguda con fluticasona propionato habitualmente no constituye un problema clínico. El único efecto perjudicial después de la inhalación de una gran cantidad durante un período corto de tiempo, es la supresión de la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). La función del eje HPA habitualmente se recupera en pocos días, tal como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma. El tratamiento con el corticosteroide inhalado debe continuarse a la dosis recomendada para controlar el asma.

Hay informes de casos raros de insuficiencia suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes menores de 16 años que toman altas dosis de fluticasona propionato (normalmente ≥ 1000 microgramos/día) pueden correr un riesgo especial. Los síntomas que se presentan pueden ser poco precisos (anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos e hipotensión). Los síntomas típicos de una crisis suprarrenal son disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y/o convulsiones.

Tras el uso crónico de dosis muy altas se puede producir un cierto grado de atrofia de la corteza suprarrenal y la supresión del eje HPA. Puede ser necesario un seguimiento de la reserva suprarrenal. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver sección 4.4).

En el manejo de la sobredosis crónica puede ser necesario el uso de corticosteroides orales o sistémicos en situaciones de estrés. Todos los pacientes que se considere que han recibido una sobredosis crónica deben tratarse como si fueran esteroide-dependientes, con una dosis de mantenimiento adecuada de un corticosteroide sistémico. Una vez estabilizada la dosis, el tratamiento debe continuarse con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada para el control de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para las vías aéreas obstruidas, adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes excluyendo anticolinérgicos.
Código ATC: R03AK11

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Affera contiene fluticasona propionato y formoterol fumarato. A continuación, se describen los mecanismos de acción de los componentes individuales. Estos fármacos representan dos clases de medicamentos (un corticosteroide sintético y un agonista selectivo del receptor β_2 adrenérgico de acción prolongada) y al igual que con otras combinaciones de corticosteroides inhalados de acción prolongada y agonistas β_2 adrenérgicos, se observan efectos aditivos en términos de una reducción en las exacerbaciones del asma.

Fluticasona propionato

Fluticasona propionato es un glucocorticoide trifluorado sintético, con una potente actividad anti-inflamatoria en los pulmones cuando se administra por vía inhalatoria. Fluticasona propionato reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma, con menos efectos adversos que cuando se administran los corticosteroides por vía sistémica.

Formoterol fumarato

El formoterol fumarato es un agonista selectivo del receptor β_2 adrenérgico de acción prolongada. El formoterol fumarato inhalado actúa localmente en el pulmón como broncodilatador. El comienzo del efecto

broncodilatador es rápido, entre 1-3 minutos, y la duración del efecto es de al menos 12 horas tras una dosis única.

Affera

En un ensayo clínico de 12 semanas de duración, en adultos y adolescentes, la adición de formoterol a fluticasona propionato mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar y redujo las exacerbaciones. El efecto terapéutico de Affera superó al de fluticasona propionato administrada sola. No hay datos a largo plazo de Affera comparando con fluticasona propionato.

En un ensayo clínico de 8 semanas, el efecto sobre la función pulmonar con Affera fue, al menos, igual al de la combinación de fluticasona propionato y formoterol fumarato cuando se administraban mediante inhaladores separados. No se dispone de datos comparativos a largo plazo de Affera frente a fluticasona propionato y formoterol fumarato. No hubo signos de atenuación de los efectos terapéuticos de Affera en los ensayos de hasta 12 meses de duración, incluyendo pacientes adultos y adolescentes.

Affera mostró tendencias dosis-respuesta evidentes en los objetivos de valoración basados en síntomas, con beneficios incrementales para la dosis alta frente a la dosis baja de Affera, siendo más probables en los pacientes con asma más grave.

Población pediátrica

En un estudio pediátrico de 12 semanas de duración, que incluyó una fase de extensión de 6 meses para evaluar la seguridad a largo plazo, se trataron 210 niños de entre 4 y 12 años con una dosis de mantenimiento de Affera (2 inhalaciones de 50/5 microgramos dos veces al día) o con tratamiento comparador con una combinación a dosis fijas. La función pulmonar fue al menos igual a la obtenida con la combinación a dosis fijas del tratamiento comparador, durante las 12 semanas de duración del estudio. Después de la fase principal de 12 semanas, los pacientes podían entrar en una fase de extensión de 6 meses de duración. Doscientos cinco pacientes tratados con Affera completaron la fase de extensión de 6 meses, durante la cual Affera fue seguro y bien tolerado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Fluticasona propionato:

Absorción

Tras la inhalación, la absorción sistémica de fluticasona propionato se produce principalmente a través de los pulmones, y se ha demostrado que existe una relación lineal con la dosis administrada, en el rango de 500 a 2.000 microgramos. La absorción es inicialmente rápida y posteriormente prolongada.

Los estudios publicados utilizando una dosis oral de fármaco marcado y no marcado, han demostrado que la biodisponibilidad sistémica absoluta de fluticasona propionato tras la administración oral es insignificante (<1%) debido a la combinación de una absorción incompleta en el tracto gastrointestinal y un extenso metabolismo de primer paso.

Distribución

Después de la administración intravenosa, fluticasona propionato se distribuye ampliamente en el organismo. La fase inicial de disposición de fluticasona propionato es rápida y consistente con su alta solubilidad lipídica y unión a tejidos. El promedio del volumen de distribución es de 4,2 l/kg. El porcentaje de fluticasona propionato que se une a las proteínas plasmáticas humanas es un 91% de media. Fluticasona propionato se une débilmente y de manera reversible a los eritrocitos y no se une de forma significativa a la transcortina humana.

Biotransformación

El aclaramiento total de fluticasona propionato es alto (1.093 ml/min de promedio), con un aclaramiento renal de menos del 0,02% del total. La tasa de aclaramiento tan elevada indica un amplio aclaramiento hepático. El único metabolito circulante detectado en el hombre es el derivado ácido 17 β -carboxílico de fluticasona propionato, que se forma a través de la subfamilia de la isoforma 3A4 del citocromo P450

(CYP 3A4). Este metabolito tiene menos afinidad in vitro por el receptor de glucocorticoides del citosol pulmonar humano que el fármaco original (aproximadamente 1/2000). Otros metabolitos detectados in vitro utilizando cultivos de células de hepatoma humano no se han detectado en el hombre.

Eliminación

El 87-100% de la dosis oral se excreta en las heces, hasta un 75% como compuesto original. También hay un metabolito no activo principal.

Tras la administración intravenosa, fluticasona propionato muestra una cinética poliexponencial y tiene una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 7,8 horas. Menos del 5% de una dosis radiomarcada se excreta en la orina en forma de metabolitos y el resto se excreta en las heces como fármaco original y sus metabolitos.

Formoterol fumarato:

Se recogieron datos acerca de la farmacocinética plasmática de formoterol tras la inhalación de dosis superiores a las del rango recomendado en voluntarios sanos, y en pacientes con EPOC tras la inhalación de dosis terapéuticas.

Absorción

Después de la inhalación de una dosis única de 120 microgramos de formoterol fumarato por voluntarios sanos, el formoterol fue absorbido rápidamente en el plasma, alcanzando una concentración máxima de 91,6 pg/ml en los 5 primeros minutos tras la inhalación. En los pacientes con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 o 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de formoterol oscilaron entre 4,0 y 8,9 pg/ml y 8,0 y 17,3 pg/ml, respectivamente, a los 10 minutos, 2 horas y 6 horas después de la inhalación.

Los estudios de investigación de la excreción urinaria acumulada de formoterol y/o sus enantiómeros (RR) y (SS) tras la inhalación de la formulación en polvo seco (12-96 microgramos) o en aerosol (12-96 microgramos), mostraron que la absorción aumentó linealmente con la dosis.

Después de 12 semanas de administración de 12 o 24 microgramos de formoterol en polvo dos veces al día, la excreción urinaria de formoterol inalterado aumentó en un 63-73%, en pacientes adultos con asma, en un 19-38% en pacientes adultos con EPOC y en un 18-84% en niños, lo que sugiere una modesta y autolimitada acumulación de formoterol en plasma, después de la administración de dosis repetidas.

Distribución

La unión de formoterol a las proteínas plasmáticas es del 61-64% (34% principalmente a albúmina).

No hay saturación de los sitios de unión en el intervalo de concentración alcanzado con las dosis terapéuticas.

Las concentraciones de formoterol utilizadas para evaluar la unión a proteínas plasmáticas fueron más altas que las alcanzadas en el plasma después de la inhalación de una dosis única de 120 microgramos.

Biotransformación

El formoterol se elimina principalmente por metabolismo, la glucuronidación directa es la principal ruta de biotransformación, siendo la O-desmetilación seguida por glucuronidación posterior otra ruta. Otras rutas de menor importancia incluyen la conjugación de formoterol con sulfato y la desformilación seguida de la conjugación con sulfato. Múltiples isoenzimas catalizan la glucuronidación (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 y 2B15) y la O-desmetilación (CYP 2D6, 2C19, 2C9 y 2A6) de formoterol, por lo que el potencial de interacción farmacológica es bajo. El formoterol no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 a las concentraciones terapéuticamente relevantes. La cinética del formoterol es similar tras la administración única o repetida, lo que indica que no existe autoinducción o autoinhibición del metabolismo.

Eliminación

En los pacientes asmáticos y con EPOC tratados durante 12 semanas con 12 o 24 microgramos de formoterol fumarato dos veces al día, aproximadamente el 10% y el 7% de la dosis, respectivamente, se recuperó en la orina como formoterol inalterado. En niños asmáticos, aproximadamente el 6% de la dosis se recuperó en la orina como formoterol inalterado, después de la administración de dosis múltiples de 12 y 24 microgramos. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron, respectivamente, el 40% y 60% de la recuperación urinaria de formoterol inalterado, después de la administración de dosis únicas (de 12 a 120 microgramos) en voluntarios sanos, y después de dosis únicas y repetidas en pacientes con asma.

Después de una dosis oral única de ^3H - formoterol, el 59-62% de la dosis se recuperó en la orina y un 32-34% en las heces. El aclaramiento renal de formoterol es de 150 ml/min.

Tras la inhalación, la cinética de formoterol en plasma y los datos de la tasa de excreción urinaria en voluntarios sanos, indican una eliminación bifásica, con una semivida de eliminación terminal de los enantiómeros (R,R) y (S,S) de 13,9 y 12,3 horas, respectivamente. La excreción máxima se produce rápidamente, en las primeras 1,5 horas.

Aproximadamente el 6,4 -8% de la dosis se recuperó en la orina como formoterol inalterado, con una contribución de los enantiómeros (R,R) y (S,S) del 40% y el 60%, respectivamente.

Affera - (combinación de fluticasona propionato/formoterol fumarato)

Varios estudios han examinado las características farmacocinéticas de fluticasona propionato y de formoterol fumarato de Affera, en comparación con los componentes individuales, administrándolos de forma conjunta y por separado.

Hay una gran variabilidad tanto en cada uno de los estudios farmacocinéticos, como entre ellos. Sin embargo, en general, con esta combinación fija de fluticasona propionato y formoterol fumarato hay una tendencia a una exposición sistémica de fluticasona y formoterol inferior a la obtenida con los componentes individuales administrados conjuntamente.

No se ha demostrado la equivalencia farmacocinética entre Affera y los monofármacos constituyentes. No se dispone de datos comparativos a largo plazo de Affera frente a fluticasona propionato y formoterol fumarato (ver sección 5.1).

Absorción

Affera – fluticasona propionato

Después de la inhalación de una dosis única de 250 microgramos de fluticasona propionato a partir de 2 pulsaciones de Affera 125 microgramos/5 microgramos en voluntarios sanos, fluticasona propionato fue absorbida rápidamente en el plasma, alcanzando una concentración plasmática media máxima de fluticasona de 32,8 pg/ml en los primeros 45 minutos tras la inhalación. En los pacientes con asma que recibieron dosis únicas de fluticasona propionato administrado a partir de Affera, se alcanzaron concentraciones plasmáticas medias máximas de 15,4 pg/ml y 27,4 pg/ml en los 20 y 30 primeros minutos tras la administración de dosis de 100 microgramos/10 microgramos (2 pulsaciones de Affera 50 microgramos/5 microgramos) y 250 microgramos/10 microgramos (2 pulsaciones de Affera 125 microgramos/5 microgramos), respectivamente.

En estudios de dosis múltiples en voluntarios sanos, dosis de Affera de 100 microgramos/10 microgramos, 250 microgramos/10 microgramos y 500 microgramos/20 microgramos, dieron lugar a concentraciones plasmáticas máximas medias de fluticasona de 21,4, 25,9 a 34,2 y 178 pg/ml, respectivamente. Los datos para las dosis de 100 microgramos/10 microgramos y 250 microgramos/10 microgramos, se generaron mediante el uso de un dispositivo sin cámara espaciadora, y los datos para la dosis de 500 microgramos/20 microgramos se generaron mediante el uso de un dispositivo con una cámara espaciadora. El uso de una cámara espaciadora AeroChamber Plus® aumenta la biodisponibilidad sistémica media de fluticasona (lo que equivale a la absorción pulmonar) en un 35% en voluntarios sanos, en comparación con la administración de Affera sólo mediante un inhalador a presión con válvula dosificadora.

Affera – formoterol fumarato

Tras una dosis única de Affera en voluntarios sanos, una dosis de 20 microgramos de formoterol fumarato a partir de 2 pulsaciones de Affera 250 microgramos/10 microgramos dio lugar a una concentración plasmática máxima media de formoterol de 9,92 pg/ml a los 6 minutos de la inhalación. Después de varias dosis, de 20 microgramos de formoterol fumarato a partir de 2 pulsaciones de 250 microgramos/10 microgramos dio lugar a una concentración plasmática máxima media de 34,4 pg/ml.

El uso de una cámara espaciadora AeroChamber Plus[®] disminuye la biodisponibilidad sistémica de formoterol en un 25% en voluntarios sanos, en comparación con la administración de Affera sólo con un inhalador a presión con válvula dosificadora. Esto probablemente es debido a una reducción de la absorción en el tracto gastrointestinal cuando se usa la cámara espaciadora, contrarrestando así el correspondiente aumento previsto en la absorción pulmonar.

Distribución

Actualmente no existe información acerca de la unión a proteínas plasmáticas de fluticasona propionato o de formoterol fumarato específica de Affera.

Biotransformación

Actualmente no hay datos en relación con el metabolismo de fluticasona propionato o formoterol fumarato específicamente obtenidos a partir de la inhalación de Affera.

Eliminación

Fluticasona propionato

Después de la inhalación de fluticasona propionato a partir de 2 pulsaciones de Affera 250 microgramos/10 microgramos, fluticasona propionato tiene una semivida media de eliminación terminal de aproximadamente 14,2 h.

Formoterol fumarato

Después de la inhalación de formoterol fumarato de 2 pulsaciones de Affera 250 microgramos/10 microgramos, formoterol fumarato tiene una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 6,5 h. Menos del 2% de una dosis única de formoterol fumarato de Affera se excreta en orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad observada en estudios con animales con formoterol fumarato y con fluticasona propionato, administrados en combinación o por separado, consistió principalmente en efectos asociados con una actividad farmacológica exagerada. Los efectos sobre el sistema cardiovascular están relacionados con la administración de formoterol e incluyen hiperemia, taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Tras la administración de la combinación no se observó un aumento de la toxicidad ni aparición de hallazgos inesperados.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos con Affera confirmaron los conocidos efectos embrio-fetales de los dos componentes individuales que incluyen retraso en el crecimiento fetal, osificación incompleta, muerte embrionaria, paladar hendido, edema y cambios en el esqueleto. Estos efectos se observaron a exposiciones inferiores a las esperadas con el uso de la dosis clínica máxima recomendada. Se observó una reducción de la fertilidad en ratas macho con una exposición sistémica muy alta a formoterol.

Ni formoterol fumarato ni fluticasona propionato fueron genotóxicos en ensayos estándar *in vitro* e *in vivo*, cuando se evalúan individualmente. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación. No ha sido identificado potencial carcinogénico para fluticasona propionato. Se observó un ligero aumento en la incidencia de tumores benignos en el tracto reproductor de los ratones y ratas hembras tras la administración de formoterol. Este efecto se considera como un efecto de clase en roedores después de una larga exposición a altas dosis de β_2 agonistas y no sugiere ningún riesgo potencial de carcinogenicidad en el hombre.

Los estudios preclínicos con HFA 227 no muestran riesgos especiales para los humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cromoglicato de sodio
Etanol anhidro
Apaflurano HFA 227

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Tras la primera apertura de la bolsa de aluminio: 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar o congelar. Si el inhalador se expone a condiciones de congelación se debe advertir al paciente que tiene que permitir que el inhalador se caliente a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego volver a cebar el inhalador (ver sección 4.2).

El cartucho contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50°C. No debe ser perforado, roto o quemado, aun cuando aparentemente esté vacío.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

120 pulsaciones por inhalador.

El inhalador es de color blanco con un indicador de dosis integrado de color gris y una cubierta de la boquilla de color gris claro. La suspensión está contenida en un cartucho presurizado de aluminio con una válvula dosificadora estándar. Este cartucho se inserta en un inhalador presiona-y-respira (inhalador press-and-breath) provisto de una cubierta para la boquilla (ambos de polipropileno) y un indicador de dosis integrado que indica el número de pulsaciones (inhalaciones) restantes. Cada envase administra 120 pulsaciones. El inhalador ensamblado está envasado en una bolsa de aluminio laminado y acondicionado en una caja de cartón.

Tamaños de envases:

Envase con 1 inhalador (120 pulsaciones)
Envase múltiple de 3 cartuchos x 1 inhalador (120 pulsaciones)

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales de eliminación.

Para las instrucciones detalladas acerca del uso del medicamento, ver la sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Bahía de Pollensa, 11
28042 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79145

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

Fecha de la primera autorización 17/noviembre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

17/06/2015