

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Affera K-haler 50 microgramos/5 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida contiene:

- 50 microgramos de fluticasona propionato y 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Esto equivale a una dosis liberada de aproximadamente 46 microgramos de fluticasona propionato y 4,5 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 está sellado dentro de un inhalador gris pálido que se activa por la inhalación, con un indicador de dosis integrado y con una cubierta de la boquilla naranja.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Esta combinación a dosis fijas de fluticasona propionato y formoterol fumarato (Affera K-haler) está indicada para el tratamiento regular del asma, cuando la administración de una combinación (un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- para pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  de acción corta administrados "a demanda"
- o
- para pacientes adecuadamente controlados con un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada.

Affera K-haler está indicado en adultos y adolescentes con 12 años o más.

#### 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 K-haler 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 K-haler 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 K-haler en pacientes con EPOC. Affera K-haler no debe

utilizarse en pacientes con EPOC.

Los pacientes deben recibir la dosis de Affera K-haler que contenga la dosis de fluticasona propionato adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: Affera K-haler 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 agonistas  $\beta_2$  y corticosteroides inhalados, en inhaladores separados, o las dosis apropiadas del corticosteroide inhalado solo.

Affera K-haler se administra mediante un inhalador a presión con válvula dosificadora (pMDI) activada por la inhalación que contiene también un indicador de dosis integrado. Cada inhalador suministra al menos 120 inhalaciones (60 dosis).

#### Dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años o mayores:

Affera K-haler 50 microgramos/5 microgramos por inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión: dos inhalaciones dos veces al día, normalmente administradas por la mañana y por la noche.

Si en un paciente el asma continúa mal controlado, la dosis total diaria del corticosteroide inhalado puede aumentarse mediante la administración de una dosis mayor de esta combinación, es decir, dos inhalaciones dos veces al día de Affera K-haler 125 microgramos/5 microgramos por inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión.

Para adultos solamente: Si el asma continúa mal controlado, la dosis diaria total de esta combinación a dosis fija puede aumentarse de nuevo sustituyendo el inhalador Affera K-haler 125 microgramos/5 microgramos/inhalación activado por la inhalación, por la dosis mayor de Affera 250 microgramos/10 microgramos/ inhalación administrado por inhalador de pulsación-inspiración, en dosis de dos inhalaciones dos veces al día.

#### Niños menores de 12 años:

La experiencia en niños menores de 12 años se limita al inhalador de pulsación-inspiración más que a éste de activación por la inhalación (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.3). **Affera K-haler 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 K-haler no debe utilizarse en este grupo de edad.**

#### Grupos especiales de pacientes:

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

No hay datos disponibles para el uso de Affera K-haler 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 el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes. Affera K-haler 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 para obtener un beneficio óptimo deben usar Affera K-haler a diario, incluso cuando no tengan síntomas.

Los pacientes que usen Affera K-haler no deben utilizar agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada adicionales bajo ningún concepto. Si aparecen síntomas de asma en el periodo entre dosis, se debe administrar un agonista  $\beta_2$  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 K-haler 125 microgramos/5 microgramos por inhalación.

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

### 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 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 muestra el número de inhalaciones que quedan. Este contador está además codificado por colores. Cuando quedan menos de 28 inhalaciones empieza a cambiar a rojo y el paciente debe ponerse en contacto con su médico para solicitar un inhalador de sustitución. El inhalador no debería utilizarse después de que el indicador de dosis indique "0" o de que se haya vuelto completamente rojo.

### Cebado del inhalador (Preparación)

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si el inhalador no se ha utilizado durante 3 días o más, el inhalador debe cebarse:

- Agitar bien el inhalador antes de cada uso.
- Accionar el inhalador al tiempo que se apunta lejos de la cara abriendo la cubierta de la boquilla tanto como sea posible y volviéndola a cerrar después. Cuando la boquilla está cerrada se libera una inhalación (descarga). Este paso debe repetirse 4 veces.

Si se cae el inhalador, se expone a condiciones de congelación (ver sección 6.4) o se queda abierta la cubierta de la boquilla durante más de 10 minutos, el inhalador debe ser accionado una vez abriendo la cubierta de la boquilla tanto como sea posible y cerrándola después.

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

### Pasos a seguir por el paciente cuando se utiliza el inhalador:

1. El inhalador debe agitarse inmediatamente antes de cada inhalación (descarga) para asegurarse que el contenido del mismo está mezclado uniformemente.
2. Espire lo más lenta y profundamente posible.
3. Sujete el inhalador verticalmente, abra completamente la cubierta naranja de la boquilla y ponga los labios alrededor de la boquilla. No muerda la boquilla.
4. Inspire despacio y profundamente a través de la boquilla, para liberar una inhalación (descarga).
5. Mientras contiene la respiración, retire el inhalador de la boca y cierre la cubierta de la boquilla. Los pacientes deben seguir conteniendo la respiración durante el tiempo que sea posible, mientras se sientan cómodos. El paciente no debe exhalar dentro del inhalador. Si el inhalador libera una descarga al cerrar la cubierta de la boquilla, entonces el paciente no habrá recibido su medicación y deberá aconsejarse que repita los pasos 1 a 5.

6. Para la segunda inhalación, mantenga el inhalador en posición vertical y repita los pasos 1 a 5.

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.

### **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 K-haler 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 K-haler 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 K-haler, tal y como se les ha prescrito, incluso en períodos asintomáticos.

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

Durante el tratamiento con Affera K-haler 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 K-haler.

Affera K-haler 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 K-haler 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 K-haler. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme se vaya reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la menor dosis eficaz de Affera K-haler (ver sección 4.2).

El tratamiento con Affera K-haler 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 K-haler 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 K-haler.

Affera K-haler 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  $\beta_2$ . El tratamiento concomitante de agonistas  $\beta_2$  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  $\beta_2$ . 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  $\beta_2$ , 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 K-haler, 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 K-haler debe interrumpirse inmediatamente, debe evaluarse al paciente y, si fuera necesario, instaurarse una terapia alternativa.

Con el uso sistémico y tópico de corticosteroides se puede producir alteración visual. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, debe considerarse la remisión del paciente a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR), que han sido notificadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

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  $\geq 1000$  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  $\geq 500$  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.

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 K-haler contiene una muy pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por 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 que se encuentren en tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, deberá revisarse el tratamiento con objeto de reducir la dosis de los corticosteroides inhalados, si fuera posible, a la dosis más baja con la que se mantenga un control efectivo del asma. Además, debe considerarse la posibilidad de remitir al paciente a un neumólogo pediátrico.

Los posibles efectos sistémicos como los conocidos para los componentes individuales de Affera K-haler incluyen el síndrome de Cushing, los rasgos cushingoides, la supresión suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños y adolescentes. Los niños pueden experimentar también ansiedad, desórdenes del sueño y cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (ver sección 4.8).

**Solo hay datos sobre el uso de esta combinación a dosis fijas en niños menores de 12 años administrada con el inhalador de pulsación-inspiración. Por lo tanto, NO se recomienda el uso del inhalador Affera K-haler activado por la inhalación en niños menores de 12 años hasta que existan 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 K-haler.

Affera K-haler 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 K-haler, es un sustrato de CYP 3A4. Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A (p.ej, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistato) aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio sea superior al incremento del riesgo de efectos secundarios de corticosteroides sistémicos, en cuyo caso se debe controlar en los pacientes los efectos secundarios de corticosteroides sistémicos.

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  $\beta$ , especialmente cuando se excede la dosis recomendada del agonista  $\beta$ . Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la administración conjunta de un agonista  $\beta$  y diuréticos no ahorradores de potasio. Los derivados de xantina y los glucocorticosteroides pueden aumentar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta$ .

Asimismo, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos  $\beta_2$ .

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  $\beta$ -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 otros agonistas  $\beta_2$ , debe administrarse con precaución en pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o con inhibidores de la monoamino oxidasa 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 ( $\beta$  bloqueantes) y el de formoterol fumarato, pueden inhibirse mutuamente cuando se administran de manera simultánea. Los  $\beta$  bloqueantes también pueden producir broncoespasmo grave en pacientes asmáticos. Por lo tanto, normalmente los pacientes con asma no deberían ser tratados con  $\beta$  bloqueantes, y esto incluye a los  $\beta$  bloqueantes utilizados en forma de gotas oculares para el tratamiento del glaucoma. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, como por ejemplo la profilaxis después de un infarto de miocardio, puede que no haya alternativas aceptables al uso de  $\beta$  bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deben valorarse los  $\beta$  bloqueantes cardiosselectivos 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 fijas, Affera K-haler. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda la administración de Affera K-haler 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 este es el caso, se debe utilizar la menor dosis eficaz para mantener un control adecuado del asma.

Debido a la interferencia potencial de los  $\beta$  agonistas en la contractilidad uterina, el uso de Affera K-haler 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 K-haler, 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 K-haler. 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 K-haler 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 K-haler 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 ( $< 1/10.000$ ) 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	Hiper glucemia	Raras
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño incluido insomnio	Poco frecuentes
	Sueños anormales Agitación	Raras
	Hiperactividad psicomotora,	Frecuencia no



	ansiedad, depresión, agresividad, cambios en el comportamiento (predominantemente en niños)	conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor Mareo	Poco frecuentes
	Disgeusia	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa	Frecuencia no conocida
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	Boca seca	Poco frecuentes
	Diarrea Dispepsia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	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 K-haler debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa en caso necesario.

Dado que Affera K-haler 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 K-haler:

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 periodos prolongados. Estos 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, son 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 periodos 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  $\beta_2$  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 K-haler 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 K-haler, 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 K-haler 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 K-haler.

#### Población pediátrica

Los posibles efectos sistémicos como los conocidos para los componentes individuales de Affera K-haler incluyen el síndrome de Cushing, los rasgos cushingoides, la supresión suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños y adolescentes. Los niños pueden experimentar también ansiedad, desórdenes del sueño y cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad. Los estudios realizados con el inhalador de pulsación- inspiración de la combinación a dosis fija fluticasona propionato y formoterol fumarato demostraron un perfil de seguridad y tolerabilidad similar comparado con la monoterapia de fluticasona en niños de 5 a 12 años y fluticasona/salmaterol en niños de 4 a 12 años. El tratamiento de larga duración con el inhalador presiona-y-respira durante 6 meses en niños no mostró ningún indicio de retraso en el crecimiento o supresión suprarrenal. Otro estudio farmacodinámico realizado en niños con el inhalador presiona-y-respira mostró un efecto similar en la tasa de crecimiento de la pierna medido mediante knemometría tras el tratamiento, comparado con la monoterapia de fluticasona durante 2 semanas.

#### 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](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles de ensayos clínicos acerca de la sobredosis con Affera K-haler, sin embargo, a continuación se presentan datos sobre la sobredosis con ambos componentes individuales:

### Formoterol fumarato:

Una sobredosis de formoterol probablemente provocaría un aumento de los efectos típicos de los agonistas  $\beta_2$ , 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  $\beta$  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 K-haler se tiene que interrumpir debido a una sobredosis del componente agonista  $\beta$  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 periodo 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  $\geq 1000$  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 K-haler 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  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada) y al igual que con otras combinaciones de corticosteroides inhalados de acción prolongada y agonistas  $\beta_2$  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 antiinflamatoria 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  $\beta_2$  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 K-haler

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

En un ensayo clínico de 8 semanas, el efecto sobre la función pulmonar con el inhalador de pulsación-inspiración 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 del inhalador de pulsación-inspiración frente a fluticasona propionato y formoterol fumarato. No hubo signos de atenuación de los efectos terapéuticos del inhalador de pulsación-inspiración en los ensayos de hasta 12 meses de duración, incluyendo pacientes adultos y adolescentes.

El inhalador de pulsación-inspiración mostró tendencias dosis-respuesta evidentes en los objetivos de valoración basados en síntomas, con beneficios incrementales en el inhalador de pulsación-inspiración de dosis altas frente al de dosis bajas, siendo más probables en los pacientes con asma más grave.

Se realizó un estudio farmacocinético/farmacodinámico de dosis única para comparar la farmacocinética y la farmacodinamia de fluticasona propionato y formoterol fumarato administrados con Affera K-haler y con el inhalador combinado de pulsación-inspiración (con y sin cámara espaciadora). Los datos farmacocinéticos de este estudio se encuentran en la Sección 5.2. La parte farmacodinámica del estudio evaluó el efecto de formoterol fumarato liberado con el inhalador activado por la inhalación sobre potasio sérico, glucosa sérica, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Para cada uno de estos parámetros se encontró que los efectos del formoterol fumarato liberado con el inhalador activado por la inhalación fueron de una magnitud clínicamente irrelevante e intermedia respecto a los producidos con el inhalador de pulsación-inspiración con y sin cámara espaciadora.

### Población pediátrica

En un ensayo doble ciego de 12 semanas de duración, 512 niños de 5 a 12 años fueron asignados aleatoriamente al inhalador de pulsación-inspiración (2 inhalaciones de 50/5 microgramos dos veces al día), a fluticasona/salmeterol o a monoterapia con fluticasona. El inhalador de pulsación-inspiración (2 inhalaciones de 50/5 microgramos dos veces al día) fue superior a la monoterapia con fluticasona y no

inferior a fluticasona/salmeterol. La mejoría en la función pulmonar con el inhalador de pulsación-inspiración (2 inhalaciones de 50/5 microgramos dos veces al día) superó de forma consistente a la monoterapia con fluticasona.

En un segundo estudio pediátrico de 12 semanas de duración, que incluyó una fase de extensión de 6 meses se trataron 210 niños de entre 4 a 12 años con una dosis de mantenimiento del inhalador de pulsación-inspiración (2 inhalaciones de 50/5 microgramos dos veces al día) o con fluticasona/salmeterol. Después del estudio de 12 semanas, 208 pacientes entraron en una fase de extensión de 6 meses en un grupo único. Doscientos cinco pacientes completaron posteriormente la fase de extensión de 6 meses durante la cual el inhalador de pulsación-inspiración 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  $\beta$  -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 en voluntarios sanos tras la inhalación de dosis superiores a las del rango recomendado, 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 <sup>3</sup>H - 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 K-haler - (combinación de fluticasona propionato /formoterol fumarato)

Se realizaron dos estudios farmacocinéticos de dosis única para investigar la farmacocinética de fluticasona propionato y formoterol fumarato administrados con Affera K-haler. El primer estudio comparó la biodisponibilidad pulmonar de fluticasona propionato y formoterol fumarato administrados con Affera K-haler o con el inhalador de pulsación-inspiración (con y sin cámara espaciadora), mientras se usaba un método de bloqueo con carbón para evitar la absorción de formoterol en el tracto gastrointestinal. El segundo estudio comparó la biodisponibilidad sistémica total de fluticasona propionato y formoterol fumarato administrados con Affera K-haler, respecto de la biodisponibilidad tras la administración con el inhalador de pulsación-inspiración (con y sin cámara espaciadora), e incluyó una etapa de comparación farmacodinámica si la equivalencia farmacocinética fallaba en la demostración para alguno de los componentes.

Estos estudios han demostrado que la biodisponibilidad pulmonar y la exposición sistémica total de fluticasona propionato con el uso de Affera K-haler es intermedia entre la obtenida con el inhalador de pulsación-inspiración con y sin cámara espaciadora. La biodisponibilidad pulmonar de formoterol con el uso de Affera K-haler es mayor que la obtenida con el inhalador de pulsación-inspiración, y equivalente a la obtenida con el inhalador de pulsación-inspiración con cámara espaciadora. La exposición sistémica total al formoterol con Affera K-haler es similar a la del inhalador de pulsación-inspiración (aunque no se confirmó la bioequivalencia), y mayor que la obtenida con el inhalador de pulsación-inspiración con cámara espaciadora (lo cual excluye una absorción oral apreciable de formoterol). En general, estos datos, complementados por los datos farmacodinámicos de seguridad (ver sección 5.1), indican que Affera K-haler va a tener un perfil de eficacia y seguridad compatible con el demostrado para el inhalador de pulsación-inspiración de fluticasona propionato y formoterol fumarato con y sin una cámara espaciadora.

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

### *Absorción*

#### Affera K-haler– fluticasona propionato

Tras la inhalación de una dosis de 250 microgramos de fluticasona propionato a partir de 2 inhalaciones de Affera K-haler 125 microgramos/5 microgramos, por voluntarios sanos a los que previamente se les había administrado bloqueo de carbón, fluticasona propionato fue absorbida rápidamente en el plasma, alcanzando una concentración plasmática media máxima de fluticasona de 25,0 pg/ml en 1,3 horas tras la inhalación, aproximadamente.

Tras la inhalación de una dosis de 250 microgramos de fluticasona propionato a partir de 2 inhalaciones de Affera K-haler de 125 microgramos/5 microgramos por voluntarios sanos, fluticasona propionato fue rápidamente absorbido en el plasma, la concentración plasmática media máxima de fluticasona fue de 17,6 pg/mL, 1,25 horas después de la inhalación.

#### Affera K-haler– formoterol fumarato

Tras la inhalación de una dosis de 10 microgramos de formoterol fumarato a partir de dos inhalaciones de Affera K-haler 125 microgramos/5 microgramos por voluntarios sanos a los que previamente se les había administrado bloqueo de carbón, la concentración plasmática media máxima de formoterol de 7,8 pg/mL se observa aproximadamente 6 minutos después de la inhalación, representando la biodisponibilidad de formoterol fumarato por la absorción pulmonar.

Tras la inhalación de una dosis de 10 microgramos de formoterol fumarato, a partir de dos inhalaciones de Affera K-haler de 125 microgramos/5 microgramos por voluntarios sanos, la concentración plasmática media máxima de formoterol de 6,0 pg/mL se observa aproximadamente 10 minutos después de la inhalación, representando la biodisponibilidad de formoterol fumarato por la absorción pulmonar y gastrointestinal.

### *Distribución*

Actualmente no existe información específica sobre la unión a proteínas plasmáticas de fluticasona propionato o de formoterol fumarato, de Affera K-haler.

#### *Biotransformación*

Actualmente no hay datos relacionados con el metabolismo de fluticasona propionato o formoterol fumarato específicamente obtenidos a partir de la inhalación de Affera K-haler.

#### *Eliminación*

##### Fluticasona propionato

Después de 2 inhalaciones de Affera K-haler 125 microgramos/5 microgramos, fluticasona propionato tiene una semivida media de eliminación terminal de aproximadamente 13 h.

##### Formoterol fumarato

Después de 2 inhalaciones de Affera K-haler 125 microgramos/5 microgramos, formoterol fumarato tiene una semivida media de eliminación terminal de aproximadamente 9,2 h.

### **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 fluticasona propionato y formoterol fumarato 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  $\beta_2$  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 accionar el inhalador una vez antes de su uso (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 inhalaciones por dispositivo.

El inhalador activado por la inhalación es de color gris pálido con un indicador de dosis integrado y una cubierta de la boquilla de color naranja.

La suspensión está contenida en un envase de aluminio presurizado, con una válvula dosificadora estándar. Este cartucho está sellado dentro del inhalador activado por la inhalación provisto de una cubierta para la boquilla (ambos de polipropileno) y un indicador de dosis integrado que indica el número de inhalaciones restantes. Cada envase administra 120 inhalaciones. El inhalador ensamblado está envasado en una bolsa de aluminio laminado y acondicionado en una caja de cartón.

Tamaños de envase:

Envase con 1 inhalador (120 inhalaciones)

Envase múltiple de 3 x 1 inhalador (120 inhalaciones)

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

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**

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

Enero 2019

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>)

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el cartón. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: <https://cima.aemps.es/info/82934>