

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afferra 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

Afferra 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

Afferra 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dalla valvola dosatrice) contiene:

- 50 microgrammi di fluticasone propionato e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 46 microgrammi di fluticasone propionato/4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
- 125 microgrammi di fluticasone propionato e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 115 microgrammi di fluticasone propionato/ 4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
- 250 microgrammi di fluticasone propionato e 10 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 230 microgrammi di fluticasone propionato/9,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione

La bomboletta contiene una sospensione liquida di colore bianco-biancastro. La bomboletta è contenuta in un erogatore di colore bianco con indicatore della dose integrato di colore grigio e un cappuccio di protezione del boccaglio di colore grigio chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questa combinazione a dose fissa di fluticasone propionato e formoterolo fumarato (Iffeza) è indicata per il trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 -agonista a lunga durata d'azione) è appropriato, ovvero:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e β_2 -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" oppure
- in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.

Afferra 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini al di sopra dei 12 anni.

Afferra 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione è indicato negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni.

Afferra 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione è indicato solo negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Occorre mostrare ai pazienti come utilizzare l'inalatore e che un medico valuti regolarmente la loro asma in modo che il dosaggio di Affera sia sempre ottimale e venga modificato solo dietro consiglio medico. La dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dell'asma con il dosaggio minimo di Affera somministrato due volte al giorno, occorre rivalutare il trattamento prendendo in considerazione l'eventualità di modificare la terapia passando ad un corticosteroide inalatorio da solo. Come regola generale, la dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. È estremamente importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia.

Non sono disponibili dati sull'uso di Affera in pazienti con BPCO. Pertanto Affera non deve essere usato in questa tipologia di pazienti.

Il dosaggio di Affera deve contenere la dose di fluticasone propionato adatta alla gravità della malattia. Nota: Affera 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione non è appropriato per adulti e adolescenti con asma grave. I medici prescrittori devono essere consapevoli che nei pazienti con asma, il fluticasone propionato è efficace quanto altri steroidi per via inalatoria, se ne viene somministrata circa metà della dose giornaliera totale (in microgrammi). Qualora un paziente necessiti di dosi al di fuori del regime posologico raccomandato, occorre prescrivere dosi adatte del β_2 -agonista e del corticosteroide per via inalatoria in inalatori separati oppure dosi adatte del solo corticosteroide per via inalatoria.

Affera viene erogato attraverso un inalatore pressurizzato predosato (pMDI) con indicatore della dose integrato. Ogni inalatore fornisce almeno 120 erogazioni (60 dosi).

Affera 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti, e adolescenti al di sopra dei 12 anni

Affera 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: due inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera.

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale del corticosteroide inalatorio può essere aumentata somministrando questo prodotto di associazione a un dosaggio successivo più elevato, ovvero Affera 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno.

Solo per adulti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale può essere ulteriormente aumentata somministrando questo prodotto di associazione al dosaggio massimo, ovvero Affera 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Il dosaggio massimo va usato solo negli adulti, non deve essere somministrato ad adolescenti al di sopra dei 12 anni.

Bambini al di sotto dei 12 anni

L'esperienza nei bambini al di sotto dei 12 anni è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). L'uso di Affera sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni. **In questo gruppo d'età Affera non deve essere usato.**

Affera 125/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

Affera 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: 2 inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera.

In caso di asma adeguatamente controllata è possibile passare i pazienti al dosaggio minimo di questo prodotto di associazione, ovvero Affera 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione. La dose per un paziente deve essere titolata alla dose minima che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Solo per adulti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllato, la dose giornaliera totale può essere aumentata somministrando questo prodotto di associazione al dosaggio massimo, ovvero Affera 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Il dosaggio massimo va usato solo negli adulti, non deve essere somministrato ad adolescenti al di sopra dei 12 anni.

Bambini al di sotto dei 12 anni

Non sono disponibili dati sull'impiego di Affera a questo dosaggio nei bambini. L'esperienza nei bambini al di sotto dei 12 anni è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). L'uso di Affera sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni. **In questo gruppo d'età Affera non deve essere usato.**

Affera 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti

Affera 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: 2 inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera.

In caso di asma adeguatamente controllata è possibile passare i pazienti a un dosaggio inferiore di questo prodotto di combinazione, ovvero Affera 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione o, eventualmente, Affera 50 microgrammi/5 microgrammi. La dose per un paziente deve essere titolata alla dose minima che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni

Non sono disponibili dati sull'impiego di Affera a questo dosaggio nei bambini o negli adolescenti. L'esperienza nei bambini è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). **L'uso di Affera sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni. In questo gruppo d'età Affera non deve essere usato.**

Affera 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione non deve essere usato negli adolescenti.

Tuttavia i dosaggi inferiori (50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione o 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione) possono essere usati negli adolescenti.

Gruppi speciali di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani.

Non sono disponibili dati sull'uso di Affera in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati regolarmente da un medico per garantire una titolazione alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Poiché le frazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente per via epatica, è possibile attendersi un aumento dell'esposizione nei pazienti con grave insufficienza epatica.

Informazioni generali

La monoterapia con corticosteroidi inalatori rappresenta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Affera non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma di grado lieve. Per i pazienti con asma grave la terapia con corticosteroidi per via inalatoria deve essere istituita prima di prescrivere un prodotto di combinazione a dose fissa.

Occorre richiamare l'attenzione dei pazienti sul fatto che Affera deve essere utilizzato quotidianamente per trarne il massimo beneficio, anche in assenza di sintomi.

Per nessun motivo i pazienti che usano Affera possono utilizzare altri β_2 -agonisti a lunga durata d'azione. Qualora i sintomi dell'asma si manifestino nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato occorre assumere un β_2 -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria.

Per i pazienti attualmente trattati con corticosteroidi per via inalatoria a dosi moderate-alte, con gravità della malattia tale da giustificare chiaramente due terapie di mantenimento, la dose iniziale raccomandata corrisponde a due inalazioni due volte al giorno di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione.

Per pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione aerosol con l'inspirazione si raccomanda l'impiego di un distanziatore con Iffeza. L'unico distanziatore raccomandato per l'uso con Affera è AeroChamber Plus®.

I pazienti devono essere istruiti all'uso corretto e alla manutenzione dell'inalatore e del distanziatore, verificando la loro tecnica inalatoria per assicurare la distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni.

Con l'uso di un distanziatore occorre sempre ri-titolare il farmaco alla dose minima efficace.

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per uso inalatorio

Per garantire la corretta somministrazione del medicinale, un medico o altri professionisti sanitari devono mostrare al paziente come utilizzare l'inalatore. L'utilizzo corretto dell'inalatore pressurizzato predosato (pMDI) è essenziale per il successo del trattamento. Si deve consigliare al paziente di leggere con attenzione il Foglio illustrativo e di seguire le istruzioni per l'uso e le figure ivi riportate.

L'erogatore è dotato di un contatore che conta il numero di erogazioni (puff) rimanenti. Questo contatore è codificato a colori. Quando è pieno è verde, successivamente, quando rimangono meno di 50 puff (erogazioni) disponibili diventa giallo e quando rimangono meno di 30 puff (erogazioni) diventa rosso. Il contatore conta alla rovescia da 120 a 60 ad intervalli di 10 e da 60 a 0 ad intervalli di 5. Quando il numero si avvicina a zero, occorre avvisare il paziente di contattare il medico prescrittore per richiedere un nuovo inalatore. L'inalatore non deve essere utilizzato se l'indicatore della dose mostra uno "0" (zero).

Attivazione dell'inalatore

Prima di usare l'inalatore per la prima volta o se l'inalatore non è stato usato per 3 giorni o più o è stato esposto a temperature fredde o vicine allo zero (vedere paragrafo 6.4), è necessario attivarlo.

- Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio e agitare bene l'inalatore.
- Erogare una dose (puff) tenendo l'inalatore lontano dal viso. Questo passaggio deve essere ripetuto 4 volte.
- L'inalatore deve sempre essere agitato immediatamente prima dell'uso.

Ogni qualvolta sia possibile, i pazienti devono essere in piedi o seduti in posizione eretta quando effettuano l'inalazione.

Passaggi da seguire quando si utilizza l'inalatore

1. Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporcizia.
2. Agitare l'inalatore immediatamente prima di ogni erogazione (puff) per assicurarsi che il contenuto dell'inalatore sia mescolato in modo uniforme.
3. Espirare completamente e il più lentamente e profondamente possibile.
4. Tenere la bomboletta in senso verticale, con il corpo dell'erogatore rivolto verso l'alto, e collocare il boccaglio tra le labbra. Tenere l'inalatore in posizione verticale con il/i pollice/i alla base del boccaglio e l'indice/gli indici sulla parte superiore dell'inalatore. Non mordere il boccaglio.
5. Inspirare lentamente e profondamente dalla bocca. Dopo aver iniziato a inspirare, premere la parte superiore dell'inalatore per erogare una dose (puff) e continuare a inspirare in modo costante e profondo (idealmente per circa 4-5 secondi).
6. Mentre si trattiene il respiro, rimuovere l'inalatore dalla bocca. I pazienti devono continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile senza sforzarsi. Non espirare nell'inalatore.
7. Per la seconda erogazione (puff), tenere l'inalatore in posizione verticale, quindi ripetere i passaggi da 2 a 6.
8. Dopo l'uso riporre il cappuccio di protezione sul boccaglio.

IMPORTANTE: i passaggi da 2 a 6 non devono essere eseguiti troppo velocemente.

Si può consigliare ai pazienti di esercitarsi davanti a uno specchio. Se dopo l'inalazione si osserva una nebbiolina fuoriuscire dall'inalatore o dai lati della bocca, occorre ripetere la procedura dal passaggio 2.

Per pazienti con una presa debole può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani appoggiando gli indici sulla parte superiore della bomboletta ed entrambi i pollici alla base dell'inalatore.

Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti ed espellere eventuali residui per minimizzare il rischio di candidosi orale o disfonia.

Pulizia

Per le istruzioni sulla pulizia dell'inalatore occorre avvisare i pazienti di leggere attentamente il Foglio illustrativo.

L'inalatore deve essere pulito una volta alla settimana.

- Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio.
- Non estrarre la bomboletta dall'alloggiamento in plastica.
- Pulire l'interno e l'esterno del boccaglio e l'alloggiamento in plastica con un panno o fazzoletto asciutto.

- Riporre il cappuccio di protezione sul boccaglio rispettando l'orientamento corretto.
- Non immergere la bomboletta metallica in acqua.

Occorre informare i pazienti che necessitano di un distanziatore AeroChamber Plus® di leggere le istruzioni del produttore per assicurarsi di conoscere le procedure corrette per l'uso, la pulizia e la manutenzione del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La gestione dell'asma deve generalmente avvenire secondo un programma graduale, monitorando la risposta dei pazienti mediante esami clinici e test di funzionalità polmonare.

Affera non deve essere usato nel trattamento dei sintomi acuti dell'asma che necessitano di un broncodilatatore a breve durata e rapida insorgenza d'azione. Occorre avvisare i pazienti di portare sempre con sé il farmaco di emergenza che utilizzano in caso di attacco asmatico acuto.

L'uso profilattico di Affera in caso di asma da esercizio fisico non è stato studiato. Per tale uso è consigliabile ricorrere a un differente broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione.

Occorre ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento come prescritto, anche in assenza di sintomi.

I pazienti non devono iniziare il trattamento con Affera durante un'esacerbazione o in caso di peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con Affera possono manifestarsi esacerbazioni o eventi avversi seri correlati all'asma. È necessario chiedere ai pazienti di continuare il trattamento avvisandoli tuttavia di consultare un medico qualora non riescano a controllare i sintomi dell'asma o essi peggiorino dopo l'avvio della terapia con Iffeza.

Affera non deve essere usato come trattamento di prima linea per l'asma.

Qualora sia necessario un uso più intenso di broncodilatatori a breve durata d'azione per attenuare i sintomi dell'asma oppure qualora l'efficacia di tale terapia si riduca o i sintomi dell'asma persistano, i pazienti devono essere visitati da un medico quanto prima poiché tali segni possono essere indicativi di un deterioramento nel controllo dell'asma e può essere necessario modificare la terapia.

Un deterioramento improvviso e progressivo nel controllo dell'asma è potenzialmente fatale e il paziente deve essere visitato in urgenza, valutando l'opportunità di aumentare la terapia corticosteroidica. Il paziente deve essere visitato anche qualora il dosaggio corrente di Affera non permetta un controllo adeguato dell'asma, prendendo in considerazione l'introduzione di terapie corticosteroidiche aggiuntive.

Una volta ottenuto il controllo dei sintomi dell'asma, occorre soppesare l'eventualità di ridurre gradualmente la dose di Iffeza. È importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia. Affera deve essere utilizzato alla dose minima efficace (vedere paragrafo 4.2).

Dato il rischio di esacerbazione, nei pazienti con asma il trattamento con Affera non deve essere interrotto bruscamente bensì sospeso gradualmente sotto la supervisione del medico prescrittore.

Un'esacerbazione dei sintomi clinici dell'asma può essere provocata da un'infezione batterica acuta del tratto respiratorio che necessita di una terapia antibiotica appropriata, con un aumento della dose dei corticosteroidi per via inalatoria e un breve ciclo di corticosteroidi orali. Come farmaco di emergenza va utilizzato un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione. Come tutti i medicinali contenenti corticosteroidi, Affera deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare, tubercolosi quiescente o infezioni delle vie aeree di origine micotica, virale o di altro tipo. Tali infezioni devono sempre essere adeguatamente trattate se si utilizza Iffeza.

Occorre cautela nel somministrare Affera a pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipokaliemia non corretta o pazienti con predisposizione a bassi livelli sierici di potassio, a cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurismi o altri gravi disturbi cardiovascolari come cardiopatia ischemica, aritmie cardiache o grave insufficienza cardiaca.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dosi elevate di β_2 -agonisti possono provocare un'ipokaliemia potenzialmente grave. La somministrazione concomitante di β_2 -agonisti e farmaci in grado di indurre o potenziare un effetto ipokaliemico, p.es. derivati della xantina, steroidi e diuretici, può potenziare un possibile effetto ipokaliemico del β_2 -agonista. Si raccomanda particolare cautela con l'uso variabile di broncodilatatori di emergenza in quadri di asma instabile, di asma grave acuto (poiché l'ipossia può aumentare il rischio associato) e in altre condizioni accompagnate da una maggiore probabilità di insorgenza di effetti avversi a causa dell'ipokaliemia. In tali circostanze è opportuno monitorare i livelli sierici di potassio.

Occorre cautela con i pazienti che presentano un prolungamento dell'intervallo QTc. Formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Come per tutti i β_2 -agonisti, occorre valutare l'opportunità di sottoporre i pazienti diabetici a controlli aggiuntivi della glicemia.

Occorre cautela quando si effettua il passaggio alla terapia con Iffeza, in particolare se vi sono motivi per credere che una precedente terapia steroidea sistemica abbia compromesso la funzionalità surrenalica.

Come per altre terapie inalatorie, dopo l'assunzione può verificarsi broncospasmo paradossale a causa di un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde a un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria e deve essere trattato immediatamente, interrompendo subito la terapia con Iffeza, visitando il paziente e istituendo, se necessario, una terapia alternativa.

I corticosteroidi inalatori, in particolare se assunti a dosi elevate e per periodi protratti, possono provocare effetti sistemici, con probabilità comunque molto inferiori rispetto ai corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, in casi più rari, una serie di effetti psicologici e comportamentali inclusi iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Pertanto è importante controllare regolarmente il paziente e ridurre la dose di corticosteroidi per via inalatoria alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma.

Il trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori a dosi elevate può provocare soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 16 anni trattati con dosi elevate di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). Casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta sono stati descritti anche in pazienti trattati con fluticasone propionato a dosi comprese tra 500 e <1.000 microgrammi. Gli eventi che potrebbero potenzialmente scatenare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione del dosaggio. I sintomi di presentazione sono tipicamente vaghi e possono comprendere anoressia, dolore addominale, calo ponderale, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e crisi convulsive. In periodi di stress o in caso di intervento chirurgico d'elezione occorre valutare l'opportunità di somministrare un trattamento aggiuntivo con corticosteroidi sistemici.

I benefici di fluticasone propionato per via inalatoria dovrebbero minimizzare la necessità di assumere steroidi orali, ma i pazienti che passano dagli steroidi orali a fluticasone propionato possono essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per lungo tempo. Anche i pazienti che in passato hanno già avuto bisogno di una terapia corticosteroidica di emergenza ad alte dosi possono essere a rischio. Questa possibile compromissione deve sempre essere tenuta presente in situazioni di urgenza ed elettive che possono provocare stress e occorre valutare l'opportunità di un trattamento corticosteroidico appropriato. A seconda dell'entità della compromissione surrenalica può essere necessario un consulto specialistico prima di sottoporre il paziente a procedure elettive. Con una possibile compromissione della funzionalità surrenalica occorre monitorare regolarmente il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

La somministrazione combinata di fluticasone propionato con potenti inibitori del CYP3A4 comporta un maggior rischio di effetti indesiderati sistemici (vedere paragrafo 4.5).

Occorre richiamare l'attenzione del paziente sul fatto che questo inalatore contenente un prodotto di combinazione a dose fissa è una terapia profilattica e come tale deve essere utilizzato regolarmente, anche in assenza di sintomi, per trarne un beneficio ottimale.

L'uso di un distanziatore può comportare un possibile aumento nei depositi polmonari e un potenziale aumento dell'assorbimento sistemico e di eventi avversi sistemici.

Poiché le frazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente per via epatica, è possibile attendersi un aumento dell'esposizione nei pazienti con grave insufficienza epatica.

I pazienti devono essere avvisati che Affera contiene una quantità molto piccola di etanolo (circa 1,00 mg per erogazione) che tuttavia è irrisoria e non pone rischi per la loro salute.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di monitorare regolarmente la statura dei bambini che ricevono un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria protratto nel tempo. In caso di rallentamento della crescita, è necessario rivedere la terapia allo scopo di ridurre la dose dei corticosteroidi inalatori, se possibile, alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma. Va inoltre valutata l'eventualità di indirizzare il paziente a un pediatra specialista in disturbi respiratori. **Sono disponibili solo dati limitati sull'impiego di Affera in bambini al di sotto dei 12 anni. Si raccomanda di NON utilizzare Affera in bambini al di sotto dei 12 anni fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.**

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con Iffeza.

Affera contiene sodio cromoglicato a livelli non farmacologicamente rilevanti. I pazienti non devono sospendere eventuali farmaci contenenti cromoglicato.

Fluticasone propionato, uno dei principi attivi di Iffeza, è un substrato del CYP3A4. La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (p.es. ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nelfinavir, saquinavir, ketoconazolo, telitromicina) e Affera per brevi periodi di tempo provoca effetti di rilevanza clinica secondaria, ma occorre cautela in caso di trattamento a lungo termine evitando, se possibile, la co-somministrazione con tali farmaci. Occorre in particolare evitare la somministrazione concomitante con ritonavir a meno che i benefici siano superiori al maggior rischio di effetti indesiderati sistemici associato ai glucocorticoidi. Non vi sono dati su questa interazione per il fluticasone propionato per via inalatoria, ma si prevede un marcato aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenalica.

Le alterazioni del tracciato ECG e/o l'ipokaliemia che possono derivare dalla somministrazione di diuretici non risparmiatori di potassio (come i diuretici d'ansa o tiazidici) possono essere aggravate in misura acuta dai β -agonisti, in particolare se si supera la dose raccomandata di questi farmaci. Benché la rilevanza clinica di questi effetti sia sconosciuta, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di β -agonisti e diuretici non risparmiatori di potassio. I derivati della xantina e i glucocorticosteroidi possono potenziare il possibile effetto ipokaliemico dei β -agonisti.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono compromettere la tolleranza cardiaca ai β_2 -simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, compresi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, può provocare reazioni ipertensive.

I pazienti sottoposti ad anestesia concomitante con idrocarburi alogenati sono esposti a un alto rischio di aritmie.

L'uso concomitante di altri farmaci β -adrenergici può avere un effetto potenzialmente additivo.

L'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie in pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Come altri β_2 -agonisti, formoterolo fumarato deve essere somministrato con cautela a pazienti trattati con antidepressivi triciclici o inibitori delle monoaminossidasi, sia durante il periodo di trattamento che nelle due settimane successive alla sua sospensione, o con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT_c come antipsicotici (incluse le fenotiazine), chinidina, disopiramide, procainamide e antistaminici. I farmaci di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QT_c possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.4).

Qualora sia necessario somministrare per qualsiasi via farmaci adrenergici aggiuntivi, occorre procedere con cautela in quanto possono potenziare gli effetti farmacologicamente prevedibili di formoterolo a carico del sistema nervoso simpatico.

La somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori beta-adrenergici (β -bloccanti) e formoterolo fumarato può avere un effetto di inibizione reciproca sull'azione dei due farmaci. I β -bloccanti possono inoltre provocare un quadro di grave broncospasmo in pazienti asmatici. Pertanto, in questa popolazione non devono essere usati. È importante notare che i β -bloccanti sono contenuti nei colliri per il trattamento del glaucoma. Tuttavia, in determinate circostanze, p.es. come profilassi in seguito a infarto del miocardio, è possibile che non vi siano altre alternative accettabili. In questo caso si potrebbe valutare un trattamento con β -bloccanti cardioselettivi, benché la loro somministrazione richieda cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso in gravidanza di fluticasone propionato e formoterolo fumarato, somministrati singolarmente o in associazione ma in inalatori separati, sia in combinazione a dose fissa, sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Affera durante la gravidanza non è raccomandata e deve essere presa in considerazione solo se il beneficio previsto per la madre è superiore ai possibili rischi per il feto. In tal caso, si deve usare la dose minima efficace che permette di mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Visto il potenziale di interferenza dei β -agonisti con la contrattilità uterina, l'uso di Affera per la gestione dell'asma durante il travaglio da parto deve essere limitato alle pazienti per le quali il beneficio risulta superiore ai rischi.

Allattamento

Non è noto se fluticasone propionato o formoterolo fumarato vengano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Pertanto occorre decidere se interrompere l'allattamento o la somministrazione di Affera/astenersi dalla terapia con Affera tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello del trattamento per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati relativi agli effetti della somministrazione di Affera sulla fertilità. Negli studi sugli animali non sono emersi effetti sulla fertilità in seguito alla somministrazione individuale dei due principi attivi a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Affera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'uso di Affera durante lo sviluppo clinico sono riportati nella tabella seguente, elencati per classe sistemico-organica e classificati in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classe sistemico-organica	Evento avverso	Frequenza
----------------------------------	-----------------------	------------------

Infezioni e infestazioni	Candidosi orale Infezioni fungine orali Sinusite	Rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Rara
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno incluso insonnia	Non comune
	Sogni anomali Agitazione	Rara
	Iperattività psicomotoria, ansia, depressione, aggressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremore Capogiri	Non comune
	Disgeusia	Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Rara
Patologie cardiache	Palpitazioni Extrasistolia ventricolare	Non comune
	Angina pectoris Tachicardia	Rara
Patologie vascolari	Iperensione	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Esacerbazione dell'asma Disfonia Irritazione della gola	Non comune
	Dispnea Tosse	Rara
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Non comune
	Diarrea Dispepsia	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non comune
	Prurito	Rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico Astenia	Rara

Come per altre terapie inalatorie, può insorgere broncospasmo paradossico con un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossico, che risponde a un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, deve essere trattato immediatamente, la

terapia con Affera deve essere sospesa e il paziente deve essere visitato istituendo, se necessario, una terapia alternativa.

Poiché Affera contiene sia fluticasone propionato che formoterolo fumarato, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato in relazione ai due principi attivi. Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono associati a fluticasone propionato e formoterolo fumarato, ma non sono stati riscontrati durante lo sviluppo clinico di Iffeza.

Fluticasone propionato: reazioni di ipersensibilità tra cui orticaria, prurito, angioedema (soprattutto facciale e orofaringeo), reazioni anafilattiche. Possono manifestarsi effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria, in particolare se somministrati a dosi elevate e per periodi di tempo prolungati, che includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, contusioni, atrofia cutanea e predisposizione alle infezioni. La capacità di adattamento allo stress può risultare compromessa. Tuttavia, questi effetti sistemici si verificano con probabilità molto inferiori in seguito a terapia con corticosteroidi inalatori rispetto a corticosteroidi orali. Il trattamento protratto nel tempo con dosi elevate di corticosteroidi inalatori può portare a una soppressione surrenalica clinicamente significativa con crisi surrenalica acuta. Durante periodi di stress (traumi, interventi chirurgici, infezioni) può essere necessaria una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici.

Formoterolo fumarato: reazioni di ipersensibilità (tra cui ipotensione, orticaria, edema angioneurotico, prurito, esantema), prolungamento dell'intervallo QTc, ipokaliemia, nausea, mialgia, aumento dei livelli ematici di lattato. Il trattamento con β_2 -agonisti come formoterolo può provocare un aumento dei livelli ematici di insulina, di acidi grassi liberi, di glicerolo e di corpi chetonici.

Reazioni di ipersensibilità sono state osservate in pazienti che utilizzano farmaci con sodio cromoglicato per via inalatoria come principio attivo. Benché il sodio cromoglicato sia un eccipiente di Affera e sia presente solo in bassa concentrazione, non è noto se le reazioni di ipersensibilità siano dipendenti dalla dose.

Nell'eventualità poco probabile che Affera provochi una reazione da ipersensibilità, il trattamento deve basarsi sulle raccomandazioni standard per le reazioni da ipersensibilità, con l'uso di antistaminici e altre terapie al bisogno. È possibile che Affera debba essere sospeso immediatamente instaurando, se necessario, una terapia alternativa per l'asma.

Disfonia e candidosi orale possono essere attenuati con gargarismi o risciacqui della bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidosi sintomatica può essere trattata con una terapia antimicotica topica continuando il trattamento con Iffeza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul sovradosaggio di Iffeza. Tuttavia, di seguito vengono riportati i dati sul sovradosaggio dei singoli principi attivi.

Formoterolo fumarato

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe probabilmente un'esagerazione degli effetti tipici dei β_2 -agonisti. In tal caso potrebbero verificarsi le seguenti reazioni avverse: angina, ipertensione o ipotensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia, prolungamento dell'intervallo QTc, cefalea, tremore, nervosismo, crampi muscolari, secchezza delle fauci, insonnia, spossatezza, senso di malessere, convulsioni, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia, nausea e vomito.

Il trattamento di un sovradosaggio di formoterolo prevede la sospensione del farmaco e l'istituzione di un'adeguata terapia sintomatica e/o di supporto. Può essere preso in considerazione un uso prudente di β -

bloccanti cardioselettivi, tenendo presente il rischio di broncospasmo associato a tali farmaci. Non vi sono evidenze sufficienti per stabilire se la dialisi possa avere effetti positivi in caso di sovradosaggio di formoterolo. Si raccomanda di sottoporre il paziente a monitoraggio cardiaco.

Qualora sia necessario sospendere la terapia con Affera a causa di un sovradosaggio del β -agonista contenuto nel medicinale, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia steroidea sostitutiva. Occorre monitorare i livelli sierici di potassio in quanto può insorgere ipokaliemia e valutare eventualmente una terapia sostitutiva con potassio.

Fluticasone propionato

Un sovradosaggio acuto di fluticasone propionato non costituisce in genere un problema clinico. L'unico effetto dannoso provocato dall'inalazione di una dose elevata di farmaco in un breve periodo di tempo è la soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che generalmente si normalizza nell'arco di alcuni giorni, come documentato dalle misurazioni dei livelli di cortisolo plasmatico. Il trattamento con il corticosteroide inalatorio deve proseguire alla dose raccomandata per garantire il controllo dell'asma.

Sono stati riferiti rari casi di crisi surrenalica acuta. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 16 anni trattati con dosi elevate di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). I sintomi di presentazione possono essere vaghi (anoressia, dolore addominale, calo ponderale, stanchezza, cefalea, nausea, vomito e ipotensione). I sintomi tipici di una crisi surrenalica comprendono una riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e/o crisi convulsive.

L'uso cronico di dosi molto elevate può provocare atrofia della corteccia surrenale con soppressione dell'asse HPA. Può essere necessario monitorare la riserva surrenalica. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Nell'ambito della gestione di un sovradosaggio cronico, in situazioni di stress può essere necessario somministrare corticosteroidi per via orale o sistemica. Tutti i pazienti considerati in sovradosaggio cronico devono essere trattati come se fossero dipendenti dagli steroidi somministrando loro una dose di mantenimento adeguata di un corticosteroide sistemico. Una volta stabilizzati, occorre continuare la terapia con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata per ottenere il controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento dell'ostruzione delle vie respiratorie, adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri medicinali escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK11

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Affera contiene sia fluticasone propionato che formoterolo fumarato i cui meccanismi d'azione sono descritti separatamente di seguito. Questi farmaci appartengono a due classi differenti (uno è un corticosteroide sintetico, l'altro un agonista selettivo del recettore β_2 -adrenergico a lunga durata d'azione) e, come per altre combinazioni di corticosteroidi inalatori e agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione, si osservano effetti additivi in termini di riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Fluticasone propionato

Fluticasone propionato è un glucocorticoide sintetico trifluorurato che, per via inalatoria, esercita una potente azione antinfiammatoria sui polmoni. Fluticasone propionato riduce i sintomi e le esacerbazioni dell'asma ed è associato a un numero inferiore di effetti avversi rispetto ai corticosteroidi sistemici.

Formoterolo fumarato

Formoterolo fumarato è un agonista selettivo del recettore β_2 -adrenergico a lunga durata d'azione. Se inalato, svolge localmente nei polmoni un'azione broncodilatatoria. L'effetto broncodilatatorio insorge rapidamente, nell'arco di 1-3 minuti e dura almeno 12 ore dopo una dose singola.

Affera

In studi clinici della durata di 12 settimane condotti su adulti e adolescenti l'aggiunta di formoterolo a fluticasone propionato ha migliorato i sintomi asmatici e la funzionalità polmonare, riducendo le

esacerbazioni. L'effetto terapeutico di Affera è risultato superiore a quello del solo fluticasone propionato. Non esistono dati comparativi a lungo termine su Affera vs. fluticasone propionato.

In uno studio clinico di 8 settimane su Affera l'effetto del medicinale sulla funzionalità polmonare è stato quantomeno pari a quello della combinazione di fluticasone propionato e formoterolo fumarato somministrati in due differenti inalatori. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Affera vs. fluticasone propionato e formoterolo fumarato. Gli studi clinici con durata fino a 12 mesi, condotti su pazienti adulti e adolescenti, non hanno evidenziato segni di attenuazione degli effetti terapeutici di Iffeza.

Sono emersi trend dose-risposta per Affera per gli endpoint basati sui sintomi, con benefici incrementali per le dosi elevate rispetto alle basse più probabili nei pazienti con asma più grave.

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 12 settimane su pazienti pediatriche, con una fase di estensione di 6 mesi tesa a valutare la sicurezza a lungo termine, 210 bambini nella fascia d'età 4-12 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di Affera (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) o con un comparatore a combinazione fissa. Durante le 12 settimane dello studio la funzionalità polmonare dei bambini trattati con Affera è risultata quantomeno identica a quella dei bambini trattati con il comparatore. Dopo lo studio principale era possibile partecipare a una fase di estensione di 6 mesi, completata da 205 pazienti trattati con Iffeza, durante la quale il farmaco è risultato sicuro e ben tollerato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fluticasone propionato

Assorbimento

L'assorbimento sistemico di fluticasone propionato assunto per via inalatoria avviene principalmente attraverso i polmoni e mostra una correlazione lineare con la dose nell'intervallo di 500-2.000 microgrammi. L'assorbimento è inizialmente rapido, poi prolungato.

Gli studi pubblicati sul dosaggio orale del farmaco approvato vs. non approvato hanno dimostrato che la biodisponibilità assoluta sistemica orale di fluticasone propionato è trascurabile (<1%) per la combinazione di due fattori: un assorbimento incompleto dal tratto gastrointestinale e un esteso metabolismo di primo passaggio.

Distribuzione

Fluticasone propionato assunto per via endovenosa è ampiamente distribuito nell'organismo. La fase iniziale di eliminazione è rapida e coerente con la sua elevata solubilità lipidica e la capacità di legame tissutale. Il volume di distribuzione corrisponde mediamente a 4,2 l/kg. La percentuale di fluticasone propionato legato alle proteine plasmatiche umane è in media del 91%. Fluticasone propionato presenta un legame debole e reversibile con gli eritrociti e non è legato in misura significativa alla transcortina umana.

Biotrasformazione

Fluticasone propionato presenta un'elevata clearance totale (media: 1.093 ml/min), di cui la clearance renale rappresenta meno dello 0,02%. Questo tasso molto elevato indica un'ampia clearance epatica. L'unico metabolita circolante rilevato nell'uomo è il derivato acido 17 β -carbossilico di fluticasone propionato, formato mediante la via della sottofamiglia dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Rispetto al composto parentale questo metabolita presenta *in vitro* un'affinità inferiore (ca. 1/2.000) per il recettore glucocorticoidale del citosol polmonare nell'uomo. Altri metaboliti rilevati *in vitro* da colture cellulari di epatoma umano non sono stati riscontrati nell'uomo.

Eliminazione

L'87-100% di una dose orale viene escreto nelle feci, fino al 75% come composto parentale. È inoltre presente un metabolita maggiore non attivo.

Fluticasone propionato somministrato per via endovenosa mostra una cinetica con andamento poliesponenziale e ha un'emivita terminale di circa 7,8 ore. Una percentuale inferiore al 5% di una dose radiomarcata è escreta nelle urine sotto forma di metaboliti, il resto viene escreto nelle feci come composto parentale e metaboliti.

Formoterolo fumarato

I dati sulla farmacocinetica plasmatica di formoterolo sono stati raccolti su volontari sani in seguito all'inalazione di dosi superiori all'intervallo raccomandato e su pazienti con BPCO in seguito all'inalazione di dosi terapeutiche.

Assorbimento

In volontari sani che hanno inalato una singola dose da 120 microgrammi, formoterolo fumarato è stato assorbito rapidamente nel plasma e ha raggiunto la concentrazione massima di 91,6 pg/ml entro 5 minuti dall'inalazione. In pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolo fumarato alla dose di 12 o 24 mg due volte al giorno sono state osservate concentrazioni plasmatiche in intervalli compresi tra 4,0 e 8,9 pg/ml e 8,0 e 17,3 pg/ml rispettivamente a 10 minuti e a 2 e 6 ore post-inalazione.

Studi sull'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo e/o dei suoi enantiomeri RR e SS hanno evidenziato un aumento lineare dell'assorbimento correlato alla dose in seguito a inalazione di polvere secca (12-96 microgrammi) o erogazione di formulazioni aerosol (12-96 microgrammi).

Dopo 12 settimane di somministrazione di formoterolo in polvere alla dose di 12 o 24 microgrammi due volte al giorno, l'escrezione urinaria di formoterolo immodificato è aumentata del 63-73% in pazienti adulti con asma, del 19-38% in pazienti adulti con BPCO e del 18-84% in pazienti pediatrici. Questo dato è indicativo di un accumulo modesto e autolimitante di formoterolo nel plasma in seguito a somministrazione ripetuta.

Distribuzione

Formoterolo ha una capacità di legame con le proteine plasmatiche del 61-64% (del 34% prevalentemente con l'albumina).

Non si osserva saturazione dei siti di legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con le dosi terapeutiche.

Le concentrazioni di formoterolo utilizzate per valutare la capacità di legame con le proteine plasmatiche sono risultate superiori a quelle osservate nel plasma in seguito all'inalazione di una dose singola da 120 microgrammi.

Biotrasformazione

L'eliminazione di formoterolo avviene principalmente attraverso il metabolismo. La glucuronidazione diretta è la principale via di biotrasformazione, un'altra via è la O-demetilazione seguita da un'ulteriore glucuronidazione. Le vie minori di eliminazione includono la solfoconiugazione e la deformilazione seguita da solfoconiugazione. Isoenzimi multipli catalizzano la glucuronidazione (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e la O-demetilazione (CYP 2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) di formoterolo, pertanto formoterolo presenta un basso potenziale di interazione metabolica con altri farmaci. A concentrazioni terapeuticamente rilevanti il farmaco non ha inibito gli isoenzimi del citocromo P450. Formoterolo presenta un profilo cinetico simile dopo somministrazione singola e ripetuta, il che indica l'assenza di autoinduzione o di inibizione del metabolismo.

Eliminazione

In pazienti asmatici e pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolo fumarato alla dose di 12 o 24 microgrammi due volte al giorno, rispettivamente il 10% e il 7% circa della dose sono stati recuperati nelle urine come formoterolo immodificato. Questa percentuale è risultata pari al 6% circa della dose in pazienti pediatrici asmatici che hanno ricevuto più dosi da 12 o 24 microgrammi. Gli enantiomeri RR e SS rappresentano rispettivamente il 40% e il 60% del recupero urinario di formoterolo immodificato in seguito alla somministrazione di dosi singole (12-120 microgrammi) a volontari sani e di dosi singole e ripetute a pazienti asmatici.

Dopo una singola dose orale di ³H-formoterolo, il 59-62% della dose è stato recuperato nelle urine e il 32-34% nelle feci. La clearance renale di formoterolo è pari a 150 ml/min.

In seguito a inalazione, i dati sul profilo cinetico plasmatico e sulla velocità di escrezione urinaria di formoterolo in volontari sani indicano un'eliminazione bifasica, con emivite terminali pari rispettivamente a 13,9 e 12,3 ore per gli enantiomeri RR e SS. Il picco di escrezione viene raggiunto rapidamente, entro 1,5 ore.

Il 6,4-8% circa della dose è stato recuperato nelle urine sotto forma di formoterolo immodificato, con gli enantiomeri RR e SS responsabili rispettivamente del 40% e del 60%.

Affera (combinazione di fluticasone propionato/formoterolo fumarato)

Una serie di studi ha indagato le caratteristiche farmacocinetiche di fluticasone propionato e formoterolo fumarato valutati individualmente rispetto alla loro associazione in Iffeza, somministrati sia separatamente che in combinazione.

Questi studi presentano tuttavia un'elevata variabilità inter- e intrastudio. In generale emerge una tendenza che indica che l'esposizione sistemica a fluticasone e formoterolo in combinazione fissa è inferiore a quella dei due componenti individuali somministrati in combinazione.

Non è stata dimostrata l'equivalenza farmacocinetica tra Afferà e i suoi componenti individuali. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Afferà vs. fluticasone propionato e formoterolo fumarato (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Afferà – fluticasone propionato

In seguito all'inalazione di una singola dose da 250 microgrammi di fluticasone propionato ottenuta da 2 erogazioni di Afferà 125 microgrammi/5 microgrammi in volontari sani è stato osservato un rapido assorbimento plasmatico, con una concentrazione massima media di 32,8 pg/ml entro 45 minuti dall'inalazione. In pazienti asmatici trattati con dosi singole di fluticasone propionato ottenuto dall'inalazione di Iffeza, le concentrazioni plasmatiche massime medie di 15,4 pg/ml e di 27,4 pg/L sono state raggiunte rispettivamente entro 20 minuti e 30 minuti dalla somministrazione di 100 microgrammi/10 microgrammi (2 erogazioni di Afferà 50 microgrammi/5 microgrammi) e di 250 microgrammi/10 microgrammi (2 erogazioni di Afferà 125 microgrammi/5 microgrammi).

In studi che hanno valutato la somministrazione di dosi multiple a volontari sani, con dosi di Afferà pari a 100 microgrammi/10 microgrammi, 250 microgrammi/10 microgrammi e 500 microgrammi/20 microgrammi sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche massime medie di fluticasone pari rispettivamente a 21,4, 25,9-34,2 e 178 pg/ml. I dati relativi alle dosi da 100 microgrammi/10 microgrammi e 250 microgrammi/10 microgrammi sono stati generati utilizzando un nebulizzatore privo di distanziatore, quelli relativi alla dose da 500 microgrammi/20 microgrammi sono stati generati utilizzando un nebulizzatore dotato di distanziatore. In volontari sani l'uso di un distanziatore AeroChamber Plus® aumenta la biodisponibilità sistemica media di fluticasone (equivalente all'assorbimento polmonare) del 35% rispetto alla somministrazione di Afferà mediante un dispositivo pMDI privo di distanziatore.

Afferà – formoterolo fumarato

In seguito alla somministrazione di una dose singola di Afferà a volontari sani, una dose da 20 microgrammi di formoterolo fumarato ottenuta con 2 erogazioni di Afferà 250 microgrammi/10 microgrammi ha prodotto una concentrazione plasmatica massima media di 9,92 pg/ml entro 6 minuti dall'inalazione. Con dosi multiple di 20 microgrammi di formoterolo fumarato ottenuti con 2 erogazioni di Afferà 250 microgrammi/10 microgrammi è stata raggiunta una concentrazione plasmatica massima media di 34,4 pg/ml.

In volontari sani l'uso di un distanziatore AeroChamber Plus® diminuisce la biodisponibilità sistemica media di formoterolo del 25% rispetto alla somministrazione di Afferà mediante un dispositivo pMDI privo di distanziatore. Ciò è probabilmente dovuto a una riduzione dell'assorbimento gastrointestinale con l'utilizzo del distanziatore, che compensa il previsto aumento corrispondente nell'assorbimento polmonare.

Afferà Afferà Afferà Afferà Distribuzione

Non esistono attualmente dati sulla capacità di legame con le proteine plasmatiche specifici per fluticasone propionato o formoterolo fumarato contenuti in Iffeza.

Biotrasformazione

Non esistono attualmente dati sul metabolismo di fluticasone propionato o formoterolo fumarato rispetto all'inalazione di Iffeza.

Eliminazione

Fluticasone propionato

Fluticasone propionato assunto con l'inalazione di 2 erogazioni di Afferà 250 microgrammi/10 microgrammi ha un'emivita terminale di circa 14,2 ore.

Formoterolo fumarato

Formoterolo fumarato assunto con l'inalazione di 2 erogazioni di Affera 250 microgrammi/10 microgrammi ha un'emivita terminale di circa 6,5 ore. Una percentuale inferiore al 2% di una singola dose di formoterolo fumarato inalato con Affera viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi sugli animali con formoterolo fumarato e fluticasone propionato, somministrati separatamente o in combinazione, consiste principalmente in effetti associati a un'attività farmacologica esagerata. Gli effetti sul sistema cardiovascolare sono correlati alla somministrazione di formoterolo e comprendono iperemia, tachicardia, aritmie e danno miocardico. La co-somministrazione dei due principi attivi non ha provocato né un aumento della tossicità né l'insorgenza di reperti inattesi.

Gli studi sulla riproduzione condotti con Affera su ratti e conigli hanno confermato i noti effetti embrio-fetali dei due componenti individuali, tra cui ritardo di crescita fetale, ossificazione incompleta, letalità embrionale, palatoschisi, edema e alterazioni scheletriche. Tali effetti sono stati osservati a esposizioni inferiori a quelle attese usando la dose massima clinica raccomandata. Un'esposizione sistemica molto alta a formoterolo ha provocato un certo calo della fertilità in ratti maschi.

Test standard in vitro e in vivo condotti individualmente sui due componenti non hanno evidenziato genotossicità. Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità della combinazione. Non è emerso un potenziale cancerogeno per fluticasone propionato. In seguito alla somministrazione di formoterolo è stato osservato un lieve aumento nell'incidenza di tumori benigni del tratto riproduttivo nelle femmine di topo e ratto. Tale riscontro è considerato un effetto di classe nei roditori esposti, per periodi protratti, a dosi elevate di β_2 -agonisti e non è indicativo di un rischio potenziale di cancerogenicità nell'uomo.

Studi preclinici su HFA 227 non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cromoglicato
Etanolo anidro
Eptafluoropropano HFA 227

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Validità della confezione aperta: 3 mesi dall'apertura della bustina di alluminio .

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C. Non refrigerare o congelare. Se l'inalatore viene esposto a temperature vicino allo zero, occorre avvisare il paziente che deve lasciarlo a temperatura ambiente per 30 minuti e riattivarlo prima dell'uso (vedere paragrafo 4.2).

La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50° C. Non forare, rompere o bruciare, anche se apparentemente vuota.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

120 erogazioni per inalatore

L'erogatore è di colore bianco con un indicatore della dose integrato di colore grigio e un cappuccio di protezione del boccaglio di colore grigio chiaro. La sospensione è contenuta in una bomboletta pressurizzata di alluminio sigillata con una valvola dosatrice standard. La bomboletta è inserita in un erogatore predosato dotato di copriboccaglio (entrambi in polipropilene) e un indicatore della dose integrato che segnala il numero di erogazioni (puff) rimanenti. Ogni contenitore eroga 120 dosi.

L'inalatore assemblato è avvolto in un foglio laminato di alluminio all'interno di una scatola in cartone.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Per istruzioni dettagliate sull'uso del medicinale vedere paragrafo 4.2 .

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mundipharma Pharmaceuticals Srl - Via G. Serbelloni, 4 20122 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.042293011 - 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, 120 erogazioni per inalatore

AIC n.042293023 - 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, 120 erogazioni per inalatore

AIC n.042293035-250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, 120 erogazioni per inalatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13/05/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afferak-haler50 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

Afferak-haler125 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose misurata (dalla valvola dosatrice) contiene:

- 50 microgrammi di fluticasonepropionato e 5 microgrammi di formoterolofumarato diidrato. Questo equivale approssimativamente ad una dose erogata (dall'erogatore) di 46 microgrammi di fluticasonepropionato e 4.5 microgrammi di formoterolofumarato diidrato.
- 125 microgrammi di fluticasonepropionato e 5 microgrammi di formoterolofumarato diidrato. Questo equivale approssimativamente ad una dose erogata (dall'erogatore) di 115 microgrammi di fluticasonepropionato e 4.5 microgrammi di formoterolofumarato diidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

La bomboletta contiene una sospensione liquida da bianca a biancastra. La bomboletta è sigillata all'interno di un erogatore di colore grigio chiaro, attivato dal respiro, con indicatore di dose integrato e un cappuccio di protezione del boccaglio di colore arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Questa combinazione a dose fissa di fluticasonepropionato e formoterolofumarato (Affer) è indicato nel trattamento regolare dell'asma dove l'uso combinato di farmaci (corticosteroidi inalatori e β_2 agonisti a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalatori e con β_2 agonisti inalatori a breve durata d'azione "al bisogno".
- in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi inalatori che con un β_2 agonisti a lunga durata d'azione.

Affer è indicato negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Occorre mostrare ai pazienti come utilizzare l'inalatore e che un medico valuti regolarmente la loro asma in modo che il dosaggio sia sempre ottimale e venga modificato solo dietro consiglio medico. La dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dell'asma con il dosaggio minimo di Affer somministrato due volte al giorno, occorre rivalutare il trattamento prendendo in considerazione l'eventualità di modificare la terapia passando ad un corticosteroide inalatorio da solo. Come principio generale la dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. È estremamente importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia.

Non ci sono dati disponibili per l'uso di Affer in pazienti con BPCO. Pertanto Affer non deve essere usato in questa tipologia di pazienti.

Il dosaggio di Affer deve contenere la dose di fluticasonepropionato adatta alla gravità della malattia. Nota: Affer 50 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, non è indicato negli adulti e negli adolescenti con asma grave. I medici prescrittori devono essere consapevoli che nei pazienti con asma, fluticasonepropionato è efficace come alcuni altri steroidi inalatori quando somministrato a circa la metà della dose giornaliera totale (in microgrammi). Qualora un paziente necessiti di dosi al di fuori del regime posologico raccomandato, devono essere prescritte dosi appropriate del β_2 agonista e del corticosteroide per via inalatoria in inalatori separati, oppure dosi appropriate del corticosteroide inalatorio da solo.

Afferà è erogato attraverso un inalatore pressurizzato pre-dosato (pMDI) attivato dal respiro che contiene anche un indicatore di dose integrato. Ciascun inalatore fornirà almeno 120 attivazioni (60 dosi).

Dose raccomandata per adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni:

Afferà 50 microgrammi/5 microgrammi sospensione per attivazione per inalazione pressurizzata, due inalazioni due volte al giorno, normalmente prese la mattina e la sera.

Se l'asma del paziente rimane scarsamente controllata, la dose totale giornaliera del corticosteroide inalatorio può essere aumentata somministrando un più alto dosaggio di questa combinazione di farmaci, cioè Afferà 125 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni due volte al giorno.

Solo per adulti

La dose giornaliera totale di questa combinazione a dose fissa può essere ulteriormente aumentata, se l'asma rimane scarsamente controllata, passando dall'inalatore attivato dal respiro Afferà 125 microgrammi/5 microgrammi per attivazione alla dose più alta di Afferà 250 microgrammi/10 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione con un inalatore "premi e respira", due inalazioni due volte al giorno.

Bambini al di sotto dei 12 anni:

L'evidenza nei bambini al di sotto dei 12 anni è limitata all'uso di inalatori pressurizzati piuttosto che a questo inalatore attivato dal respiro (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3).

L'uso di Afferà sospensione pressurizzata per inalazione, non è raccomandato per nessun dosaggio nei bambini al di sotto dei 12 anni; Afferà non deve essere usato in questo gruppo d'età.

Particolare categoria di pazienti:

Non è necessario adeguare la dose nei pazienti anziani.

Non ci sono dati disponibili per l'uso di Afferà in pazienti con compromissione epatica o danno renale (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere regolarmente monitorati dal medico per garantire la titolazione della dose minima alla quale è mantenuto un controllo efficace dei sintomi. Poiché le concentrazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente mediante il metabolismo epatico, si può prevedere una maggiore esposizione nei pazienti con grave compromissione epatica.

Informazioni generali:

I corticosteroidi inalatori da soli rappresentano la prima linea di trattamento per molti pazienti. Afferà non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma moderata. Per i pazienti con asma grave la terapia con corticosteroidi inalatori deve essere stabilita prima di prescrivere una dose fissa dell'associazione di farmaci.

I pazienti devono essere informati che Afferà deve essere usato quotidianamente per ottenere risultati ottimali, anche quando sono asintomatici.

I pazienti che usano Afferà non devono utilizzare aggiuntivi β 2-agonisti a lunga durata d'azione. Se si verificano sintomi asmatici nell'intervallo tra le

dosi, è necessario assumere un β_2 agonista a breve durata d'azione per un sollievo immediato.

Per i pazienti che stanno ricevendo dosi medio-alte di terapia con corticosteroidi inalatori, la cui gravità della malattia è tale da richiedere due terapie di mantenimento, la dose iniziale raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno di Affer125 microgrammi/5 microgrammi per attivazione.

I pazienti devono essere istruiti all'uso corretto e alla cura del proprio inalatore e la tecnica di inalazione deve essere controllata per garantire il raggiungimento ottimale del farmaco inalato nei polmoni.

Modalità di somministrazione

Uso inalatorio.

Per garantire una corretta somministrazione del farmaco, un medico o altri professionisti sanitari devono mostrare al paziente come usare l'inalatore correttamente. Il corretto uso dell'inalatore è essenziale per un trattamento efficace. Si raccomanda al paziente di leggere attentamente il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso e le figure presenti nel foglietto illustrativo.

L'erogatore è dotato di un contatore che indica il numero di attivazioni rimanenti. Questo contatore è anche dotato di un codice colore. Quando rimangono meno di 28 attivazioni comincia a diventare rosso e il paziente deve contattare il proprio medico prescrittore per un richiedere un nuovo inalatore. L'inalatore non deve essere usato dopo che l'indicatore di dose mostra "0" oppure quando è completamente rosso.

Attivazione dell'inalatore (apparecchiatura)

Prima di usare l'inalatore per la prima volta, o se l'inalatore non è stato usato per 3 giorni o più, l'inalatore deve essere attivato:

- Agitare bene l'inalatore prima di ogni attivazione.
- Attivare l'inalatore portandolo lontano dal viso, togliendo il cappuccio dal boccaglio e aprendolo al suo massimo possibile e poi richiuderlo. Quando il boccaglio è richiuso rilascia un'attivazione (puff).
Queste operazioni vanno ripetute per 4 volte.

Se l'inalatore cade o viene esposto a temperature vicino allo zero (vedere paragrafo 6.4) oppure se il cappuccio del boccaglio è lasciato aperto per più di 10 minuti, l'inalatore dovrà essere attivato di nuovo, aprendo il più possibile il cappuccio e richiudendolo di nuovo.

Quando possibile il paziente deve stare in piedi o stare seduto in posizione eretta quando utilizza l'inalatore.

Passaggi che il paziente deve seguire quando sta usando l'inalatore:

1. L'inalatore deve essere agitato immediatamente prima di ogni attivazione (puff) per garantire che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme.
2. Espirare il più lentamente e profondamente possibile.
3. Tenere l'inalatore in posizione verticale, aprire completamente il cappuccio arancione e avvolgere il boccaglio con le labbra. Non mordere il boccaglio.

4. Inspirare lentamente e profondamente attraverso il boccaglio per ottenere l'attivazione (puff).
5. Mentre si trattiene il respiro, rimuovere l'inalatore dalla bocca e richiudere il boccaglio con il cappuccio. I pazienti devono continuare a trattenere il respiro fino a che non diventa faticoso. Il paziente non deve espirare nell'inalatore. Se l'inalatore rilascia una dose mentre si richiude il boccaglio con il proprio cappuccio, vuol dire che non è stata assunta la dose corretta di farmaco ed il paziente deve ripetere i passaggi da 1 a 5.
6. Per la seconda attivazione, mantenere l'inalatore in posizione verticale e ripetere i passaggi da 1 a 5.

I pazienti devono risciacquarsi sempre la bocca con acqua, fare gargarismi o lavarsi i denti ed espellere eventuali residui per minimizzare il rischio di candidosi orale o disfonia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La gestione dell'asma deve generalmente seguire un programma graduale, monitorando la risposta del paziente mediante esami clinici e test di funzionalità polmonare.

Afferanon deve essere usato nel trattamento dei sintomi acuti dell'asma per i quali è richiesto un broncodilatatore a rapida insorgenza e breve durata d'azione. Occorre avvisare i pazienti di portare sempre con sé il farmaco di emergenza che utilizzano in caso di attacco asmatico acuto.

L'uso profilattico di Afferanell'asma da esercizio fisico non è stato studiato. Per tale uso è consigliabile ricorrere a un differente broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione.

Occorre ricordare al paziente di assumere la dose di mantenimento di Affera come prescritto, anche in assenza di sintomi.

I pazienti non devono iniziare ad usare Affera durante un'esacerbazione o se hanno un peggioramento significativo o un deterioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con Afferasi possono verificare esacerbazioni o eventi avversi gravi correlati all'asma. I pazienti devono essere invitati a continuare il trattamento ma a consultare un medico qualora non riescano a controllare i sintomi dell'asma o essi peggiorino dopo l'inizio di Affera.

Afferanon deve essere usato come primo trattamento per l'asma.

Qualora sia necessario un uso più frequente di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare l'asma, o se i broncodilatatori a breve durata d'azione diventano meno efficaci o inefficaci oppure se i sintomi dell'asma persistono, il paziente deve essere visitato dal proprio medico appena possibile poiché tali segni possono essere indicativi di un deterioramento nel controllo dell'asma e può essere necessario modificare la terapia.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve sottoporsi ad una valutazione medica urgente. Valutare l'opportunità di aumentare la terapia corticosteroidea. Il paziente deve essere visitato dal medico anche quando il dosaggio di Affera impiegato non consente un adeguato controllo dell'asma. Si dovrebbero prendere in considerazione terapie aggiuntive con corticosteroidi.

Una volta controllati i sintomi dell'asma, si può prendere in considerazione la riduzione graduale della dose di Affera. È importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia. Affera deve essere utilizzato alla dose minima efficace (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con Affera non deve essere interrotto bruscamente nei pazienti con asma a causa del rischio di esacerbazione. La terapia deve essere riaggiustata sotto la supervisione di un medico.

Un'esacerbazione dei sintomi clinici dell'asma può essere causata da un'infezione batterica acuta delle vie respiratorie che necessita di una terapia antibiotica appropriata, con un aumento della dose dei corticosteroidi per via inalatoria e un breve ciclo di corticosteroidi orali. Come farmaci di emergenza vanno utilizzati broncodilatatori inalatori a rapida insorgenza d'azione.

Come per tutti i farmaci inalatori a base di corticosteroidi, Affera deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare, tubercolosi quiescente o con infezioni delle vie aeree di origine micotica, virale o di altro tipo. Tali infezioni devono essere sempre trattate adeguatamente se si utilizza Affera.

Affera deve essere usato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipokaliemia non corretta o pazienti con predisposizione a bassi livelli sierici di potassio, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurismi o altri gravi disturbi cardiovascolari come cardiopatia ischemica, aritmie cardiache o grave insufficienza cardiaca.

Dosi elevate di β_2 -agonisti possono provocare un'ipokaliemia potenzialmente grave. La somministrazione concomitante di β_2 agonisti con farmaci che possono indurre l'ipokaliemia o potenziare un effetto ipokalemico, ad es. derivati xantini, steroidi e diuretici, possono potenziare il possibile effetto ipokalemico del β_2 agonista. Particolare cautela è raccomandata con l'uso variabile di broncodilatatori di emergenza in quadri di asma instabile, di asma grave acuto poiché l'ipossia può aumentare il rischio associato e in altre condizioni accompagnate da una maggiore probabilità di insorgenza di effetti avversi a causa dell'ipokaliemia. In tali circostanze è opportuno monitorare i livelli sierici di potassio.

Si deve prestare cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Come per tutti gli agonisti β_2 , occorre valutare l'opportunità di sottoporre i pazienti diabetici a controlli aggiuntivi della glicemia.

Occorre prestare attenzione quando i pazienti passano alla terapia con Affera, in particolare se si suppone che la funzionalità surrenalica sia compromessa dalla precedente terapia con steroidi sistemici.

Come per altre terapie inalatorie, dopo l'assunzione può verificarsi broncospasmo paradossale a causa di un aumento immediato del sibilo e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde a un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria e deve essere trattato immediatamente, interrompendo subito la terapia con Affera, visitando il paziente e istituendo, se necessario, una terapia alternativa.

L'uso di corticosteroidi sistemici o topici può generare disturbi alla vista. Se il paziente riporta sintomi come visione offuscata o altri disturbi alla vista, il paziente deve rivolgersi ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere la cataratta, glaucoma, o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR) che è stata segnalata dopo l'utilizzo di corticosteroidi topici o sistemici.

I corticosteroidi inalatori, in particolare se assunti a dosi elevate e per periodi protratti, possono provocare effetti sistemici, con probabilità comunque molto inferiori rispetto ai corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, in casi più rari, una serie di effetti psicologici e comportamentali inclusi iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Pertanto è importante controllare regolarmente il paziente e ridurre le dosi di corticosteroidi per via inalatoria alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma.

Il trattamento prolungato di pazienti con alte dosi di corticosteroidi inalatori può causare la soppressione surrenalica e la crisi surrenalica acuta. I bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 16 anni che assumono dosi elevate di fluticasonepropionato (tipicamente ≥ 1000 microgrammi al giorno) possono essere particolarmente a rischio. Sono stati descritti casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta con dosi di fluticasonepropionato tra 500 e meno di 1000 microgrammi. Le situazioni che potrebbero provocare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o una rapida riduzione dei dosaggi. La manifestazione dei sintomi è tipicamente varia e può includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, ridotto livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Il trattamento con corticosteroidi sistemici supplementari deve essere preso in considerazione nei periodi di stress o in caso di interventi chirurgici.

I benefici di fluticasonepropionato per via inalatoria dovrebbero minimizzare la necessità di assumere steroidi orali, ma i pazienti che passano dagli steroidi orali a fluticasonepropionato possono essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per lungo tempo. Anche i pazienti che in passato hanno già avuto bisogno di una terapia corticosteroidica di emergenza ad alte dosi possono essere a rischio. Questa possibile compromissione deve sempre essere tenuta presente in situazioni di urgenza ed elettive che possono provocare stress e occorre valutare l'opportunità di un trattamento corticosteroidico appropriato. A seconda dell'entità della

compromissione surrenalica può essere necessario un consulto specialistico prima di sottoporre il paziente a procedure elettive. Con una possibile compromissione della funzionalità surrenalica occorre monitorare regolarmente il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

La somministrazione combinata di fluticasonepropionato con potenti inibitori del CYP3A4 comporta un maggior rischio di effetti indesiderati sistemici (vedere paragrafo 4.5).

Il paziente deve essere informato che questo inalatore combinato a dose fissa è una terapia profilattica e come tale, per un beneficio ottimale, deve essere utilizzato regolarmente anche quando si è asintomatici.

Poiché la concentrazione di fluticasone e di formoterolo che raggiunge la circolazione sistemica è eliminata principalmente attraverso il metabolismo epatico, è prevedibile una maggiore esposizione in pazienti con grave compromissione epatica.

I pazienti devono essere informati che Afferac contiene una quantità molto piccola di etanolo (circa 1,00 mg per attivazione); tuttavia questa quantità di etanolo è trascurabile e non costituisce un rischio per i pazienti.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di monitorare regolarmente la statura dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata, la terapia dovrebbe essere rivista allo scopo di ridurre la dose di corticosteroidi inalatorio, se possibile, alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma. Va inoltre valutata l'eventualità di indirizzare il paziente a un pediatra specialista in disturbi respiratori.

I possibili effetti sistemici riportati per i singoli componenti dell'Afferac includono la sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica e ritardo nella crescita nei bambini e negli adolescenti. I bambini possono inoltre manifestare ansia, disturbi del sonno e cambiamenti comportamentali, inclusi iperattività e irritabilità (vedere paragrafo 4.8).

Sono disponibili dati clinici per l'uso di questa combinazione di farmaci a dosaggio fisso in bambini di età inferiore ai 12 anni solo con inalatori pressurizzati. Afferac inalatore attivato dal respiro non è quindi raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi formali di interazioni tra farmaci con Afferac.

Afferac contiene sodio cromoglicato a livelli non farmacologicamente rilevanti. I pazienti non devono sospendere eventuali medicinali contenenti cromoglicato.

Fluticasonepropionato, uno dei principi attivi di Afferac, è un substrato di CYP3A4. La co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nelfinavir, saquinavir, ketoconazolo, telitromicina, cobicistat) potrebbe aumentare il

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

rischio di effetti collaterali sistemici. La co-somministrazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi l'aumentato rischio di effetti collaterali sistemici corticosteroidi, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti collaterali sistemici corticosteroidi.

Le alterazioni del tracciato ECG e/o l'ipokaliemia che possono derivare dalla somministrazione di diuretici non risparmiatori di potassio (come i diuretici d'ansa o tiazidici) possono essere aggravate in misura acutata da β agonisti, soprattutto quando viene superata la dose raccomandata dei β agonisti. Sebbene non sia nota la rilevanza clinica di questi effetti, è consigliata una certa prudenza nella somministrazione concomitante di β -agonisti e diuretici non risparmiatori di potassio. I derivati xantini e i glucocorticosteroidi possono potenziare il possibile effetto ipokalemico dei β -agonisti.

Inoltre, L-Dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono compromettere la tolleranza cardiaca nei confronti dei β_2 -simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamminossidasi, comprese sostanze attive con proprietà simili, come il furazolidone e la procarbazine, possono causare reazioni ipertensive.

I pazienti sottoposti ad anestesia concomitante con idrocarburi alogenati sono esposti a un alto rischio di aritmie.

L'uso concomitante di altri farmaci β -adrenergici può avere un effetto potenzialmente additivo.

L'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitali.

Il formoterolofumarato, così come altri β_2 -agonisti, deve essere somministrato con cautela a pazienti trattati con antidepressivi triciclici o inibitori delle monoamminossidasi, sia durante il periodo di trattamento che nelle due settimane successive alla sua sospensione, o con altri farmaci che prolungano l'intervallo QTc come antipsicotici (incluse le fenotiazine), chinidina, disopiramide, procainamide e antistaminici. I farmaci di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QTc possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.4).

Qualora sia necessario somministrare per qualsiasi via farmaci adrenergici aggiuntivi, occorre procedere con cautela in quanto possono potenziare gli effetti farmacologicamente prevedibili di formoterolo a carico del sistema nervoso simpatico.

La somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori beta-adrenergici (β -bloccanti) e formoterolofumarato può avere un effetto di inibizione reciproca sull'azione dei due farmaci. I beta-bloccanti possono inoltre provocare un quadro di grave broncospasmo in pazienti asmatici. Pertanto, in questa popolazione non devono essere usati. È importante notare che i β -bloccanti sono contenuti nei colliri per il trattamento del glaucoma. Tuttavia, in determinate circostanze, p.es. come profilassi in seguito a infarto del miocardio, è possibile che non vi siano altre alternative accettabili. In questo caso si potrebbe valutare un trattamento con β -bloccanti cardioselettivi, benché la loro somministrazione richieda cautela.

4.7 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'impiego di fluticasonepropionato e formoterolofumarato, somministrati da soli o insieme ma in inalatori separati, o sull'uso di questa combinazione a dose fissa, di Afferan nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Afferanon è raccomandata durante la gravidanza e dovrebbe essere considerata solo se il beneficio previsto per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. Se questo è il caso, dovrebbe essere utilizzata la dose efficace più bassa necessaria per mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Dal potenziale interferenza dei β -agonisti con la contrattilità uterina, l'uso di Afferaper la gestione dell'asma durante il travaglio di parto deve essere limitato alle pazienti per le quali il beneficio risulta superiore ai rischi.

Allattamento

Non è noto se il fluticasonepropionato o il formoterolofumarato sono escreti nel latte materno umano. Non si può escludere un rischio per il bambino. Pertanto, è necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere / astenersi dalla terapia con Affera, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati relativi agli effetti della somministrazione di Affera sulla fertilità. Negli studi sugli animali non sono emersi effetti sulla fertilità in seguito alla somministrazione individuale dei due principi attivi a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull' uso di macchinari

Afferanon altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che sono stati associati a Affera durante lo sviluppo clinico sono riportati nella tabella sottostante, classificati per sistemi e organi. Le seguenti categorie di frequenza costituiscono la base per la classificazione degli effetti indesiderati come: molto comune ($\geq 1 / 10$), comune ($\geq 1 / 100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1 / 1.000$ e $< 1/100$) Rari ($\geq 1 / 10.000$ e $< 1 / 1.000$), molto rari ($< 1 / 10.000$) e non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Eventi avversi	Frequenza
---	-----------------------	------------------

Infezioni e infestazioni	Candidosi orale Infezioni fungine orali Sinusite	Rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Rara
Disturbipsichiatrici	Disturbi del sonno incluso insonnia	Non comune
	Sognianormali Agitazione	Rara
	Iperattività psicomotoria, ansia, depressione, aggressione, cambiamenticomportamenti (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie del sistemamanervoso	Cefalea Tremore Capogiro	Non comune
	Disgeusia	Rara
Patologie dell'occhio	Vision offuscata	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Rara
Patologiecardiache	Palpitazioni Extrasistoleventricolare	Non comune
	Angina pectoris Tachicardia	Rara
Patologievascolari	Iperensione	Rara
Patologierespiratorie, toraciche, mediastiniche	Esacerbazione dell'asma Disfonia Irritazione della gola	Non comune
	Dispnea Tosse	Rara
Patologiegastrointestinali	Bocca secca	Non comune
	Diarrea Dispepsia	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
	Prurito	Rara
Patologie del tessuto connettivo e del tessuto muscoloscheletrico	Spasmimuscolari	Rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Edemaperiferico Astenia	Rara

somministrazione		
------------------	--	--

Come con altre terapie di inalazione, può verificarsi un broncospasmo paradossale con un aumento immediato del sibilo e della dispnea dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossale, che risponde ad un broncodilatatore inalatorio a rapida insorgenza d'azione, deve essere trattato immediatamente. Affera deve essere sospeso immediatamente, il paziente visitato e se necessario proposta una terapia alternativa.

Dal momento che Affera contiene sia fluticasone propionato che formoterolo fumarato, possono verificarsi gli stessi effetti indesiderati riportati per questi due principi attivi. I seguenti effetti indesiderati sono associati a fluticasone propionato e formoterolo fumarato, ma non sono stati osservati durante lo sviluppo clinico di Affera.

Fluticasone propionato: reazioni di ipersensibilità tra cui orticaria, prurito, angioedema (principalmente al viso e al tratto orofaringeo), reazioni anafilattiche. Possono verificarsi effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori, in particolare se somministrati a dosi elevate e per periodi prolungati. Queste possono includere la sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, la soppressione surrenalica, il ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, la diminuzione della densità minerale ossea, la cataratta e il glaucoma, contusioni, atrofia cutanea e suscettibilità alle infezioni. La capacità di adattarsi allo stress può risultare compromessa. Gli effetti sistemici descritti, tuttavia, sono molto meno probabili con i corticosteroidi inalatori che con i corticosteroidi orali. Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi inalatori può determinare una soppressione surrenalica clinicamente significativa e una crisi adrenocorticale acuta. Durante i periodi di stress (da traumi, interventi chirurgici, infezioni) può essere necessaria una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici.

Formoterolo fumarato: reazioni di ipersensibilità (incluse ipotensione, orticaria, edema angioneurotico, prurito, esantema), prolungamento dell'intervallo QTc, ipokaliemia, nausea, mialgia, aumento dei livelli di lattato nel plasma. Il trattamento con β_2 -agonisti come il formoterolo può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e di corpi chetonici.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità nei pazienti che utilizzano sodio cromoglicato come principio attivo per via inalatoria. Benché il sodio cromoglicato sia un eccipiente di Affera e sia presente solo in bassa concentrazione, non è noto se le reazioni di ipersensibilità siano dipendenti dalla dose.

Nell'eventualità poco probabile di una reazione di ipersensibilità a Affera, il trattamento deve basarsi sulle raccomandazioni standard per le reazioni di ipersensibilità, con l'uso di antistaminici e altre terapie così come richiesto. Potrebbe essere necessario sospendere immediatamente Affera e potrebbe essere necessaria una terapia alternativa per l'asma.

Disfonia e candidosi orale possono essere attenuati con gargarismi o risciacqui della bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidosi sintomatica può essere trattata con una terapia antimicotica topica continuando il trattamento con Affera.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici segnalati per i singoli componenti del Affera includono la sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, la soppressione surrenalica e il ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti. I bambini possono anche manifestare ansietà, disturbi del sonno e cambiamenti comportamentali, tra cui iperattività e irritabilità. Gli studi condotti con inalatore di sospensione pressurizzata a dose fissa di fluticasone propionato e formoterolo fumarato hanno dimostrato un profilo simile di sicurezza e di tollerabilità rispetto alla monoterapia di fluticasone nei bambini di età compresa tra i 5 e 12 anni e del fluticasone/salmeterolo nei bambini di età compresa tra 4 e 12 anni. Il trattamento a lungo termine con inalatore di sospensione pressurizzata per 6 mesi nei bambini non ha mostrato alcun indicatore di ritardo nella crescita o di soppressione surrenalica. Un altro studio farmacodinamico condotto nei bambini ha mostrato un risultato simile sulla crescita degli arti inferiori, misurato con knemometria, dopo il trattamento con l'inalatore di sospensione pressurizzata rispetto al fluticasone in monoterapia per 2 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.10 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici sul sovradosaggio di Affera, tuttavia di seguito sono riportati i dati sul sovradosaggio dei singoli principi attivi:

Formoterolo fumarato:

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe probabilmente un'esagerazione degli effetti tipici dei β_2 -agonisti. In tal caso potrebbero verificarsi le seguenti reazioni avverse: angina, ipertensione o ipotensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia, prolungamento dell'intervallo QTc, cefalea, tremore, nervosismo, crampi muscolari, bocca secca, insonnia, stanchezza, senso di malessere, convulsioni, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia, nausea e vomito.

Il trattamento di un sovradosaggio di formoterolo prevede la sospensione del farmaco e l'istituzione di un'adeguata terapia sintomatica e/o di supporto. Può essere preso in considerazione un uso prudente di β -bloccanti cardioselettivi, tenendo presente il rischio di broncospasmo associato a tali farmaci. Non vi sono evidenze sufficienti per stabilire se la dialisi possa avere effetti positivi in caso di sovradosaggio di formoterolo. Si raccomanda di sottoporre il paziente a monitoraggio cardiaco.

Qualora sia necessario sospendere la terapia con Affera a causa di un sovradosaggio del β -agonista contenuto nel medicinale, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia steroidea sostitutiva. Occorre monitorare i livelli sierici di potassio in quanto può insorgere ipokaliemia e valutare eventualmente una terapia sostitutiva con potassio.

Fluticasonepropionato:

Il sovradosaggio acuto con il fluticasonepropionato in genere non costituisce un problema clinico. L'unico effetto dannoso dopo l'inalazione di una dose elevata di farmaco in un breve periodo di tempo è la soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). La funzionalità dell'asse HPA si ripristina solitamente in pochi giorni, come riscontrato dalle misurazioni di cortisolo nel plasma. Il trattamento con il corticosteroide inalatorio deve proseguire alla dose raccomandata per garantire il controllo dell'asma.

Sono stati riferiti rari casi di crisi surrenalica. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 16 anni che assumono dosi elevate di fluticasonepropionato (in genere ≥ 1000 microgrammi / giorno). La manifestazione dei sintomi può essere vaga (anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito e ipotensione). I sintomi tipici di una crisi surrenalica comprendono una riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e/o convulsioni.

L'uso cronico di dosi molto elevate può provocare atrofia della corteccia surrenale con soppressione dell'asse HPA. Può essere necessario monitorare la riserva surrenalica. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, la soppressione surrenalica, il ritardo nella crescita dei bambini e degli adolescenti, la diminuzione della densità minerale ossea, la cataratta e il glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Nella gestione del sovradosaggio cronico, in situazioni di stress può essere necessario somministrare corticosteroidi orali o sistemici. Tutti i pazienti considerati in sovradosaggio cronico devono essere trattati come se fossero dipendenti dagli steroidi somministrando loro una dose di mantenimento adeguata di un corticosteroide sistemico. Una volta stabilizzati, occorre continuare la terapia con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata per ottenere il controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: medicinali per il trattamento dell'ostruzione delle vie respiratorie, adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri medicinali esclusi anticolinergici.

Codice ATC: R03AK11

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Afferra contiene sia il fluticasonepropionato che il formoterolofumarato. I meccanismi d'azione sono descritti di seguito per i singoli principi attivi. Questi farmaci appartengono a due classi differenti di farmaci (un corticosteroide di sintesi e un agonista selettivo del recettore β_2 adrenergico a lunga durata d'azione) e, come per altre combinazioni di corticosteroidi inalatori e β_2 -agonisti adrenergici a lunga durata d'azione, si osservano effetti additivi in termini di riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Fluticasonepropionato

Fluticasonepropionato è un glucocorticoidedi sintesi, trifluorurato che, per via inalatoria, esercita una potente attività anti-infiammatoria sui polmoni. Fluticasonepropionato riduce i sintomi e le esacerbazioni dell'asma, con meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione sistemica di corticosteroidi.

Formoterolofumarato

Il formoterolofumarato è un agonista selettivo del recettore adrenergico β_2 a lunga durata d'azione. Il formoterolofumarato inalato agisce localmente nel polmone come broncodilatatore. L'inizio dell'effetto broncodilatatore è rapido, insorge entro 1-3 minuti e dura almeno 12 ore dopo una singola dose.

In studi clinici condotti su adulti e adolescenti, della durata di 12 settimane, utilizzando l'inalatore di sospensione pressurizzata, l'aggiunta di formoterolo a fluticasonepropionato ha migliorato i sintomi dell'asma e prolungato la funzionalità polmonare e ha ridotto le esacerbazioni. L'effetto terapeutico dell'associazione fluticasonepropionato e formoterolofumarato ha superato quella di fluticasonepropionato da solo. Non ci sono dati comparativi a lungo termine riguardo la combinazione di fluticasonepropionato e formoterolofumarato verso fluticasonepropionato.

In uno studio clinico di 8 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare con l'uso dell'inalatore di sospensione pressurizzata è stato almeno paria quello della combinazione di fluticasonepropionato e formoterolofumarato quando somministrati con due differenti inalatori. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine dell'inalatore di sospensione pressurizzata rispetto al fluticasonepropionato e al formoterolofumarato. Non sono stati evidenziati segni di attenuazione degli effetti terapeutici in studi con durata fino a 12 mesi condotti su pazienti adulti e adolescenti.

Le curve dosi-risposta per l'inalatore di sospensione pressurizzata sono risultate evidenti per gli end-point basati sui sintomi, con benefici incrementali per le dosi elevate rispetto alle dosi basse più probabili nei pazienti con asma più grave.

E' stato condotto uno studio farmacocinetico/farmacodinamico a singola dose per confrontare la farmacocinetica e la farmacodinamica del fluticasonepropionato e del formoterolofumarato erogati da Affera con k-haler e da un inalatore di sospensione pressurizzata (con e senza distanziatore). I dati farmacocinetici di questo studio sono discussi nel paragrafo 5.2. Lo studio di farmacodinamica ha valutato l'effetto di formoterolofumarato erogato dall' inalatore attivato dal respiro sul potassio sierico, sulla glicemia, sulla frequenza cardiaca, sulla pressione sanguigna sistolica e diastolica. Per ciascuno di questi parametri, il formoterolo fumarato erogato dall' inalatore

attivato dal respiro è risultato avere effetti non clinicamente rilevanti, posizionandosi ad un livello intermedio rispetto ai risultati osservati per l'inalatore di sospensione pressurizzata con e senza distanziatore.

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco della durata di 12 settimane, sono stati trattati 512 bambini di età compresa tra 5 e 12 anni randomizzati in un gruppo di inalatore di sospensione pressurizzata (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno), fluticasone/salmeterolo o fluticasone in monoterapia. L'inalatore pressurizzato (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) è risultato superiore al fluticasone in monoterapia e non inferiore al fluticasone/salmeterolo. I miglioramenti della funzionalità polmonare osservati con l'inalatore pressurizzato (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) superano costantemente quelli con fluticasone in monoterapia.

In un secondo studio pediatrico, della durata di 12 settimane, con una fase di estensione di 6 mesi, sono stati trattati 210 bambini di età compresa tra 4 e 12 anni con una dose di mantenimento con inalatore pressurizzato (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) o con fluticasone/salmeterolo. Dopo le 12 settimane, 208 pazienti sono entrati nel braccio dello studio con estensione a sei mesi. 205 pazienti hanno completato la fase di estensione di 6 mesi durante la quale l'inalatore pressurizzato è risultato sicuro e ben tollerato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fluticasone propionato:

Assorbimento

Dopo l'inalazione, l'assorbimento sistemico del fluticasone propionato si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è stato dimostrato avere una correlazione lineare con la dose nell'intervallo di 500 a 2000 microgrammi. L'assorbimento è inizialmente rapido, poi prolungato.

Studi pubblicati sul dosaggio orale di farmaco approvato e non approvato hanno dimostrato che la biodisponibilità sistemica orale assoluta di fluticasone propionato è trascurabile (<1%) per la combinazione di due fattori: un assorbimento incompleto dal tratto gastrointestinale e un elevato metabolismo di primo passaggio.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il fluticasone propionato è ampiamente distribuito nell'organismo. La fase di distribuzione iniziale del fluticasone propionato è rapida e consistente a causa della sua alta solubilità lipidica e del legame tissutale. Il volume di distribuzione è pari a 4,2 L / kg. La percentuale di fluticasone propionato legata alle proteine plasmatiche umane è in media del 91%. Il fluticasone propionato è debolmente e reversibilmente legato agli eritrociti e non è significativamente legato alla transcortina umana.

Biotrasformazione

La clearance totale del fluticasone propionato è elevata (media di 1.093 ml/min), di cui la clearance renale rappresenta meno dello 0,02% del totale.

L'elevata clearance è indicata da un'elevata clearance epatica. L'unico metabolita circolante rilevato nell'uomo è il derivato dell'acido 17- β -carbossilico di fluticasone propionato, formato mediante la via della sottofamiglia dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Questo metabolita ha meno affinità (circa 1/2000) rispetto al farmaco precursore per il recettore del glucocorticoide del citosol polmonare umano *in vitro*. Altri metaboliti rilevati *in vitro* da cellule umane epatiche coltivate non sono stati rilevati nell'uomo.

Eliminazione

87-100% di una dose orale viene escreto nelle feci, fino al 75% come composto primario. C'è anche un metabolita principale non attivo.

Dopo somministrazione endovenosa, il fluticasone propionato mostra una cinetica poli esponenziale e ha una emivita terminale di eliminazione di circa 7,8 ore. Meno del 5% di una dose radiomarcata viene escreta nell'urina sotto forma di metaboliti, il resto viene escreto nelle feci come composto primario e metaboliti.

Formoterolofumarato:

Dati sulla farmacocinetica plasmatica del formoterolo sono stati raccolti in volontari sani dopo inalazione di dosi superiori all'intervallo raccomandato e nei pazienti con BPCO dopo inalazione di dosi terapeutiche.

Assorbimento

Dopo l'inalazione di una singola dose di formoterolofumarato di 120 microgrammi da parte di volontari sani, il formoterolo è stato rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima di 91,6 pg/ml entro 5 minuti di inalazione. Nei pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolofumarato con 12 o 24 microgrammi le concentrazioni plasmatiche di formoterolo sono passate tra 4,0 e 8,9 pg/ml e 8,0 e 17,3 pg/ml rispettivamente a 10 minuti, 2 ore e 6 ore dopo l'inalazione.

Studi sull'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo e/o dei suoi enantiomeri (RR) e (SS), dopo inalazione di polvere secca (12-96 microgrammi) o formulazioni aerosol (12-96 microgrammi), hanno dimostrato un aumento lineare dell'assorbimento correlato alla dose.

Dopo 12 settimane di somministrazione di 12 microgrammi o 24 microgrammi di formoterolo in polvere due volte al giorno, l'escrezione urinaria di formoterolo immodificato è aumentata del 63-73% in pazienti adulti con asma, del 19-38% nei pazienti adulti con BPCO e del 18-84% in pazienti pediatrici, indicando un accumulo modesto e auto-limitato di formoterolo nel plasma dopo ripetuti dosaggi.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche di formoterolo è del 61-64% (34% principalmente con l'albumina).

Non vi è saturazione dei siti di legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto alle dosi terapeutiche.

Le concentrazioni di formoterolo utilizzate per valutare il legame alle proteine plasmatiche sono risultate superiori a quelle osservate nel plasma in seguito all'inalazione di una dose singola da 120 microgrammi.

Biotrasformazione

Formoterolo è eliminato principalmente mediante metabolismo. La glucuronidazione diretta è la principale via di biotrasformazione, un'altra via è la O-demetilazione seguita da un'ulteriore glucuronidazione. Le vie minori di trasformazione sono la solfoconiugazione e la deformilazione seguita da solfoconiugazione. Molti isoenzimi catalizzano la glucuronidazione di formoterolo (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e O-demetilazione (CYP 2D6, 2C19, 2C9 e 2A6), pertanto il formoterolo presenta un basso potenziale di interazione metabolica con altri farmaci. Il Formoterolo non ha inibito gli isozimi del citocromo P450 quando somministrato a concentrazioni terapeuticamente rilevanti. La cinetica del formoterolo è simile dopo somministrazione singola e ripetuta, indicando assenza di auto-induzione o inibizione del metabolismo.

Eliminazione

Nei pazienti asmatici e con BPCO trattati per 12 settimane con 12 o 24 microgrammi di formoterolofumarato due volte al giorno, il 10% e il 7% circa della dose, rispettivamente, sono stati ritrovati nell'urina in forma di formoterolo immodificato. Questa percentuale è risultata pari al 6% circa della dose in pazienti pediatrici asmatici che hanno ricevuto più dosi da 12 o 24 microgrammi. Gli enantiomeri (R, R) e (S, S) rappresentavano rispettivamente il 40% e il 60% del recupero urinario di formoterolo immodificato, dopo somministrazione di dosi singole (da 12 a 120 microgrammi) nei volontari sani e dopo dosi singole e ripetute in pazienti asmatici.

Dopo una singola dose orale di ³H-formoterolo, 59-62% della dose è stata ritrovata nelle urine e il 32-34% nelle feci. La clearance renale di formoterolo è pari a 150 ml/min.

Dopo l'inalazione, la cinetica del formoterolo plasmatico e il tasso di escrezione urinaria nei volontari sani indicano un'eliminazione bifasica, con emivite terminali pari rispettivamente a 13,9 e 12,3 ore per gli enantiomeri (R, R) e (S, S). Il picco di escrezione viene raggiunto rapidamente, entro 1,5 ore. Il 6,4 - 8% circa della dose è stata ritrovata nell'urina come formoterolo immodificato, con gli enantiomeri (R, R) e (S, S) rispettivamente per il 40% e per il 60%.

Affera (fluticasonepropionato/formoterolofumarato in combinazione)

Sono stati condotti due studi di farmacocinetica a dose singola per valutare la farmacocinetica del fluticasonepropionato e formoterolofumarato erogato da Affera con K-haler.

Il primo studio ha confrontato la biodisponibilità polmonare di fluticasonepropionato e formoterolofumarato erogato con Affera con K-haler o con inalatore pressurizzato (con e senza distanziatore) utilizzando un metodo a base di carbone per prevenire l'assorbimento di formoterolo dal tratto gastrointestinale.

Il secondo studio ha confrontato la biodisponibilità sistemica totale del fluticasonepropionato e del formoterolofumarato erogato da Affera con K-

haler con quello erogato dall'inalatore pressurizzato (con e senza distanziatore), includendo uno studio di confronto farmacodinamico se l'equivalenza farmacocinetica non fosse stata dimostrata per uno o l'altro dei componenti.

Questi studi hanno dimostrato che la biodisponibilità polmonare e l'esposizione sistemica totale al fluticasonepropionato con l'uso di Affera con K-haler è intermedia tra i valori raggiunti con l'inalatore pressurizzato con e senza distanziatore. La biodisponibilità polmonare di formoterolo con l'utilizzo di Affera con K-haler è maggiore di quella ottenuta con l'inalatore pressurizzato ed equivalente a quella ottenuta con l'inalatore pressurizzato dotato di distanziatore. L'esposizione sistemica totale a formoterolo con il Affera con K-haler è simile a quella con l'inalatore pressurizzato (anche se la bioequivalenza non è stata confermata) e maggiore di quella ottenuta con l'inalatore pressurizzato dotato di distanziatore (che impedisce un assorbimento orale rilevabile di formoterolo). In generale questi dati, con l'aggiunta dei dati di sicurezza farmacodinamici (vedere paragrafo 5.1), indicano che Affera con K-haler ha un profilo di efficacia e di sicurezza consistente con quello dimostrato per l'inalatore pressurizzato di fluticasonepropionato e formoterolofumarato, con e senza distanziatore.

Non è stata dimostrata l'equivalenza farmacocinetica tra Affera e i suoi componenti individuali. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Affera versus fluticasonepropionato e formoterolofumarato (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Affera- fluticasonepropionato

Dopo inalazione di una dose di 250 microgrammi di fluticasonepropionato da 2 attivazioni di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi in volontari sani, cui è stato precedentemente somministrato del carbone, il fluticasonepropionato è stato assorbito rapidamente nel plasma, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima di fluticasone pari a 25,0 pg/mL in circa 1,3 ore dopo l'inalazione.

Dopo inalazione di una dose di 250 microgrammi di fluticasonepropionato da 2 attivazioni di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi involontari sani, il fluticasonepropionato è stato rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima di fluticasone plasmatica pari a 17,6 pg/ml dopo 1,25 ore dall'inalazione.

Affera- formoterolofumarato

Dopo l'inalazione di una dose di 10 mg di formoterolofumarato da 2 attivazioni di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi da parte di volontari sani che avevano precedentemente somministrato un blocco di carbone, la concentrazione massima di formoterolo plasmatica media di 7,8 pg/ml si è verificata circa 6 minuti dopo l'inalazione, che rappresenta la biodisponibilità di formoterolofumarato assorbito a livello polmonare.

Dopo inalazione di una dose di 10 mg di formoterolofumarato da 2 attivazioni di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi in volontari sani, la concentrazione media di formoterolo plasmatica è stata pari a 6,0 pg/mL dopo circa 10 minuti dall'inalazione, rappresentando la biodisponibilità di formoterolofumarato

derivante dall'assorbimento sia a livello polmonare che a livello gastrointestinale.

Distribuzione

Non esistono attualmente dati sulla capacità di legame con le proteine plasmatiche specifici per fluticasonepropionato o formoterolofumarato contenuti in Affera.

Biotrasformazione

Non esistono attualmente dati sul metabolismo di fluticasonepropionato o formoterolofumarato rispetto all'inalazione di Affera.

Eliminazione

Fluticasonepropionato

Dopo l'inalazione di 2 attivazioni di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi, il fluticasonepropionato ha un'emivita terminale di eliminazione di circa 13 h.

Formoterolofumarato

Dopo l'inalazione di 2 attivazioni di Affera 125 microgrammi/5 microgrammi, il formoterolofumarato ha un'emivita terminale di eliminazione di circa 9,2 h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi sugli animali con formoterolofumarato e fluticasonepropionato, somministrati in combinazione o separatamente, consiste principalmente in effetti associati ad un'attività farmacologica eccessiva. Gli effetti sul sistema cardiovascolare sono correlati alla somministrazione di formoterolo e includono iperemia, tachicardia, aritmie e lesioni del miocardio. La co-somministrazione dei due principi attivi non ha provocato né un aumento della tossicità né l'insorgenza di reperti inattesi.

Studi riproduttivi in ratti e conigli con fluticasonepropionato e formoterolofumarato hanno confermato i noti effetti embrio-fetali dei due componenti individuali, tra cui ritardo della crescita fetale, ossificazione incompleta, letalità embrionale, palatoschisi, edema e alterazioni scheletriche. Questi effetti sono stati osservati a dosi inferiori rispetto a quelle previste utilizzando la dose clinica massima raccomandata. È stata osservata una ridotta fertilità nei ratti maschi quando esposti a formoterolo a dosi sistemiche molto elevate.

Né formoterolofumarato né fluticasonepropionato, testati individualmente, si sono rilevati genotossici nelle prove standard condotte *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità per l'associazione dei due principi attivi. Nessun potenziale cancerogeno è stato identificato per fluticasonepropionato. Un leggero aumento dell'incidenza di tumori benigni è stato osservato nel tratto riproduttivo nelle femmine di topo e ratto dopo la somministrazione di formoterolo. Questo effetto è considerato come un effetto di classe nei roditori dopo una lunga esposizione ad alte dosi di agonisti β_2 e non è indicativo di un potenziale rischio di cancerogenicità nell'uomo.

Gli studi pre-clinici con HFA 227 non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio Cromoglicato
Etanolo anidro
Eptafluoropropano HFA 227

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

2 anni
Validità dopo apertura: 3 mesi dopo l'apertura della bustina termosaldada.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25 °C. Non refrigerare o congelare. Se l'inalatore viene esposto a temperature vicino allo zero, occorre avvisare il paziente che deve lasciarlo a temperatura ambiente per 30 minuti e poi riattivarlo di nuovo prima dell'uso (vedere paragrafo 4.2).

La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50 ° C. Non forzare, rompere o bruciare, anche quando apparentemente vuota.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

120 attivazioni per inalatore.

L'inalatore attivato dal respiro è di colore grigio chiaro con indicatore di dose incorporato e un cappuccio protettivo di colore arancione sul boccaglio. La sospensione è contenuta all'interno di un contenitore pressurizzato in alluminio in cui è inserita una valvola dosatrice standard. La bomboletta è inserita all'interno dell'inalatore, dotato di un cappuccio protettivo per il boccaglio (entrambi in polipropilene) e di un indicatore di dose incorporato, che indica il numero di attivazioni rimanenti. Ogni inalatore contiene 120 attivazioni. L'inalatore assemblato è conservato all'interno di una busta in alluminio termo sigillata e confezionato in un astuccio di cartone.

Confezioni:

1 inalatore (120 attivazioni)

Confezione multipla da 3 x 1 inalatori (120 attivazioni).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per informazioni dettagliate sull'uso del medicinale vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS SRL
via G. Serbelloni n° 4, 20122 Milano, Italia

8. NUMERO (I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

042293047 - "Afferak-Haler 50 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione" 1 inalatore da 120 erogazioni

042293062 - "Afferak-Haler 50 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione" 3 inalatori da 120 erogazioni

042293050 - "Afferak-Haler 125 microgrammi/5 microgrammi per attivazione, sospensione pressurizzata per inalazione" 1 inalatore da 120 erogazioni

042293074 - "Afferak-Haler 125 microgrammi/5 microgrammi per attivazione sospensione pressurizzata per inalazione" 3 inalatori da 120 erogazioni

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).