

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Aectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Aectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 80 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).

Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 62,5 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 160 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).

Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 127,5 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 320 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).

Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 260 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält etwa 25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation).

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Transparente (farblose) Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Das Kapselunterteil ist mit dem Produktcode „IM150-80“ in Blau über einem blauen Balken bedruckt, das Kapseloberteil ist mit dem Produktlogo in Blau zwischen zwei blauen Balken bedruckt.

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Transparente (farblose) Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Das Kapselunterteil

ist mit dem Produktcode „IM150-160“ in Grau bedruckt, das Kapseloberteil ist mit dem Produktlogo in Grau bedruckt.

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Transparente (farblose) Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Das Kapselunterteil ist mit dem Produktcode „IM150-320“ in Schwarz über zwei schwarzen Balken bedruckt, das Kapseloberteil ist mit dem Produktlogo in Schwarz zwischen zwei schwarzen Balken bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aectura Breezhaler ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen, kurzwirksamen Beta₂-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel, einmal täglich inhaliert.

Der Patient sollte die Stärke erhalten, deren Mometasonfuroat-Dosis der Schwere seiner Erkrankung entspricht. Der Patient ist regelmäßig durch einen Arzt zu untersuchen.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 125 µg/260 µg einmal täglich.

Die Behandlung sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit erfolgen. Das Arzneimittel kann zu jeder Tageszeit angewendet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist jedoch anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Daher ist es bei dieser Patientengruppe nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird dieselbe Dosierung empfohlen wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Die Kapseln dürfen nur mit dem Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6), der in jeder neu verordneten Packung enthalten ist.

Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken, anstatt es zu inhalieren.

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

Der Patient ist anzuweisen, sich nach der Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen, ohne es zu schlucken (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise für Patienten, die einen Sensor in Verbindung mit dem Aectura Breezhaler benutzen

Die Packung kann einen elektronischen Sensor enthalten, der an der Unterseite des Inhalators aufgesteckt wird.

Der Sensor für den Aectura Breezhaler ist nur zur Verwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Der Sensor für Aectura Breezhaler sollte nicht für jugendliche Patienten verwendet werden, da die App nicht über eine Funktion zur Überprüfung der Patienteneinwilligung oder ein Betreuerprofil verfügt.

Der Sensor und die App sind keine Voraussetzung für die Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten. Der Sensor und die App bestimmen oder beeinflussen in keiner Weise die Abgabe des Arzneimittels durch den Inhalator.

Der behandelnde Arzt kann mit dem Patienten besprechen, ob die Verwendung des Sensors und der App sinnvoll ist.

Ausführliche Anweisungen zur Verwendung des Sensors und der App sind der Gebrauchsanleitung zu entnehmen, die in der Sensorpackung enthalten und in der App abrufbar ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome einschließlich akuter Bronchospasmus-Anfälle einzusetzen; hierfür ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator erforderlich. Eine vermehrte Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Linderung von Symptomen deutet auf eine Verschlechterung und abnehmende Krankheitskontrolle hin und sollte Anlass zu einer ärztlichen Untersuchung geben.

Der Patient soll die Behandlung nicht ohne ärztliche Aufsicht beenden, da nach dem Absetzen die Symptome wieder auftreten können.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht abrupt zu beenden. Wenn ein Patient die Behandlung als unwirksam empfindet, ist die Behandlung fortzusetzen und ärztlicher Rat einzuholen. Der zunehmende Einsatz von Bedarfsmedikation (Bronchodilatoren) deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin und rechtfertigt eine Neubewertung der Therapie. Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthmasymptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient hat sich dringend einer medizinischen Beurteilung zu unterziehen.

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung dieses Arzneimittels sind unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen (Soforttyp) beobachtet worden. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angio-ödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie auch andere Inhalationstherapien kann die Anwendung dieses Arzneimittels zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Anwendung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen von Beta-Agonisten

Wie andere Arzneimittel, die beta₂-adrenerge Agonisten enthalten, kann dieses Arzneimittel bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Wirkungen auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen.

Bei Patienten mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (koronare Herzkrankheit, akuter Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie), einem Krampfleidenden oder Thyreotoxikose sowie bei Patienten, die außergewöhnlich stark auf beta₂-adrenerge Agonisten ansprechen, ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzkrankung, zurückliegendem Herzinfarkt in den letzten 12 Monaten, linksventrikulärer Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Klasse III/IV, Arrhythmien, unkontrollierter Hypertonie, zerebrovaskulärer Erkrankung oder zurückliegendem Long-QT-Syndrom sowie Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, wurden von den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms von Indacaterol/Mometasonfuroat ausgeschlossen. Deshalb liegen für diese Patientengruppen keine Daten zur Sicherheit vor.

Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta₂-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls oder eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt.

Langwirksame beta₂-adrenerge Agonisten (LABA) oder LABA-haltige Kombinationsarzneimittel wie Ateectura Breezhaler sind daher mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist oder vermutet wird oder die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall beeinflussen.

Hypokaliämie bei Beta-Agonisten

Beta₂-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie hervorrufen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerem Asthma kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

In klinischen Studien zu Indacaterol/Mometasonfuroat wurden in den empfohlenen therapeutischen Dosen keine klinisch bedeutsamen Fälle von Hypokaliämie beobachtet.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen von beta₂-adrenergen Agonisten und Kortikosteroiden kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung engmaschiger überwacht werden.

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Typ-I-Diabetes oder unkontrolliertem Typ-II-Diabetes nicht untersucht.

Prävention von oropharyngealen Infektionen

Um das Risiko einer oropharyngealen Candidainfektion zu verringern, ist der Patient anzuweisen, nach der Inhalation der verordneten Dosis den Mund mit Wasser zu spülen oder zu gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

Systemische Wirkungen von Kortikosteroiden

Inhalative Kortikosteroide können systemische Auswirkungen hervorrufen, insbesondere, wenn sie in hohen Dosen über längere Zeit angewendet werden. Solche Auswirkungen sind deutlich weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden und können je nach Patient und angewendetem Kortikosteroid-Präparat unterschiedlich ausfallen.

Zu den möglichen systemischen Wirkungen gehören das Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche und das Verhalten, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (insbesondere bei Kindern). Aus diesem

Grund ist es wichtig, dass die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis titriert wird, bei der eine wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten wird.

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasaler, inhalativer und intraokularer) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen der Sehstörung in Erwägung gezogen werden; diese können unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR) umfassen, die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide berichtet wurden.

Bei Patienten mit Lungentuberkulose oder Patienten mit chronischen oder unbehandelten Infektionen sollte dieses Arzneimittel mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Indacaterol/Mometasonfuroat durchgeführt. Die Informationen zu potenziellen Wechselwirkungen basieren auf dem Wechselwirkungspotenzial der Einzelwirkstoffe.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern

Wie andere Arzneimittel, die beta₂-adrenerge Agonisten enthalten, ist dieses Arzneimittel nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva oder sonstigen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, anzuwenden. Jegliche Auswirkungen dieser Arzneimittel auf das QT-Intervall können sonst verstärkt werden. Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, können das Risiko für ventrikuläre Arrhythmie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Kaliumsenkende Behandlung

Bei gleichzeitiger kaliumsenkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta₂-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Beta-Blocker

Beta-Blocker können die Wirkung von beta₂-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Dieses Arzneimittel sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardio-selektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wengleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.

Wechselwirkungen mit Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein

Die Inhibition von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp) hat keine Auswirkungen auf die Sicherheit von Aectura Breezhaler in therapeutischer Dosierung.

Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance (CYP3A4 und P-gp) und der Mometasonfuroat-Clearance (CYP3A4) erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol bis auf das Zweifache.

Klinisch bedeutsame Interaktionen von Mometasonfuroat sind angesichts der sehr niedrigen Plasmakonzentration bei inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich zu betrachten. Es könnte jedoch ein Potenzial für eine erhöhte systemische Mometasonfuroat-Exposition entstehen, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Cobicistat) angewendet werden.

Andere langwirksame beta₂-adrenerge Agonisten

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln, die langwirksame beta₂-adrenerge Agonisten enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da sie etwaige Nebenwirkungen verstärken könnte (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aectura Breezhaler oder von seinen Einzelkomponenten (Indacaterol und Mometasonfuroat) bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor, um bestimmen zu können, ob ein Risiko vorliegt.

Bei Ratten und Kaninchen wirkte Indacaterol nach subkutaner Anwendung nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). In tierexperimentellen Reproduktionsstudien an trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen führte Mometasonfuroat zu vermehrten fetalen Fehlbildungen und reduziertem fetalen Überleben und Wachstum.

Wie andere Arzneimittel, die beta₂-adrenerge Agonisten enthalten, kann Indacaterol aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen.

Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zum Vorliegen von Indacaterol oder Mometasonfuroat in der Muttermilch beim Menschen vor und darüber, welche Auswirkungen sie auf den Säugling oder die Milchbildung haben. Andere inhalative Kortikosteroide, die Mometasonfuroat ähneln, werden beim Menschen in die Muttermilch abgegeben. Bei lactierenden Ratten sind Indacaterol (einschließlich seiner Metaboliten) und Mometasonfuroat in der Milch nachgewiesen worden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität und andere tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf Bedenken hinsichtlich der männlichen oder weiblichen Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die über einen Zeitraum von 52 Wochen am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Asthma (Exazerbation) (26,9 %), Nasopharyngitis (12,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (5,9 %) und Kopfschmerzen (5,8 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (UAWs) sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgelistet (Tabelle 1). Die Angaben zur Häufigkeit der UAWs basieren auf der PALLADIUM-Studie. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die jeweiligen Häufigkeitsangaben der einzelnen Nebenwirkungen auf folgender Konvention (CIOMS III): Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Candidose* ¹	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit* ²	Häufig
	Angioödem* ³	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie* ⁴	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz* ⁵	Häufig
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich
	Katarakt* ⁶	Gelegentlich
Herzkrankungen	Tachykardie* ⁷	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma (Exazerbation)	Sehr häufig
	Schmerzen im Oropharynx* ⁸	Häufig
	Dysphonie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag* ⁹	Gelegentlich
	Pruritus* ¹⁰	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* ¹¹	Häufig
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich

* bedeutet Zusammenfassung von bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms):
 1 Orale Candidose, Candidose des Oropharynx.
 2 Arzneimittelausschlag, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria.
 3 Allergisches Ödem, Angioödem, Schwellung um die Augenhöhle, Schwellung des Augenlids.
 4 Glukose im Blut erhöht, Hyperglykämie.
 5 Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz.
 6 Katarakt, kortikaler Katarakt.
 7 Herzfrequenz erhöht, Tachykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie.
 8 Mundschmerzen, Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx, Rachenreizung, schmerzhaftes Schlucken (Odynophagie).
 9 Arzneimittelausschlag, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
 10 Analer Juckreiz, Augenjucken, nasaler Pruritus, Pruritus, genitaler Pruritus.
 11 Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Bei einer Überdosis sind Anzeichen, Symptome und Nebenwirkungen zu erwarten, die der pharmakologischen Aktivität der einzelnen Wirkstoffe entsprechen (z. B. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmie, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse).

Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann zur Behandlung beta₂-adrenerger Wirkungen in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta₂-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK14

Wirkmechanismus

Dieses Arzneimittel ist eine Kombination aus Indacaterol, einem langwirksamen beta₂-adrenergen Agonisten (LABA), und Mometasonfuroat, einem inhalativen, synthetischen Kortikosteroid (ICS).

Indacaterol

Die pharmakologischen Wirkungen von beta₂-adrenergen Agonisten, einschließlich Indacaterol, lassen sich zumindest teilweise auf die Erhöhung der Konzentration des zyklischen 3',5'-Adenosinmonophosphats (zyklisches AMP) zurückführen, das eine Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt.

Inhaliertes Indacaterol wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Indacaterol ist ein partieller Agonist am menschlichen beta₂-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. Im isolierten menschlichen Bronchus zeigt Indacaterol einen schnellen Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer.

Obwohl Beta₂-adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und Beta₁-adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen Beta₂-adrenerge Rezeptoren, die 10 % bis 50 % aller adrenergen Rezeptoren ausmachen.

Mometasonfuroat

Mometasonfuroat ist ein synthetisches Kortikosteroid mit hoher Affinität für Glukokortikoid-Rezeptoren und lokalen anti-inflammatorischen Eigenschaften. *In vitro* inhibiert Mometasonfuroat in Leukozyten von Allergikern die Freisetzung von Leukotrienen. In Zellkulturen zeigte Mometasonfuroat eine

sehr stark hemmende Wirkung in Bezug auf die Synthese und Ausschüttung von IL-1, IL-5, IL-6 und TNF-alpha. Es ist außerdem ein starker Inhibitor der Leukotrienproduktion und der Produktion der Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 in menschlichen CD4-positiven T-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Charakteristisch für das pharmakodynamische Reaktionsprofil dieses Arzneimittels sind ein schneller Wirkungseintritt innerhalb von 5 Minuten nach der Anwendung sowie eine anhaltende Wirkung über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden. Diese konnte durch eine gegenüber Vergleichspräparaten verbesserte Einsekundenkapazität (FEV₁; forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) beim Talspiegel (Trough) 24 Stunden nach der Dosierung belegt werden.

Im Laufe der Zeit war keine Tachyphylaxie in Bezug auf den durch dieses Arzneimittel vermittelten Nutzen für die Lungenfunktion zu beobachten.

QTc-Intervall

Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf das QTc-Intervall wurde nicht in einer umfassenden QT-Studie (TQT-Studie) untersucht. Von Mometasonfuroat sind keine QTc-verlängernden Eigenschaften bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aectura Breezhaler bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma wurden in zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien von unterschiedlicher Dauer untersucht (PALLADIUM und QUARTZ).

Die PALLADIUM-Studie war eine 52-wöchige Zulassungsstudie zur Beurteilung von Aectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg einmal täglich (n = 439) und 125 µg/260 µg einmal täglich (n = 445) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 µg einmal täglich (n = 444) bzw. 800 µg täglich (verabreicht als 400 µg zweimal täglich) (n = 442). In einem dritten aktiven Kontrollarm wurden die Teilnehmer mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 µg/500 µg zweimal täglich behandelt (n = 446). Alle Teilnehmer mussten seit mindestens 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie symptomatisches Asthma haben (ACQ-7 Score ≥ 1,5) und eine Erhaltungstherapie mit einem inhalativen synthetischen Kortikosteroid (ICS) allein oder in Kombination mit einem LABA anwenden. Zum Zeitpunkt des Screenings lag bei 31 % der Patienten mindestens eine Exazerbation im vorausgegangenen Jahr vor. Bei Eintritt in die Studie waren die am häufigsten angewandten Asthmatherapien mittlere Dosen von ICS (20 %), hohe Dosen von ICS (7 %) oder niedrig dosiertes ICS in Kombination mit LABA (69 %).

Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit entweder von Aectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 400 µg einmal täglich oder von Aectura Breezhaler 125 µg/260 µg einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 400 µg zweimal täglich im Hinblick auf die Trough-FEV₁ in Woche 26.

In Woche 26 waren unter Aectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg und 125 µg/260 µg einmal täglich jeweils statistisch signifikante Ver-

besserungen bei der Trough-FEV₁ und dem ACQ-7-Score (Asthma Control Questionnaire) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 µg einmal bzw. zweimal täglich zu verzeichnen (siehe Tabelle 2 auf Seite 5). Die Ergebnisse in Woche 52 deckten sich mit denen aus Woche 26.

Aectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg und 125 µg/260 µg einmal täglich bewirkten beide eine klinisch bedeutsame Reduktion der jährlichen Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 µg einmal bzw. zweimal täglich (siehe Tabelle 2 auf Seite 5).

Die Ergebnisse zu den klinisch wichtigsten Endpunkten sind in Tabelle 2 auf Seite 5 aufgeführt.

Vorab definierte, aggregierte Analyse

Aectura Breezhaler 125 µg/260 µg einmal täglich wurde auch als aktive Vergleichsbehandlung in einer weiteren Phase-III-Studie (IRIDIUM) untersucht. Bei allen Teilnehmern dieser Studie trat im Laufe des vorigen Jahres mindestens eine Asthma-Exazerbation auf, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden musste. Eine vorab definierte aggregierte Analyse der Studien IRIDIUM und PALLADIUM wurde durchgeführt, um Aectura Breezhaler 125 µg/260 µg einmal täglich mit Salmeterol/Fluticason 50 µg/500 µg zweimal täglich im Hinblick auf die Endpunkte Trough-FEV₁ und ACQ-7 nach 26 Wochen sowie jährliche Exazerbationsrate zu vergleichen. Die aggregierte Analyse bescheinigte Aectura Breezhaler eine Verbesserung der Trough-FEV₁ um 43 ml (95 %-KI: 17; 69) und des ACQ-7-Scores um 0,091 (95 %-KI: 0,153; 0,030) in Woche 26 sowie eine um 22 % niedrigere jährliche Rate mittelschwerer oder schwerer Asthma-Exazerbationen (RR: 0,78; 95 %-KI: 0,66; 0,93) im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason; die Rate der schweren Exazerbationen war 26 % niedriger (RR: 0,74; 95 %-KI: 0,61; 0,91).

Die QUARTZ-Studie war eine 12-wöchige Studie zur Beurteilung von Aectura Breezhaler 125 µg/62,5 µg einmal täglich (n = 398) im Vergleich zu Mometasonfuroat 200 µg einmal täglich (n = 404). Alle Teilnehmer mussten seit mindestens 1 Monat vor der Aufnahme in die Studie symptomatisches Asthma haben und eine Erhaltungstherapie mit einem niedrig dosierten ICS (allein oder in Kombination mit einem LABA) anwenden. Bei Eintritt in die Studie waren die am häufigsten angewandten Asthmatherapien niedrig dosierte ICS (43 %) und LABA plus niedrig dosierte ICS (56 %). Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Aectura Breezhaler 125 µg/62,5 µg einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 200 µg einmal täglich im Hinblick auf die Trough-FEV₁ in Woche 12.

Aectura Breezhaler 125 µg/62,5 µg einmal täglich zeigte hierbei eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Trough-FEV₁ und des ACQ-7-Scores (Asthma Control Questionnaire) in Woche 12 gegenüber Studienbeginn im Vergleich zu Mometasonfuroat 200 µg einmal täglich.

Die Ergebnisse zu den klinisch wichtigsten Endpunkten sind in Tabelle 3 auf Seite 6 aufgeführt.

Lungenfunktion, Symptome und Exazerbationen

Tabelle 2 Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der PALLADIUM-Studie in Woche 26 und 52

Endpunkt	Zeitpunkt/ Dauer	Aectura Breezhaler ¹ vs. MF ²		Aectura Breezhaler ¹ vs. SAL/FP ³
		Mittlere Dosis vs. mittlere Dosis	Hohe Dosis vs. hohe Dosis	Hohe Dosis vs. hohe Dosis
Lungenfunktion				
<i>Trough-$FEV_1$⁴</i>				
Behandlungsunterschied p-Wert (95 %-KI)	Woche 26 (primärer Endpunkt)	211 ml < 0,001 (167; 255)	132 ml < 0,001 (88; 176)	36 ml 0,101 (-7; 80)
	Woche 52	209 ml < 0,001 (163; 255)	136 ml < 0,001 (90; 183)	48 ml 0,040 (2; 94)
<i>Mittlerer expiratorischer Spitzenfluss (PEF) am Morgen*</i>				
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	Woche 52	30,2 l/min (24,2; 36,3)	28,7 l/min (22,7; 34,8)	13,8 l/min (7,7; 19,8)
<i>Mittlerer expiratorischer Spitzenfluss (PEF) am Abend*</i>				
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	Woche 52	29,1 l/min (23,3; 34,8)	23,7 l/min (18,0; 29,5)	9,1 l/min (3,3; 14,9)
Symptome				
<i>ACQ-7</i>				
Behandlungsunterschied p-Wert (95 %-KI)	Woche 26 (wichtigster sekundärer Endpunkt)	-0,248 < 0,001 (-0,334; -0,162)	-0,171 < 0,001 (-0,257; -0,086)	-0,054 0,214 (-0,140; 0,031)
	Woche 52	-0,266 (-0,354; -0,177)	-0,141 (-0,229; -0,053)	0,010 (-0,078; 0,098)
<i>Patienten mit ACQ-Ansprechen (Anteil der Patienten, die den minimalen klinisch relevanten Unterschied [MCID] gegenüber Studienbeginn von $\geq 0,5$ beim ACQ-Score erreichten)</i>				
Anteil	Woche 26	76 % vs. 67 %	76 % vs. 72 %	76 % vs. 76 %
Odds Ratio (95 %-KI)	Woche 26	1,73 (1,26; 2,37)	1,31 (0,95; 1,81)	1,06 (0,76; 1,46)
Anteil	Woche 52	82 % vs. 69 %	78 % vs. 74 %	78 % vs. 77 %
Odds Ratio (95 %-KI)	Woche 52	2,24 (1,58; 3,17)	1,34 (0,96; 1,87)	1,05 (0,75; 1,49)
<i>Anteil Tage ohne Bedarfsmedikation*</i>				
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	Woche 52	8,6 (4,7; 12,6)	9,6 (5,7; 13,6)	4,3 (0,3; 8,3)
<i>Anteil symptomfreie Tage*</i>				
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	Woche 52	9,1 (4,6; 13,6)	5,8 (1,3; 10,2)	3,4 (-1,1; 7,9)
Jährliche Asthma-Exazerbationsrate**				
<i>Mittelschwere oder schwere Exazerbationen</i>				
AR	Woche 52	0,27 vs. 0,56	0,25 vs. 0,39	0,25 vs. 0,27
RR (95 %-KI)	Woche 52	0,47 (0,35; 0,64)	0,65 (0,48; 0,89)	0,93 (0,67; 1,29)
<i>Schwere Exazerbationen</i>				
AR	Woche 52	0,13 vs. 0,29	0,13 vs. 0,18	0,13 vs. 0,14
RR (95 %-KI)	Woche 52	0,46 (0,31; 0,67)	0,71 (0,47; 1,08)	0,89 (0,58; 1,37)
* Mittelwert über die Behandlungsdauer				
** RR < 1,00 begünstigt Indacaterol/Mometasonfuroat.				
¹ Aectura Breezhaler: mittlere Dosis: 125 µg/127,5 µg 1 × tgl.; hohe Dosis: 125 µg/260 µg 1 × tgl.				
² MF: Mometasonfuroat; mittlere Dosis: 400 µg 1 × tgl.; hohe Dosis: 400 µg 2 × tgl. (verabreichte Dosen). Mometasonfuroat 127,5 µg 1 × tgl. und 260 µg 1 × tgl. in Aectura Breezhaler sind vergleichbar mit Mometasonfuroat 400 µg 1 × tgl. bzw. 800 µg täglich (verabreicht als 400 µg 2 × tgl.).				
³ SAL/FP: Salmeterol/Fluticasonpropionat; hohe Dosis: 50 µg/500 µg 2 × tgl. (verabreichte Dosis).				
⁴ Trough- FEV_1 : Mittelwert der zwei FEV_1 -Messungen 23 Stunden und 15 Minuten bzw. 23 Stunden und 45 Minuten nach der letzten Abenddosis. Der primäre Endpunkt (Trough- FEV_1 in Woche 26) und der wichtigste sekundäre Endpunkt (ACQ-7 Score in Woche 26) waren Teil der konfirmatorischen Teststrategie und wurden somit auf ihre Multiplizität hin kontrolliert. Alle anderen Endpunkte waren nicht Teil der konfirmatorischen Teststrategie.				
RR = Rate-Ratio, AR = jährliche Rate				
1 × tgl. = einmal täglich, 2 × tgl. = zweimal täglich				

Tabelle 3 Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte in der QUARTZ-Studie in Woche 12

Endpunkte	Aectura Breezhaler niedrige Dosis* vs. MF niedrige Dosis**
Lungenfunktion	
<i>Trough-FEV₁ (primärer Endpunkt)***</i>	
Behandlungsunterschied p-Wert (95 %-KI)	182 ml < 0,001 (148; 217)
<i>Mittlerer expiratorischer Spitzenfluss am Morgen (PEF)</i>	
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	27,2 l/min (22,1; 32,4)
<i>Expiratorischer Spitzenfluss am Abend (PEF)</i>	
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	26,1 l/min (21,0; 31,2)
Symptome	
<i>ACQ-7 (wichtigster sekundärer Endpunkt)</i>	
Behandlungsunterschied p-Wert (95 %-KI)	-0,218 < 0,001 (-0,293; -0,143)
<i>Anteil der Patienten, die beim ACQ-Score den MCID-Unterschied von ≥ 0,5 gegenüber Studienbeginn erreichten</i>	
Anteil Odds Ratio (95 %-KI)	75 % vs. 65 % 1,69 (1,23; 2,33)
<i>Anteil Tage ohne Bedarfsmedikation</i>	
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	8,1 (4,3; 11,8)
<i>Anteil symptomfreie Tage</i>	
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	2,7 (-1,0; 6,4)
* Aectura Breezhaler: niedrige Dosis = 125/62,5 µg 1 × tgl.	
** MF: Mometasonfuroat niedrige Dosis: 200 µg 1 × tgl. (verabreichte Dosis). Mometasonfuroat 62,5 µg in Aectura Breezhaler ist vergleichbar mit Mometasonfuroat 200 µg 1 × tgl. (verabreichte Dosis).	
*** Trough-FEV ₁ : Mittelwert der zwei FEV ₁ -Messungen 23 Stunden und 15 Minuten bzw. 23 Stunden und 45 Minuten nach der letzten Abenddosis.	
1 × tgl. = einmal täglich, 2 × tgl. = zweimal täglich	

Kinder und Jugendliche

In der PALLADIUM-Studie, an der auch 106 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren teilnahmen, verbesserte sich die Trough-FEV₁ in Woche 26 um 0,173 Liter (95 %-KI: -0,021; 0,368) unter Aectura Breezhaler 125 µg/260 µg einmal täglich im Vergleich zu Mometasonfuroat 800 µg (= hohe Dosis) bzw. um 0,397 Liter (95 %-KI: 0,195; 0,599) unter Aectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg einmal täglich im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 µg einmal täglich (= mittlere Dosis).

In der QUARTZ-Studie, an der 63 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren teilnahmen, betrug der Behandlungsunterschied (adjustierter Mittelwert) in Bezug auf die Trough-FEV₁ an Tag 85 (Woche 12) 0,251 Liter (95 %-KI: 0,130; 0,371).

Die bei den jugendlichen Subpopulationen zu beobachtenden Verbesserungen der Lungenfunktion, Symptomatik und Exazerbationsreduktion deckten sich mit denen bei der Gesamtpopulation.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Indacaterol/Mometasonfuroat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Asthma gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl.

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Inhalation von Aectura Breezhaler betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen von Indacaterol und Mometasonfuroat etwa 15 Minuten bzw. 1 Stunde.

Auf Grundlage der *In-vitro*-Ergebnisdaten ist zu erwarten, dass die in die Lunge abgegebenen Dosen der einzelnen Wirkstoffe der Indacaterol/Mometasonfuroat-Kombination vergleichbar sind zur jeweiligen Monotherapie. Nach Inhalation der Kombination war die Plasmaexposition gegenüber Indacaterol und Mometasonfuroat im Steady State vergleichbar mit der systemischen Exposition nach Inhalation von Indacaterol bzw. Mometasonfuroat als Monotherapie.

Nach Inhalation der Kombination betrug die absolute Bioverfügbarkeit von Indacaterol schätzungsweise 45 % und die von Mometasonfuroat weniger als 10 %.

Indacaterol

Die Indacaterol-Konzentration stieg bei wiederholter einmal täglicher Anwendung.

Steady State wurde nach 12 bis 14 Tagen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Indacaterol, d. h. die AUC im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungsintervalls an Tag 14 im Vergleich zu Tag 1, lag bei einmal täglich inhalierten Dosen zwischen 60 µg und 480 µg (abgegebene Dosis) im Bereich von 2,9 bis 3,8. Die systemische Exposition kommt teils durch pulmonale, teils durch gastrointestinale Resorption zustande; rund 75 % der systemischen Exposition gehen auf pulmonale Resorption zurück und rund 25 % auf gastrointestinale Resorption.

Mometasonfuroat

Die Mometasonfuroat-Konzentration stieg bei wiederholter einmal täglicher Anwendung des Breezhaler Inhalators. Steady State wurde nach 12 Tagen erreicht. Bei einmal täglich inhalierten Dosen zwischen 62,5 µg und 260 µg, als Bestandteil der Indacaterol/Mometasonfuroat-Kombination, lag das mittlere Akkumulationsverhältnis von Mometasonfuroat, d. h. die AUC im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungsintervalls an Tag 14 im Vergleich zu Tag 1, im Bereich von 1,61 bis 1,71.

Die absolute systemische Bioverfügbarkeit von Mometasonfuroat nach oraler Anwendung wurde sehr niedrig eingeschätzt (< 2 %).

Verteilung

Indacaterol

Nach intravenöser Infusion betrug das Verteilungsvolumen (V_d) von Indacaterol 2 361 bis 2 557 Liter, was für eine weitreichende Verteilung spricht. Die Bindung an humane Serum- und Plasmaproteine betrug *in vitro* 94,1 bis 95,3 % bzw. 95,1 bis 96,2 %.

Mometasonfuroat

Nach intravenöser Bolusgabe beträgt das V_d 332 Liter. Mometasonfuroat zeigt *in vitro* ein hohes Maß an Proteinbindung, 98 bis 99 % im Konzentrationsbereich von 5 bis 500 ng/ml.

Biotransformation

Indacaterol

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Indacaterol in einer ADME-Studie (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) beim Menschen war im Serum hauptsächlich unverändertes Indacaterol nachweisbar. Dieses machte etwa ein Drittel der gesamten arzneimittelbedingten AUC über 24 Stunden aus. Der häufigste Metabolit im Serum war ein hydroxyliertes Derivat. Phenolische O-Glukuronide von Indacaterol und hydroxyliertes Indacaterol waren weitere häufige Metaboliten. Ein Diastereomer des hydroxylierten Derivats, ein N-Glukuronid von Indacaterol sowie C- und N-dealkylierte Produkte wurden zudem als weitere Metaboliten identifiziert.

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass UGT1A1 die einzige UGT-Isoform ist, die Indacaterol zum phenolischen O-Glukuronid metabolisiert. Oxidierte Metaboliten wurden nach Inkubation mit rekombinantem CYP1A1, CYP2D6 und CYP3A4 nachgewiesen. CYP3A4 gilt als bedeutendstes Isoenzym bei der Hydroxylierung von Indacaterol. *In-vitro*-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Indacaterol ein niederaffines Substrat für die Effluxpumpe P-gp ist.

In vitro ist die UGT1A1-Isoform ein wesentlicher Faktor für die metabolische Clearance von Indacaterol. Allerdings wird, wie in einer klinischen Studie mit Populationen unterschiedlicher UGT1A1-Genotypen gezeigt wurde, die systemische Exposition von Indacaterol nicht signifikant vom UGT1A1-Genotyp beeinflusst.

Mometasonfuroat

Der geschluckte Anteil einer inhalierten Dosis Mometasonfuroat wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und führt nach einer umfassenden Metabolisierung zu einer Vielzahl von Abbauprodukten. Im Plasma sind keine Hauptmetaboliten nachweisbar. Mometasonfuroat wird in menschlichen Lebermikrosomen durch CYP3A4 metabolisiert.

Elimination

Indacaterol

In klinischen Studien, bei denen Urinproben gesammelt wurden, war die Menge des unverändert über den Harn ausgeschiedenen Indacaterols generell niedriger als 2 % der Dosis. Die renale Clearance von Indacaterol betrug durchschnittlich zwischen 0,46 und 1,20 Liter/Stunde. In Anbetracht dessen, dass die Serum-Clearance von Indacaterol 18,8 bis 23,3 Liter/Stunde beträgt, spielt die renale Clearance bei der Elimination von systemisch verfügbarem Indacaterol offensichtlich eine untergeordnete Rolle (etwa 2 bis 6 % der systemischen Clearance).

In einer ADME-Studie zu oral angewendetem Indacaterol beim Menschen überwog die Ausscheidung mit dem Stuhl deutlich gegenüber der mit dem Urin. Die Ausscheidung von Indacaterol mit dem Stuhl erfolgte vorwiegend als unveränderte Ursprungssubstanz (54 % der Dosis), in geringerem Maße (23 % der Dosis) in Form hydroxylierter Metaboliten. Die Massenbilanz war vollständig; ≥ 90 % der Dosis wurde in den Exkrementen wiedergefunden.

Die Serumkonzentrationen von Indacaterol verringerten sich in multiphasischer Weise, bei einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit zwischen 45,5 und 126 Stunden. Die aus der Akkumulation von Indacaterol nach Mehrfachdosierung errechnete effektive Halbwertszeit betrug zwischen 40 und 52 Stunden. Dies steht im Einklang mit dem beobachteten Zeitraum bis zum Erreichen des Steady States von etwa 12 bis 14 Tagen.

Mometasonfuroat

Nach intravenöser Bolusgabe hat Mometasonfuroat eine terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ von etwa 4,5 Stunden. Eine radioaktiv markierte, oral inhalierte Dosis wird vorwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden (74 %) und in geringerem Umfang mit dem Urin (8 %).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von oral inhaliertem Indacaterol und Mometasonfuroat hatte unter Steady-State-Bedingungen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition gegenüber Mometasonfuroat stieg in dosisproportionaler Weise nach einmaliger und wiederholter Anwendung von Aectura Breezhaler 125 $\mu\text{g}/62,5 \mu\text{g}$ und 125 $\mu\text{g}/260 \mu\text{g}$ bei

gesunden Probanden. Ein unterproportionaler Anstieg der systemischen Exposition im Gleichgewichtszustand war bei Asthmapatienten im Dosisbereich von 125 $\mu\text{g}/62,5 \mu\text{g}$ bis 125 $\mu\text{g}/260 \mu\text{g}$ zu verzeichnen. Für Indacaterol erfolgte keine Untersuchung der Dosisproportionalität, da alle Stärken denselben Gehalt an Indacaterol aufwiesen.

Kinder und Jugendliche

Aectura Breezhaler kann bei Jugendlichen ab 12 Jahren in derselben Dosierung angewendet werden wie bei Erwachsenen.

Besondere Patientengruppen

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse von Asthmapatienten nach Inhalation von Indacaterol/Mometasonfuroat ergab keine Hinweise auf eine signifikante Auswirkung von Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Raucherstatus, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zu Studienbeginn und FEV₁ zu Studienbeginn auf die systemische Exposition gegenüber Indacaterol und Mometasonfuroat.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund des sehr geringen Anteils der Ausscheidung über die Harnwege für die Gesamtelimination von Indacaterol und Mometasonfuroat aus dem Körper wurde keine Studie zu den Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf deren systemische Exposition durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Auswirkungen von Indacaterol/Mometasonfuroat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind nicht untersucht worden. Es sind jedoch Studien zu den Einzelwirkstoffen durchgeführt worden (siehe Abschnitt 4.2).

Indacaterol

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die C_{max} - oder AUC-Werte von Indacaterol nicht maßgeblich verändert. Auch bezüglich der Proteinbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung und den gesunden Kontrollpersonen. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Mometasonfuroat

Eine Studie zur Beurteilung der Inhalation einer Einzeldosis 400 μg Mometasonfuroat mit einem Pulverinhalator durch Patienten mit leichter ($n = 4$), mittelschwerer ($n = 4$) und schwerer ($n = 4$) Leberfunktionsstörung ergab, dass nur jeweils 1 oder 2 Patienten pro Gruppe nachweisbare Mometasonfuroat-Plasmaspitzenkonzentrationen erreichten (zwischen 50 und 105 pg/ml). Die beobachteten Plasmaspitzenkonzentrationen schienen mit der Schwere der Leberfunktionsstörung zuzunehmen; jedoch war die Zahl messbarer Konzentrationen (untere Nachweisgrenze des Assays = 50 pg/ml) insgesamt gering.

Sonstige besondere Patientengruppen

Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) gegenüber beiden Wirkstoffen bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Personen. Zu weiteren ethnischen Gruppen

liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die nicht-klinischen Bewertungen zu den Einzelwirkstoffen in Monotherapie und zur Kombinationstherapie vorgestellt.

Kombination aus Indacaterol und Mometasonfuroat

Die Ergebnisse der 13-wöchigen Studien zur inhalativen Toxizität standen vorwiegend mit der Mometasonfuroat-Komponente in Zusammenhang; es handelte sich um typische pharmakologische Wirkungen von Glukokortikoiden. Bei Hunden zeigte sich eine Erhöhung der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Indacaterol nach Verabreichung von Indacaterol/Mometasonfuroat oder Indacaterol allein.

Indacaterol

Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die auf die beta₂-agonistischen Eigenschaften von Indacaterol zurückzuführen sind, schlossen bei Hunden Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Läsionen ein. Bei Nagetieren wurden leichte Reizungen der Nasenhöhle und des Larynx beobachtet.

Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

Die Karzinogenität wurde in einer Zweijahresstudie an Ratten und einer Sechsmonatsstudie an transgenen Mäusen geprüft. Die erhöhte Häufigkeit benigner ovarialer Leiomyome und fokaler Hyperplasie der glatten Ovarialmuskulatur bei Ratten deckte sich mit ähnlichen Befunden für andere beta₂-adrenerge Agonisten. Es gab keine Hinweise auf eine Karzinogenität bei Mäusen.

Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend weit über den zu erwartenden humantherapeutischen Expositionen lagen.

Nach subkutaner Anwendung bei Kaninchen konnten unerwünschte Wirkungen von Indacaterol in Bezug auf die Trächtigkeit und Embryonal-/Fetalentwicklung erst ab Dosen nachgewiesen werden, die mehr als 500-mal höher waren als jene, die beim Menschen durch tägliche Inhalation von 150 μg erreicht werden (basierend auf der AUC_{0-24 h}).

Obwohl Indacaterol in einer Fertilitätsstudie mit Ratten keinen Einfluss auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit hatte, wurde bei Ratten in einer Studie zur Prüfung der peri- und postnatalen Entwicklung bei einer Exposition, die 14-fach höher war als bei der Behandlung von Menschen mit Indacaterol, eine Abnahme der Zahl trächtiger F1-Nachkommen beobachtet. Indacaterol war bei Ratten oder Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen.

Mometasonfuroat

Alle beobachteten Wirkungen sind typisch für die Wirkstoffklasse der Glukokortikoide und stehen im Zusammenhang mit übermäßigen pharmakologischen Effekten von Glukokortikoiden. In einer Standardbatterie

von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte Mometasonfuroat keine genotoxische Aktivität.

In Studien zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen und Ratten zeigte sich für inhaliertes Mometasonfuroat keine statistisch signifikante Zunahme der Tumorfrequenz.

Wie andere Glukokortikoide wirkt Mometasonfuroat bei Nagetieren und Kaninchen teratogen. Als Effekte wurden Umbilikalhernien bei Ratten, Gaumenspalten bei Mäusen sowie Agenesie der Gallenblase, Umbilikalhernien und Flexion der Vorderläufe bei Kaninchen beobachtet. Außerdem kam es bei Ratten, Kaninchen und Mäusen zu verringerter maternaler Gewichtszunahme, Auswirkungen auf das fetale Wachstum (niedrigeres Körpergewicht und/oder verzögerte Ossifikation des Fetus) und bei Mäusen zu geringeren Überlebensraten der Nachkommen. In Studien zur Reproduktionsfunktion traten nach subkutaner Anwendung von 15 µg/kg Mometasonfuroat längere Tragezeiten und schwierige Geburten mit einer Reduktion der Überlebensraten und des Körpergewichts der Nachkommen auf.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Mometason ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellt (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat

Kapselhülle

Gelatine

Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Drucktasten bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl.

PA/Al/PVC//Al-perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen. Jede Blisterpackung enthält 10 Hartkapseln.

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Einzelpackungen mit 10 × 1 oder 30 × 1 Hartkapsel und 1 Inhalator.

Packungen mit 30 × 1 Hartkapsel, mit 1 Inhalator und 1 Sensor.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 × 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren. Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 × 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Einzelpackungen mit 10 × 1 oder 30 × 1 Hartkapsel und 1 Inhalator.

Packungen mit 30 × 1 Hartkapsel, mit 1 Inhalator und 1 Sensor.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 × 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren. Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 × 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Einzelpackungen mit 10 × 1 oder 30 × 1 Hartkapsel und 1 Inhalator.

Packungen mit 30 × 1 Hartkapsel, mit 1 Inhalator und 1 Sensor.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 × 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren. Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 × 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung aufgebraucht sind.

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Siehe nachfolgende "Anleitung zur Handhabung und Anwendung"

Anleitung zur Handhabung und Anwendung

Bitte lesen Sie die **Anleitung zur Anwendung** vollständig durch, bevor Sie den Aectura Breezhaler anwenden.



Einlegen

1



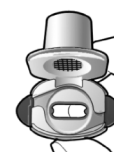
Durchstechen und loslassen

2



Tief inhalieren

3



Kontrolle, ob die Kapsel entleert ist

Kontrolle



Schritt 1a:
Ziehen Sie die Schutzkappe ab.



Schritt 2a:
Durchstechen Sie die Kapsel einmal.
Halten Sie den Inhalator aufrecht. Durchstechen Sie die Kapsel, indem Sie beide Seitentasten gleichzeitig fest drücken.



Schritt 3a:
Atmen Sie vollständig aus.
Blasen Sie nicht in den Inhalator.


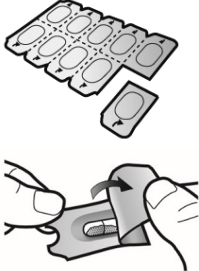










Kontrollieren Sie, ob die Kapsel entleert ist.

Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob noch Pulver in der Kapsel verblieben ist.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

 <p>Schritt 1b: Öffnen Sie den Inhalator.</p>  <p>Schritt 1c: Entnehmen Sie die Kapsel. Trennen Sie eine Blisterzelle von der Blisterpackung ab. Öffnen Sie die Blisterzelle durch Abziehen der Folie und entnehmen Sie die Kapsel. <u>Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie.</u> <u>Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.</u></p>  <p>Schritt 1d: Legen Sie die Kapsel ein. <u>Legen Sie niemals eine Kapsel direkt in das Mundstück.</u></p>  <p>Schritt 1e: Schließen Sie den Inhalator.</p>	<p>Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein Klicken hören. <u>Durchstechen Sie die Kapsel nur einmal.</u></p>  <p>Schritt 2b: Lassen Sie die Seitentasten los.</p>	 <p>Schritt 3b: Inhalieren Sie das Arzneimittel tief. Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen fest darum. <u>Drücken Sie nicht auf die Seitentasten.</u> Atmen Sie rasch und so tief wie Sie können ein. Während der Inhalation werden Sie ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden das Arzneimittel möglicherweise bei der Inhalation schmecken.</p>  <p>Schritt 3c: Halten Sie den Atem an. Halten Sie Ihren Atem bis zu 5 Sekunden an.</p> <p>Schritt 3d: Spülen Sie den Mund aus. Spülen Sie sich nach jeder Dosis den Mund mit Wasser aus und spucken Sie das Wasser aus.</p>	<p>Wenn Pulver in der Kapsel verblieben ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schließen Sie den Inhalator. • Wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3d.  <p>Pulver verblieben</p>  <p>Entleert</p>  <p>Entfernen Sie die entleerte Kapsel. Entsorgen Sie die entleerte Kapsel in den Haushaltsabfall. Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.</p> <p>Wichtige Informationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aectura Breezhaler Kapseln müssen immer in der Blisterpackung aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung entnommen werden. • Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie, um sie aus der Blisterzelle zu entnehmen. • Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken. • Verwenden Sie die Aectura Breezhaler Kapseln nicht mit einem anderen Inhalator. • Verwenden Sie den Aectura Breezhaler Inhalator nicht zusammen mit anderen Arzneimittel-Kapseln. • Stecken Sie die Kapsel niemals in Ihren Mund oder in das Mundstück des Inhalators. • Drücken Sie die Seitentasten nicht öfter als einmal. • Blasen Sie nicht in das Mundstück. • Drücken Sie nicht auf die Seitentasten, während Sie durch das Mundstück inhalieren. • Fassen Sie die Kapseln nicht mit nassen Händen an. • Spülen Sie Ihren Inhalator niemals mit Wasser.
---	--	---	---

Fortsetzung Tabelle

<p>Ihre Aectura Breezhaler Inhalator-Packung enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einen Aectura Breezhaler Inhalator • Eine oder mehrere Blisterpackungen mit jeweils 10 Aectura Breezhaler Kapseln, die zusammen mit dem Inhalator angewendet werden  <p>Inhalator Inhalator-Basisteil Blisterpackung</p>	<p>Häufig gestellte Fragen</p> <p>Warum hat der Inhalator beim Einatmen kein Geräusch gemacht? Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Wenn dies der Fall ist, klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 3a bis 3d.</p> <p>Was soll ich tun, wenn noch Pulver in der Kapsel verblieben ist? Sie haben nicht genug Ihres Arzneimittels erhalten. Schließen Sie den Inhalator und wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3d.</p> <p>Ich habe nach dem Einatmen gehustet – spielt das eine Rolle? Dies kann passieren. Solange die Kapsel leer ist, haben Sie genug von Ihrem Arzneimittel erhalten.</p> <p>Ich habe kleine Stücke der Kapsel auf meiner Zunge gefühlt – spielt das eine Rolle? Das kann passieren. Es ist nicht schädlich. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapsel in kleine Stücke zerbricht, wird erhöht, wenn die Kapsel mehr als einmal durchstochen wird.</p>	<p>Reinigung des Inhalators Wischen Sie das Mundstück innen und außen mit einem sauberen, trockenen, fusselfreien Tuch ab, um Pulverreste zu entfernen. Halten Sie den Inhalator trocken. Spülen Sie Ihren Inhalator niemals mit Wasser.</p> <p>Entsorgung des Inhalators nach Gebrauch Jeder Inhalator sollte nach Anwendung aller Kapseln entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel und Inhalatoren entsorgen können.</p>
---	---	--

Eine ausführliche Anleitung zur Verwendung des Sensors und der App sind der Gebrauchsanleitung zu entnehmen, die in der Sensorpackung enthalten und in der App abrufbar ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
EU/1/20/1439/001-004
EU/1/20/1439/013

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
EU/1/20/1439/005-008
EU/1/20/1439/014

Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
EU/1/20/1439/009-012
EU/1/20/1439/015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

