

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atectura 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 abge-
geben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als
Acetat) und 62,5 µg Mometasonfuroat
(Ph.Eur.).

Atectura 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 abge-
geben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als
Acetat) und 127,5 µg Mometasonfuroat
(Ph.Eur.).

Atectura 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 abge-
geben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als
Acetat) und 260 µg Mometasonfuroat
(Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält etwa 24 mg Lactose
(als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver
zur Inhalation)

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

Transparente Kapsel, die ein weißes Pulver
enthält. 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.

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

Transparente Kapsel, die ein weißes Pulver
enthält. Das Kapselunterteil ist mit dem

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

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

Transparente Kapsel, die ein weißes Pulver
enthält. Das Kapselunterteil ist mit dem
Produktcode „IM150-320“ in Schwarz über
zwei schwarzen Balken bedruckt, das Kap-
seloberteil ist mit dem Produktlogo in
Schwarz zwischen zwei schwarzen Balken
bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atectura Breezhaler ist angezeigt zur Er-
haltungstherapie bei Asthma bei Erwachse-
nen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit
inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen,
kurzwirksamen Beta₂-Agonisten nicht aus-
reichend kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jah- ren

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 regel-
mäßig 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 Ab-
schnitt 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 Dosis-
anpassung 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 Ab-
schnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird die-
selbe Dosierung empfohlen wie bei Erwachse-
nen.

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 ent-
halten ist.

Der Patient ist in die sachgerechte Anwen-
dung des Arzneimittels einzuweisen. Patien-
ten, die keine Verbesserung der Atmung
feststellen, sollten befragt werden, ob sie
das Arzneimittel schlucken, anstatt es zu
inhalierten.

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der
Anwendung aus der Blisterpackung entnom-
men werden.

Der Patient ist anzuweisen, sich nach der
Inhalation den Mund mit Wasser auszuspü-
len, ohne es zu schlucken (siehe Abschnit-
te 4.4 und 6.6).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verschlechterung der Erkrankung

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung
akuter Asthmasymptome einschließlich
akuter Bronchospasmus-Anfälle einzusetzen;
hierfür ist ein kurzwirksamer Bronchodilata-
tor erforderlich. Eine vermehrte Anwendung
von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur
Linderung von Symptomen deutet auf eine
Verschlechterung und abnehmende Krank-
heitskontrolle 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 un-
wirksam empfindet, ist die Behandlung fort-
zusetzen und ärztlicher Rat einzuholen. Der
zunehmende Einsatz von Bedarfsmedikation
(Bronchodilatoren) deutet auf eine Ver-
schlechterung der Grunderkrankung hin und
rechtfertigt eine Neubewertung der Therapie.
Eine plötzliche und fortschreitende Ver-
schlechterung der Asthmasymptome ist
potenziell lebensbedrohlich und der Patient
hat sich dringend einer medizinischen Beur-
teilung zu unterziehen.

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung dieses Arzneimittels
sind unmittelbare Überempfindlichkeitsreak-
tionen (Soforttyp) beobachtet worden. Falls
Anzeichen auftreten, die auf eine allergische
Reaktion hindeuten, insbesondere Angio-
ödem (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 Krampfleiden 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 Atecura 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 Monoaminooxidase-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 kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich 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 Atecura Breezhaler in therapeutischer Dosierung.

Die Inhibition 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 Nebenwir-

kungen 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 laktierenden 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 sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgelistet (Tabelle 1). Die Angaben zur Häufigkeit der Nebenwirkungen 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).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil des Arzneimittels wurde in der Phase-III-Studie bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen untersucht. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen sind bei Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen.

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-Ver-

hältnisses 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.

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 kardiaselektiver 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.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Symptommetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika, ATC-Code: R03AK14

Wirkmechanismus

Dieses Arzneimittel ist eine Kombination aus Indacaterol, einem langwirksamen β_2 -adrenergen Agonisten (LABA), und Mometasonfuroat, einem inhalativen, synthetischen Kortikosteroid (ICS).

Indacaterol

Die pharmakologischen Wirkungen von β_2 -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 β_2 -adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. Im isolierten menschlichen Bronchus zeigt Indacaterol einen schnellen Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer.

Obwohl β_2 -adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und β_1 -adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen β_2 -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 Allergiepatienten 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- α . 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 (FEV_{1i} ; 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 Atecura 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 Atecura Breezhaler 125 μ g/127,5 μ g einmal täglich ($n = 439$) und 125 μ g/260 μ g einmal täglich ($n = 445$) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 μ g einmal täglich ($n = 444$) bzw. 800 μ g täglich (verabreicht als 400 μ g zweimal täglich) ($n = 442$). In einem dritten aktiven Kontrollarm wurden die Teilnehmer mit Salmeterol/Fluticasonpropionat 50 μ g/500 μ g zweimal täglich behandelt ($n = 446$). Alle Teilnehmer mussten seit mindestens 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie symptomatisches Asthma haben (ACQ-7 Score $\geq 1,5$) 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 Atecura Breezhaler 125 μ g/127,5 μ g einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 400 μ g einmal täglich oder von Atecura Breezhaler 125 μ g/260 μ g einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 400 μ g zweimal täglich im Hinblick auf die Trough- FEV_1 in Woche 26.

In Woche 26 waren unter Atecura Breezhaler 125 μ g/127,5 μ g und 125 μ g/260 μ g einmal täglich jeweils statistisch signifikante Verbesserungen bei der Trough- FEV_1 und dem ACQ-7-Score (Asthma Control Questionnaire) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 μ g einmal bzw. zweimal täglich zu verzeichnen (siehe Tabelle 2 auf Seite 5). Die Ergebnisse in Woche 52 deckten sich mit denen aus Woche 26.

Atecura Breezhaler 125 μ g/127,5 μ g und 125 μ g/260 μ g einmal täglich bewirkten beide eine klinisch bedeutsame Reduktion der jährlichen Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 μ g 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

Atecura Breezhaler 125 μ g/260 μ g 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 Atecura Breezhaler 125 μ g/260 μ g einmal täglich mit Salmeterol/Fluticason 50 μ g/500 μ g zweimal täglich im Hinblick auf die Endpunkte Trough- FEV_1 und ACQ-7 nach 26 Wochen sowie jährliche Exazerbationsrate zu vergleichen. Die aggregierte Analyse bescheinigte Atecura Breezhaler eine Verbesserung der Trough- FEV_1 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 Atecura Breezhaler 125 μ g/62,5 μ g einmal täglich ($n = 398$) im Vergleich zu Mometasonfuroat 200 μ g 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 Atecura Breezhaler 125 μ g/62,5 μ g einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 200 μ g einmal täglich im Hinblick auf die Trough- FEV_1 in Woche 12.

Atecura Breezhaler 125 μ g/62,5 μ g einmal täglich zeigte hierbei eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Trough- FEV_1 und des ACQ-7-Scores (Asthma Control Questionnaire) in Woche 12 gegenüber Studienbeginn im Vergleich zu Mometasonfuroat 200 μ g einmal täglich.

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

Kinder und Jugendliche

In der PALLADIUM-Studie, an der auch 106 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren teilnahmen, verbesserte sich die Trough- FEV_1 in Woche 26 um 0,173 Liter (95 %-KI: –0,021; 0,368) unter Atecura Breezhaler 125 μ g/260 μ g einmal täglich im Vergleich zu Mometasonfuroat 800 μ g (= hohe Dosis) bzw. um 0,397 Liter (95 %-KI: 0,195; 0,599) unter Atecura Breezhaler 125 μ g/127,5 μ g einmal täglich im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 μ g 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- FEV_1 am 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.

Lungenfunktion, Symptome und Exazerbationen

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

Endpunkt	Zeitpunkt/ Dauer	Atecura Breezhaler ¹ vs. MF ²		Atecura Breezhaler ¹ vs. SAL/FP ³
		Mittlere Dosis vs. mittlere Dosis	Hohe Dosis vs. hohe Dosis	Hohe Dosis vs. hohe Dosis
Lungenfunktion				
Trough-FEV ₁ ⁴				
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)
Mittlerer expiratorischer Spitzenfluss (PEF) am Morgen*				
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)
Mittlerer expiratorischer Spitzenfluss (PEF) am Abend*				
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				
ACQ-7				
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)
Patienten mit ACQ-Ansprechen (Anteil der Patienten, die den minimalen klinisch relevanten Unterschied [MCID] gegenüber Studienbeginn von ≥ 0,5 beim ACQ-Score erreichten)				
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)
Anteil Tage ohne Bedarfsmedikation*				
Behandlungsunterschied (95 %-KI)	Woche 52	8,6 (4,7; 12,6)	9,6 (5,7; 13,6)	4,3 (0,3; 8,3)
Anteil symptomfreie Tage*				
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**				
Mittelschwere oder schwere Exazerbationen				
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)
Schwere Exazerbationen				
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 Atecura 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 Atecura 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-FEV₁: Mittelwert der zwei FEV₁-Messungen 23 Stunden und 15 Minuten bzw. 23 Stunden und 45 Minuten nach der letzten Abenddosis.
Der primäre Endpunkt (Trough-FEV₁ 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-FEV_1 (primärer Endpunkt)***</i>	
Behandlungsunterschied	182 ml
p-Wert	< 0,001
(95 %-KI)	(148; 217)
<i>Mittlerer expiratorischer Spitzenfluss am Morgen (PEF)</i>	
Behandlungsunterschied	27,2 l/min
(95 %-KI)	(22,1; 32,4)
<i>Expiratorischer Spitzenfluss am Abend (PEF)</i>	
Behandlungsunterschied	26,1 l/min
(95 %-KI)	(21,0; 31,2)
Symptome	
<i>ACQ-7 (wichtigster sekundärer Endpunkt)</i>	
Behandlungsunterschied	-0,218
p-Wert	< 0,001
(95 %-KI)	(-0,293; -0,143)
<i>Anteil der Patienten, die beim ACQ-Score den MCID-Unterschied von $\geq 0,5$ gegenüber Studienbeginn erreichten</i>	
Anteil	75 % vs. 65 %
Odds Ratio	1,69
(95 %-KI)	(1,23; 2,33)
<i>Anteil Tage ohne Bedarfsmedikation</i>	
Behandlungsunterschied	8,1
(95 %-KI)	(4,3; 11,8)
<i>Anteil symptomfreie Tage</i>	
Behandlungsunterschied	2,7
(95 %-KI)	(-1,0; 6,4)
<p>* Aectura Breezhaler: niedrige Dosis = 125/62,5 μg 1 \times tgl.</p> <p>** MF: Mometasonfuroat niedrige Dosis: 200 μg 1 \times tgl. (verabreichte Dosis). Mometasonfuroat 62,5 μg in Aectura Breezhaler ist vergleichbar mit Mometasonfuroat 200 μg 1 \times tgl. (verabreichte Dosis).</p> <p>*** Trough-FEV_1: Mittelwert der zwei FEV_1-Messungen 23 Stunden und 15 Minuten bzw. 23 Stunden und 45 Minuten nach der letzten Abenddosis.</p> <p>1 \times tgl. = einmal täglich, 2 \times tgl. = zweimal täglich</p>	

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 μ g und 480 μ g (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 μ g und 260 μ g, 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 inahierte Dosis wird vorwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden (74 %) und in geringerem Umfang mit dem Urin (8 %).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von oral inahiertem 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 µg/62,5 µg und 125 µg/260 µg bei gesunden Probanden. Ein unterproportionaler Anstieg der systemischen Exposition im Gleichgewichtszustand war bei Asthmapatienten im Dosisbereich von 125 µg/62,5 µg bis 125 µg/260 µg 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

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 β_2 -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 β_2 -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 Standardatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte Mometasonfuroat keine genotoxische Aktivität.

In Studien zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen und Ratten zeigte sich für inahiertes 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.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment (ERA))

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

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

Schellack (Ph. Eur.)
Brillantblau FCF (E 133)
Propylenglycol (E 1520)
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

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

Schellack (Ph. Eur.)
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Ammoniumhydroxid (E 527)

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

Schellack (Ph. Eur.)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniumhydroxid (E 527)

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 \times 1 oder 30 \times 1 Hartkapsel und 1 Inhalator.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 \times 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 \times 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

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

Einzelpackungen mit 10 \times 1 oder 30 \times 1 Hartkapsel und 1 Inhalator.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 \times 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.
Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 \times 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.

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

Einzelpackungen mit 10 \times 1 oder 30 \times 1 Hartkapsel und 1 Inhalator.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 \times 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.
Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 \times 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 "Anleitung zur Handhabung und Anwendung" auf Seite 9

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

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

EU/1/20/1439/005–008

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

EU/1/20/1439/009–012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Mai 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://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

Anleitung zur Handhabung und Anwendung

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



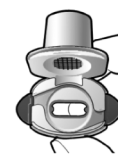
Einlegen



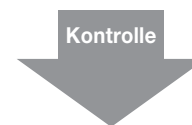
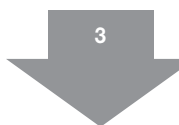
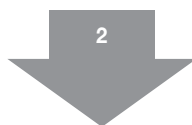
Durchstechen und loslassen



Tief inhalieren



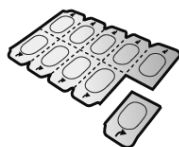
Kontrolle, ob die Kapsel
entleert ist



Schritt 1a:
Ziehen Sie die Schutzkappe ab.



Schritt 1b:
Öffnen Sie den Inhalator.



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.
Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie.
Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.



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

Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein Klicken hören.
Durchstechen Sie die Kapsel nur einmal.



Schritt 2b:
Lassen Sie die Seitentasten los.



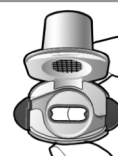
Schritt 3a:
Atmen Sie vollständig aus.
Blasen Sie nicht in den Inhalator.



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.
Drücken Sie nicht auf die Seitentasten.
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.



Schritt 3c:
Halten Sie den Atem an.
Halten Sie Ihren Atem bis zu 5 Sekunden an.
Schritt 3d:
Spülen Sie den Mund aus.
Spülen Sie sich nach jeder Dosis den Mund mit Wasser aus und spucken Sie das Wasser aus.



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

Wenn Pulver in der Kapsel verblieben ist:
• Schließen Sie den Inhalator.
• Wiederholen Sie die Schritte 3a bis 3d.



Pulver verblieben

Entleert



Entfernen Sie die entleerte Kapsel.
Entsorgen Sie die entleerte Kapsel in den Haushaltsabfall.
Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.

Fortsetzung der Tabelle

 <p>Schritt 1d: Legen Sie die Kapsel ein. Legen Sie niemals eine Kapsel direkt in das Mundstück.</p>  <p>Schritt 1e: Schließen Sie den Inhalator.</p>			<p>Wichtige Informationen</p> <ul style="list-style-type: none"> Atecura 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 Atecura Breezhaler Kapseln nicht mit einem anderen Inhalator. Verwenden Sie den Atecura 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.
---	--	--	---

<p>Ihre Atecura Breezhaler Inhalator-Packung enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einen Atecura Breezhaler Inhalator Eine oder mehrere Blisterpackungen mit jeweils 10 Atecura 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 durchstoßen 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>
---	--	--

