

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aetectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation  
Aetectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation  
Aetectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Aetectura 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.).

### Aetectura 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.).

### Aetectura 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 24 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)

### Aetectura 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.

### Aetectura 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.

### Aetectura 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 Kapseloberteil ist mit dem Produktlogo in Schwarz zwischen zwei schwarzen Balken bedruckt.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Aetectura Breezhaler ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen, kurzwirksamen Beta<sub>2</sub>-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 anzusehen, 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 einzuführen. 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 Abschnitte 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Bronchodilatatoren 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 (Bronchodilatatoren) 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 Angioödeme (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.

##### Paradoyer Bronchospasmus

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

##### Kardiovaskuläre Wirkungen von Beta-Agonisten

Wie andere Arzneimittel, die beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten ansprechen, ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, 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 beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten (LABA) oder LABA-haltige Kombinationsarzneimittel wie Aetectura 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

Beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-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 angewandtem 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 beta<sub>2</sub>-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 Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### Kaliumsenkende Behandlung

Bei gleichzeitiger kaliumsenkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beta-Blocker

Beta-Blocker können die Wirkung von beta<sub>2</sub>-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 Aetectura 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 beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln, die langwirksame beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da sie etwaige Nebenwirkungen verstärken könnte (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aetectura 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 fetalem Überleben und Wachstum.

Wie andere Arzneimittel, die beta<sub>2</sub>-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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

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

\* bedeutet Zusammenfassung von bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms):

1 Orale Candidose, Candidose des Oropharynx.

2 Arzneimittelausschlag, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Ausschlag, erythematöser Hauthausschlag, 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, schmerhaftes Schlucken (Odynophagie).

9 Arzneimittelausschlag, Ausschlag, erythematöser Hauthausschlag, 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.

## 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzugeben.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **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 beta<sub>2</sub>-adrenerger Wirkungen in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenergen Agonisten (LABA), und Mometasonfuroat, einem inhalativen, synthetischen Kortikosteroid (ICS).

#### Indacaterol

Die pharmakologischen Wirkungen von beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. Im isolierten menschlichen Bronchus zeigt Indacaterol einen schnellen Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer.

Obwohl Beta<sub>2</sub>-adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und Beta<sub>1</sub>-adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen Beta<sub>2</sub>-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-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 (FEV<sub>1</sub>; forcierter exspiratorisches 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 Aetectura 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 Aetectura 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 Aetectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 400 µg einmal täglich oder von Aetectura Breezhaler 125 µg/260 µg einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 400 µg zweimal täglich im Hinblick auf die Trough-FEV<sub>1</sub> in Woche 26.

In Woche 26 waren unter Aetectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg und 125 µg/260 µg einmal täglich jeweils statistisch signifikante Verbesserungen bei der Trough-FEV<sub>1</sub> und dem ACQ-7-Score (Asthma Control Questionnaire) im Vergleich zu Mometasonfuroat 400 µg einmal bzw. zweimal täglich zu verzeichnen (siehe Tabelle 2). Die Ergebnisse in Woche 52 deckten sich mit denen aus Woche 26.

Aetectura 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).

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

#### *Lungenfunktion, Symptome und Exazerbationen*

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

Endpunkt	Zeitpunkt/ Dauer	Aetectura Breezhaler <sup>1</sup> vs. MF <sup>2</sup>	Aetectura Breezhaler <sup>1</sup> vs. SAL/FP <sup>3</sup>	
		Mittlere Dosis vs. mittlere Dosis	Hohe Dosis vs. hohe Dosis	Hohe Dosis vs. hohe Dosis
<b>Lungenfunktion</b>				
<i>Trough-FEV<sub>1</sub><sup>4</sup></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)
<b>Symptome</b>				
<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 ≥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)

<b>Jährliche Asthma-Exazerbationsrate**</b>				
<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.  
<sup>1</sup> Atecura Breezhaler: mittlere Dosis: 125 µg/127,5 µg 1 × tgl.; hohe Dosis: 125 µg/260 µg 1 × tgl.  
<sup>2</sup> 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.).  
<sup>3</sup> SAL/FP: Salmeterol/Fluticasonpropionat; hohe Dosis: 50 µg/500 µg 2 × tgl. (verabreichte Dosis).  
<sup>4</sup> Trough-FEV<sub>1</sub>: Mittelwert der zwei FEV<sub>1</sub>-Messungen 23 Stunden und 15 Minuten bzw. 23 Stunden und 45 Minuten nach der letzten Abenddosis.  
Der primäre Endpunkt (Trough-FEV<sub>1</sub> 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

### Vorab definierte, aggregierte Analyse

Atecura 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 Atecura Breezhaler 125 µg/260 µg einmal täglich mit Salmeterol/Fluticason 50 µg/500 µg zweimal täglich im Hinblick auf die Endpunkte Trough-FEV<sub>1</sub> und ACQ-7 nach 26 Wochen sowie jährliche Exazerbationsrate zu vergleichen. Die aggregierte Analyse bescheinigte Atecura Breezhaler eine Verbesserung der Trough-FEV<sub>1</sub> 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 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 Atecura Breezhaler 125 µg/62,5 µg einmal täglich gegenüber Mometasonfuroat 200 µg einmal täglich im Hinblick auf die Trough-FEV<sub>1</sub> in Woche 12.

Atecura Breezhaler 125 µg/62,5 µg einmal täglich zeigte hierbei eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Trough-FEV<sub>1</sub> 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 aufgeführt.

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

Endpunkte	Aetectura Breezhaler niedrige Dosis* vs. MF niedrige Dosis**
<b>Lungenfunktion</b>	
<i>Trough-FEV<sub>1</sub> (primärer Endpunkt)***</i>	
Behandlungsunterschied p-Wert (95%-KI)	182 ml < 0,001 (148; 217)
<i>Mittlerer exspiratorischer Spitzenfluss am Morgen (PEF)</i>	
Behandlungsunterschied (95%-KI)	27,2 l/min (22,1; 32,4)
<i>Exspiratorischer Spitzenfluss am Abend (PEF)</i>	
Behandlungsunterschied (95%-KI)	26,1 l/min (21,0; 31,2)
<b>Symptome</b>	
<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)
* Aetectura Breezhaler: niedrige Dosis = 125/62,5 µg 1 × tgl.	
** MF: Mometasonfuroat niedrige Dosis: 200 µg 1 × tgl. (verabreichte Dosis). Mometasonfuroat 62,5 µg in Aetectura Breezhaler ist vergleichbar mit Mometasonfuroat 200 µg 1 × tgl. (verabreichte Dosis).	
*** Trough-FEV <sub>1</sub> : Mittelwert der zwei FEV <sub>1</sub> -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-FEV<sub>1</sub> in Woche 26 um 0,173 Liter (95%-KI: -0,021; 0,368) unter Aetectura 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 Aetectura 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-FEV<sub>1</sub> 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 Aetectura 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 ( $V_z$ ) 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 angewandtem 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 Aetectura 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

Aetectura 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 FEV<sub>1</sub> 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 Gesamtelimation 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<sub>max</sub>- 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 beta<sub>2</sub>-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 ovarieller Leiomyome und fokaler Hyperplasie der glatten Ovarialmuskulatur bei Ratten deckte sich mit ähnlichen Befunden für andere beta<sub>2</sub>-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<sub>0-24 h</sub>).

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 Tumorhäufigkeit.

Wie andere Glukokortikoide wirkt Mometasonfuroat bei Nagetieren und Kaninchen teratogen. Als Effekte wurden Umbilikalthernien bei Ratten, Gaumenspalten bei Mäusen sowie Agenesie der Gallenblase, Umbilikalthernien und Flexion der Vorderläufe bei Kaninchen beobachtet. Außerdem kam es bei Ratten, Kaninchen und Mäusen zu verringelter 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

##### Aetectura 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)

##### Aetectura 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 x H<sub>2</sub>O (E 172)

Ammoniumhydroxid (E 527)

##### Aetectura 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.

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

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

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

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

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

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

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

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

### Aetectura Breezhaler 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

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

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 x 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**

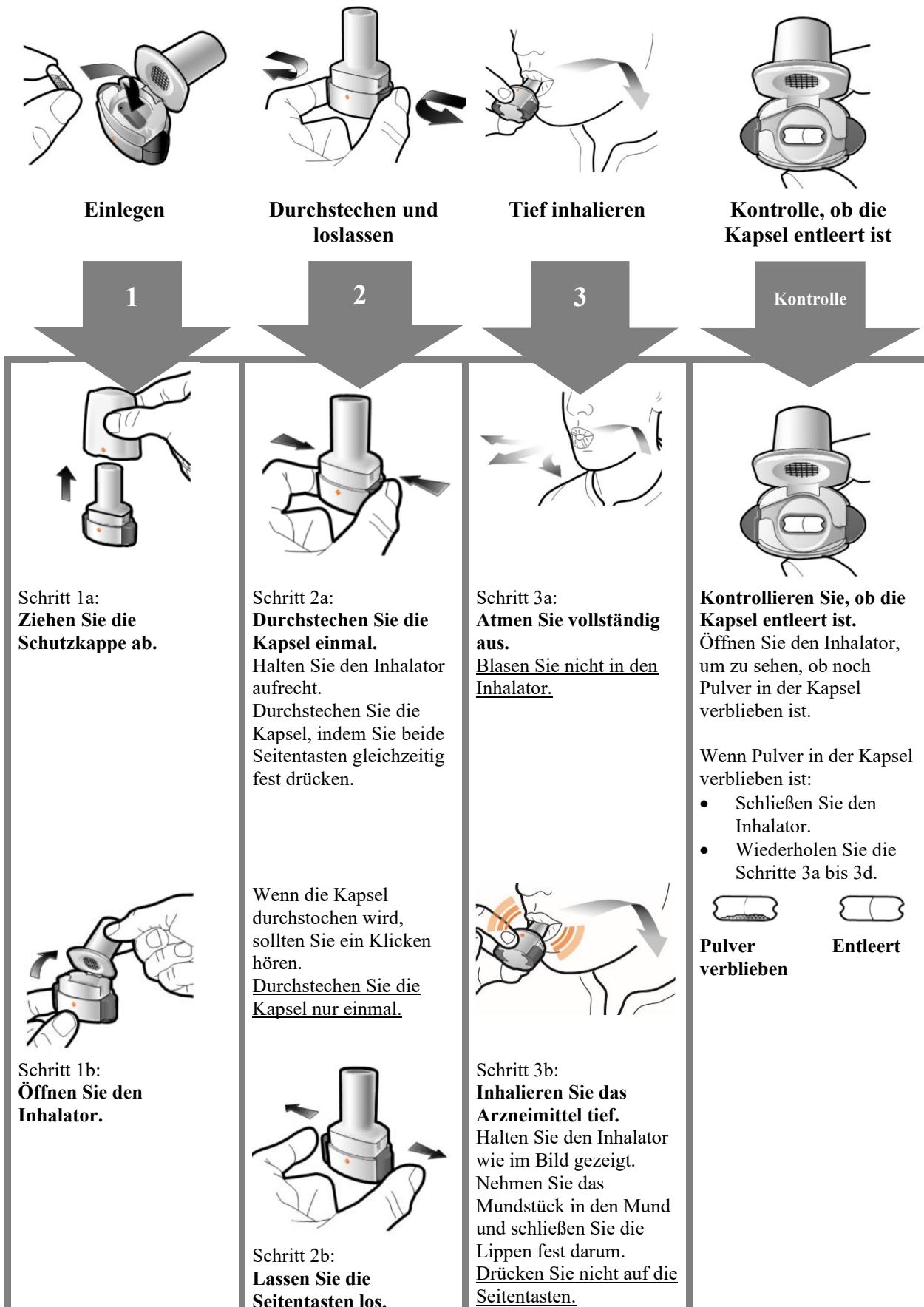
Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Der Inhalator der Packung ist zu entsorgen, nachdem alle Kapseln in der Packung aufgebraucht sind.

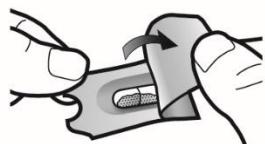
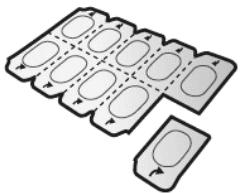
Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

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

## Anleitung zur Handhabung und Anwendung

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





**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.

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.

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



Schritt 1d:  
**Legen Sie die Kapsel ein.**  
Legen Sie niemals eine Kapsel direkt in das Mundstück.

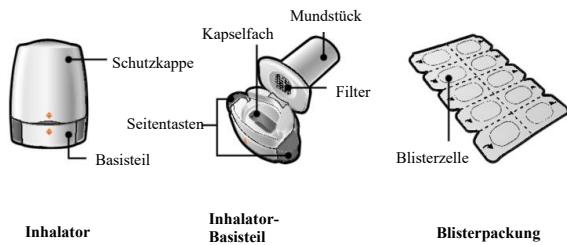


Schritt 1e:  
**Schließen Sie den Inhalator.**

#### Wichtige Informationen

- 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.

- Ihre Aetectura Breezhaler Inhalator-Packung enthält:
- Einen Aetectura Breezhaler Inhalator
  - Eine oder mehrere Blisterpackungen mit jeweils 10 Aetectura Breezhaler Kapseln, die zusammen mit dem Inhalator angewendet werden



### Häufig gestellte Fragen

**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.

**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.

**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.

**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.

### 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.

### 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.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

EU/1/20/1439/001-004

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

EU/1/20/1439/005-008

Aetectura 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**

10/2025

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

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig