

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
Aectura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Elke capsule bevat 150 microgram indacaterol (als acetaat) en 80 microgram mometasonfuroaat.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 125 microgram indacaterol (als acetaat) en 62,5 microgram mometasonfuroaat.

Aectura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Elke capsule bevat 150 microgram indacaterol (als acetaat) en 160 microgram mometasonfuroaat.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 125 microgram indacaterol (als acetaat) en 127,5 microgram mometasonfuroaat.

Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Elke capsule bevat 150 microgram indacaterol (als acetaat) en 320 microgram mometasonfuroaat.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 125 microgram indacaterol (als acetaat) en 260 microgram mometasonfuroaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat ongeveer 25 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule (inhalatiepoeder).

Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Doorzichtige (niet-gekleurde) capsules die een wit poeder bevatten, met de productcode "IM150-80" in het blauw gedrukt boven één blauwe balk op het onderste deel van de capsule en met het productlogo in het blauw gedrukt en omringd door twee blauwe balken op het bovenste deel van de capsule.

Aectura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Doorzichtige (niet-gekleurde) capsules die een wit poeder bevatten, met de productcode "IM150-160" in het grijs gedrukt op het onderste deel van de capsule en met het productlogo in het grijs gedrukt op het bovenste deel van de capsule.

Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Doorzichtige (niet-gekleurde) capsules die een wit poeder bevatten, met de productcode "IM150-320"

in het zwart gedrukt boven twee zwarte balken op het onderste deel van de capsule en met het productlogo in het zwart gedrukt en omringd door twee zwarte balken op het bovenste deel van de capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aectura Breezhaler is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder, die niet voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en geïnhaleerde kortwerkende bèta₂-agonisten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering is één capsule die eenmaal daags geïnhaleerd moet worden.

Patiënten moeten de sterkte krijgen die de juiste dosering van mometasonfuroaat bevat voor de ernst van hun ziekte en moeten regelmatig door een zorgverlener worden beoordeeld.

De maximale aanbevolen dosis is 125 microgram/260 microgram eenmaal daags.

De behandeling moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend. Het kan op ieder moment van de dag worden toegediend. Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze zo snel mogelijk worden geïnhaleerd. De patiënten moeten worden geïnstrueerd dat ze niet meer dan één dosis per dag mogen inhaleren.

Speciale populaties

Ouderen

Er is bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, daarom mag het alleen bij deze patiënten worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder is gelijk aan de dosering bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alleen voor inhalatie. De capsules mogen niet worden ingeslikt.

De capsules mogen alleen worden toegediend met de inhalator die wordt geleverd (zie rubriek 6.6) bij elk nieuw medisch voorschrift.

De patiënten moeten instructies krijgen over hoe ze het geneesmiddel correct moeten toedienen. Patiënten die geen verbetering van de ademhaling ervaren, moet gevraagd worden of ze het

geneesmiddel inslikken in plaats van inhaleren.

De capsules mogen pas vlak vóór het gebruik uit de blisterverpakking worden verwijderd.

Na de inhalatie moeten patiënten hun mond spoelen met water zonder het in te slikken (zie rubriek 4.4 en 6.6).

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen, waaronder acute episoden van bronchospasme, waarvoor een kortwerkende bronchodilatator noodzakelijk is. Toenemend gebruik van kortwerkende bronchodilatoren ter verlichting van symptomen duidt erop dat de ziekte minder onder controle is en dat patiënten door een arts moeten worden beoordeeld.

Patiënten mogen de behandeling niet stopzetten zonder toezicht van een arts, aangezien symptomen terug kunnen keren na stopzetting.

Het wordt aanbevolen de behandeling met dit geneesmiddel niet abrupt te stoppen. Als patiënten de behandeling niet effectief vinden, moeten ze de behandeling voortzetten, maar moeten ze medische hulp inroepen. Toenemend gebruik van kortwerkende bronchodilatoren ('relievers') duidt op een verslechtering van de onderliggende aandoening en rechtvaardigt een herevaluatie van de therapie. Plotselinge en progressieve verslechtering van de astmasymptomen is mogelijk levensbedreigend en de patiënt heeft dringend medische zorg nodig.

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na toediening van dit geneesmiddel. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties optreden, in het bijzonder angio-oedeem (inclusief moeilijkheden met ademen of slikken, opzwellen van de tong, de lippen en het gezicht), urticaria of huiduitslag, dan moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Paradoxe bronchospasmen

Net als bij andere inhalatietherapie, kan toediening van dit geneesmiddel leiden tot paradoxale bronchospasmen, die levensbedreigend kunnen zijn. Als dit gebeurt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten van bèta-agonisten

Net als andere geneesmiddelen die bèta₂-adrenerge agonisten bevatten, kan dit geneesmiddel een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in de polsslag, verhoging van de bloeddruk en/of meer symptomen. Als dergelijke effecten optreden, kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten.

Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire hartziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie), convulsieve aandoeningen of thyreotoxicose, en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta₂-adrenerge

agonisten.

Patiënten met instabiele ischemische hartziekte, een voorgeschiedenis van myocardinfarct in de voorgaande 12 maanden, linkerventrikelfalen volgens *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III/IV, aritmie, hypertensie die niet onder controle was, cerebrovasculaire ziekte of een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom en patiënten behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, werden uitgesloten van studies binnen het klinisch ontwikkelingsprogramma voor indacaterol/mometasonfuroaat. Daarom worden de veiligheidsuitkomsten bij deze patiëntengroepen beschouwd als niet bekend.

Hoewel is gemeld dat bèta₂-adrenerge agonisten electrocardiografische (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf, verlenging van het QT-interval en ST-segmentdepressie, is niet bekend wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is.

Langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten (LABA) of LABA-bevattende combinatieproducten zoals Atecura Breezhaler moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede verlenging van het QT-interval of die worden behandeld met geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden.

Hypokaliëmie met bèta-agonisten

Bèta₂-adrenerge agonisten kunnen een significante hypokaliëmie teweegbrengen bij sommige patiënten, wat ongewenste cardiovasculaire effecten kan veroorzaken. De daling van de serumkaliumspiegel is meestal van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige astma kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling met medicatie die de gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Klinisch relevante hypokaliëmie is niet waargenomen in klinische studies met indacaterol/mometasonfuroaat bij de aanbevolen therapeutische dosis.

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta₂-adrenerge agonisten en corticosteroïden kan een stijging van de plasmaglucosespiegel veroorzaken. Na het starten van de behandeling, moet de plasmaglucosespiegel vaker worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes.

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of ongecontroleerde diabetes mellitus type 2.

Preventie van orofaryngeale infecties

Om het risico op orofaryngeale candida-infectie te verminderen, moeten patiënten geadviseerd worden om hun mond te spoelen of te gorgelen met water zonder dit in te slikken of hun tanden te poetsen na het inhaleren van de voorgeschreven dosis.

Systemische effecten van corticosteroïden

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden kunnen voorkomen, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. De kans dat deze effecten optreden is veel kleiner dan met orale corticosteroïden en de effecten kunnen variëren per patiënt en tussen verschillende corticosteroidpreparaten.

Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid, cataract (staar), glaucoom en, in meer zeldzame gevallen, een reeks psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Het is daarom belangrijk dat de dosis van het inhalatiecorticosteroid

geleidelijk wordt aangepast tot de laagste dosis waarbij effectieve controle van astma wordt behouden.

Gezichtsstoornissen kunnen gemeld worden bij systemisch en topisch (inclusief intranasaal, geïnhaald en intraoculair) gebruik van corticosteroiden. Er moet overwogen worden om patiënten met symptomen zoals wazig zien of andere gezichtsstoornissen door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken van gezichtsstoornissen, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centraal sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met indacaterol/mometasonfuroaat. Informatie over mogelijke interacties is gebaseerd op mogelijke interacties van de afzonderlijke monotherapiebestanddelen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen

Net als andere geneesmiddelen die een bèta₂-adrenerge agonist bevatten, moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met monoamine-oxidaseremmers, tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, aangezien een eventueel effect van deze middelen op het QT-interval kan worden versterkt. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kunnen het risico op ventriculaire aritmie verhogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Hypokaliëmische behandeling

Gelijktijdige hypokaliëmische behandeling met methylxanthinederivaten, steroiden of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijke hypokaliëmische effect van bèta₂-adrenerge agonisten versterken (zie rubriek 4.4).

Bèta-adrenerge blokkers

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van bèta₂-adrenerge agonisten verzwakken of tegengaan. Daarom dient dit geneesmiddel niet samen met bèta-adrenerge blokkers te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

Interactie met remmers van CYP3A4 en P-glycoproteïne

Remming van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp) heeft geen impact op de veiligheid van therapeutische doses Aectura Breezhaler.

Remming van CYP3A4 en P-gp, die de belangrijkste bijdrage leveren aan de klaring van indacaterol, of remming van CYP3A4, die de belangrijkste bijdrage levert aan de klaring van mometasonfuroaat, geeft maximaal een verdubbeling van de systemische blootstelling aan indacaterol of mometasonfuroaat.

Vanwege de zeer lage plasmaconcentratie die na het inhaleren van de dosis wordt bereikt, zijn klinisch significante interacties met mometasonfuroaat onwaarschijnlijk. Er bestaat echter een mogelijkheid op verhoogde systemische blootstelling aan mometasonfuroaat in geval van gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Andere langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met andere geneesmiddelen die langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten bevatten, is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen aangezien het bijwerkingen kan versterken (zie rubriek 4.8 en 4.9).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens voorhanden over het gebruik van Aectura Breezhaler of de afzonderlijke bestanddelen ervan (indacaterol en mometasonfuroaat) bij zwangere vrouwen om te kunnen bepalen of er een risico bestaat.

Indacaterol was niet teratogeen bij ratten en konijnen na subcutane toediening (zie rubriek 5.3). Bij dieronderzoek naar reproductietoxiciteit bij drachtige muizen, ratten en konijnen, veroorzaakte mometasonfuroaat een verhoogd aantal foetale misvormingen en een verlaagde foetale overleving en groei.

Net als andere geneesmiddelen die bèta₂-adrenerge agonisten bevatten, kan indacaterol de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder.

Dit geneesmiddel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is geen informatie voorhanden over de aanwezigheid van indacaterol of mometasonfuroaat in moedermelk bij de mens, over de effecten op een zuigeling die borstvoeding krijgt of over de effecten op de melkproductie. Andere inhalatiecorticosteroïden die vergelijkbaar zijn met mometasonfuroaat worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Indacaterol (en de metabolieten daarvan) en mometasonfuroaat zijn aangetroffen in de melk van zogende ratten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies en andere gegevens bij dieren wezen niet op zorg over de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aectura Breezhaler heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen gedurende 52 weken waren astma (exacerbatie) (26,9%),

nasofaryngitis (12,9%), bovenste luchtweginfectie (5,9%) en hoofdpijn (5,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen (tabel 1). De frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op de PALLADIUM-studie. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op basis van frequentie, met de meest voorkomende eerst. Binnen elke frequentie-categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie-categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie-categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Bovenste luchtweginfectie	Vaak
	Candidiasis* ¹	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid* ²	Vaak
	Angio-oedeem* ³	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie* ⁴	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn* ⁵	Vaak
Oogaandoeningen	Wazig zien	Soms
	Cataract* ⁶	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie* ⁷	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma (exacerbatie)	Zeer vaak
	Orofaryngeale pijn* ⁸	Vaak
	Dysfonie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (rash)* ⁹	Soms
	Pruritus* ¹⁰	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Musculoskeletale pijn* ¹¹	Vaak
	Spierspasmen	Soms
<p>* Geeft groepering van voorkeurstermen (PT's) aan: 1 Orale candidiasis, orofaryngeale candidiasis. 2 Geneesmiddeleneruptie, geneesmiddelenovergevoeligheid, overgevoeligheid, rash, rash erythemateus, rash pruritus, urticaria. 3 Allergisch oedeem, angio-oedeem, periorbitale zwelling, zwelling van ooglid. 4 Bloedglucose verhoogd, hyperglykemie. 5 Hoofdpijn, spanningshoofdpijn. 6 Cataract, corticaal cataract. 7 Hartfrequentie verhoogd, tachycardie, sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie. 8 Orale pijn, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, keelirritatie, odynofagie. 9 Geneesmiddeleneruptie, rash, rash erythemateus, rash pruritus. 10 Anale pruritus, oog pruritus, neus pruritus, pruritus, genitale pruritus. 11 Rugpijn, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, musculoskeletale pijn van borst.</p>		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In gevallen van vermoedelijke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden

genomen en symptomatische behandeling worden gestart.

Een overdosering zal waarschijnlijk klachten, symptomen of bijwerkingen veroorzaken die verband houden met de farmacologische werking van de individuele bestanddelen (bijv. tachycardie, tremor, palpitaties, hoofdpijn, nausea, braken, zich suf voelen, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie, onderdrukking van de werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras).

Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan voor de behandeling van bèta₂-adrenerge effecten worden overwogen, maar dit mag alleen onder supervisie van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden, aangezien het gebruik van bèta₂-adrenerge blokkers bronchospasme kan opwekken. In ernstige gevallen moeten patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenerge middelen in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen, ATC-code: R03AK14

Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel is een combinatie van indacaterol, een langwerkende bèta₂-adrenerge agonist (LABA), en mometasonfuroaat, een synthetisch inhalatiecorticosteroid (ICS).

Indacaterol

De farmacologische effecten van bèta₂-adrenoceptoragonisten, waaronder indacaterol, zijn ten minste voor een deel toe te schrijven aan verhoogde spiegels van cyclisch 3',5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch AMP), die relaxatie van bronchiale gladde spieren veroorzaken.

Bij inhalatie werkt indacaterol lokaal in de longen als een bronchodilatator. Indacaterol is een partiële agonist op de humane bèta₂-adrenerge receptor met nanomolaire potentie. In een geïsoleerde humane bronchus heeft indacaterol een snel intredende werking en een langdurige werking.

Hoewel bèta₂-adrenerge receptoren de voornaamste adrenerge receptoren zijn in bronchiaal glad spierweefsel en bèta₁-receptoren de voornaamste receptoren in het menselijke hart, zijn er ook bèta₂-adrenerge receptoren in het menselijke hart, die 10-50% van de totale adrenerge receptoren uitmaken.

Mometasonfuroaat

Mometasonfuroaat is een synthetisch corticosteroid met hoge affiniteit voor glucocorticoidreceptoren en met lokale anti-inflammatoire eigenschappen. *In vitro* remt mometasonfuroaat de afgifte van leukotriënen door leukocyten van allergische patiënten. In celkweken vertoonde mometasonfuroaat een hoge potentie in het remmen van de synthese en afgifte van IL-1, IL-5, IL-6 en TNF-alfa. Het is tevens een krachtige remmer van de productie van leukotriënen en van de productie van de Th2-cytokinen IL-4 en IL-5 door humane CD4⁺-T-cellen.

Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamische responsprofiel van dit geneesmiddel kenmerkt zich door een snel, binnen 5 minuten na toediening, intredende werking en een aanhoudend effect gedurende het doseerinterval van 24 uur, zoals aangetoond door verbeteringen in de dalwaarden van het geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV₁) ten opzichte van middelen waarmee vergeleken werd 24 uur na toediening.

Er werd geen tachyfylixie ten aanzien van de longfunctievoordelen van dit geneesmiddel waargenomen in de tijd.

QTc-interval

Het effect van dit geneesmiddel op het QTc-interval is niet onderzocht in een grondige QT (TQT)-studie. Van mometasonfuroaat is niet bekend dat het QTc-verlengende eigenschappen heeft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studies (PALLADIUM en QUARTZ) van verschillende duur werd de veiligheid en werkzaamheid van Atecura Breezhaler onderzocht bij volwassen en adolescentie patiënten met persisterend astma.

De PALLADIUM-studie was een 52 weken durend hoofdstudie naar Atecura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram eenmaal daags (N=439) en 125 microgram/260 microgram eenmaal daags (N=445) in vergelijking met respectievelijk mometasonfuroaat 400 microgram eenmaal daags (N=444) en 800 microgram per dag (gegeven als 400 microgram tweemaal daags) (N=442). Een derde arm met werkzame controle omvatte proefpersonen behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/500 microgram tweemaal daags (N=446). Alle proefpersonen moesten astmasymptomen hebben (astmacontrole-vragenlijst [ACQ-7]-score $\geq 1,5$) en een onderhoudstherapie voor astma gebruiken met een synthetisch inhalatiecorticosteroid (ICS), met of zonder LABA, gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inclusie in de studie. Bij de screening had 31% van de patiënten een exacerbatie doorgemaakt in het voorgaande jaar. Bij inclusie in de studie waren de vaakst gemelde astmamedicaties een medium dosis ICS (20%), een hoge dosis ICS (7%) of een lage dosis ICS in combinatie met een LABA (69%).

Het primaire doel van de studie was het aantonen van superioriteit van ofwel Atecura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram eenmaal daags ten opzichte van mometasonfuroaat 400 microgram eenmaal daags ofwel Atecura Breezhaler 125 microgram/260 microgram eenmaal daags ten opzichte van mometasonfuroaat 400 microgram tweemaal daags in termen van dal-FEV₁ in week 26.

In week 26 liet zowel Atecura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram als 125 microgram/260 microgram eenmaal daags statistisch significante verbeteringen zien in dal-FEV₁ en score voor de Astmacontrole-vragenlijst (ACQ-7) in vergelijking met respectievelijk mometasonfuroaat 400 microgram eenmaal of tweemaal daags (zie tabel 2). De bevindingen in week 52 waren consistent met week 26.

Zowel Atecura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram als 125 microgram/260 microgram eenmaal daags lieten een klinisch betekenisvolle vermindering van het jaarlijks aantal matige of ernstige exacerbaties (secundair eindpunt) zien in vergelijking met mometasonfuroaat 400 microgram eenmaal en tweemaal daags (zie tabel 2).

De resultaten voor de klinisch meest relevante eindpunten zijn uiteengezet in tabel 2.

Tabel 2 Resultaten van primaire en secundaire eindpunten in PALLADIUM studie in week 26 en 52

Eindpunt	Tijdpunt/Duur	Aectura Breezhaler ¹ t.o.v. MF ²		Aectura Breezhaler ¹ t.o.v. SAL/FP ³
		Medium dosis t.o.v. medium dosis	Hoge dosis t.o.v. hoge dosis	Hoge dosis t.o.v. hoge dosis
Longfunctie				
<i>Dal-FEV₁⁴</i>				
Behandelingsverschil P-waarde (95%-BI)	Week 26 (primair eindpunt)	211 ml <0,001 (167, 255)	132 ml <0,001 (88, 176)	36 ml 0,101 (-7, 80)
	Week 52	209 ml <0,001 (163, 255)	136 ml <0,001 (90, 183)	48 ml 0,040 (2, 94)
<i>Gemiddelde expiratoire piekstroom (PEF), ochtend*</i>				
Behandelingsverschil (95%-BI)	Week 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>Gemiddelde expiratoire piekstroom (PEF), avond*</i>				
Behandelingsverschil (95%-BI)	Week 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)
Symptomen				
<i>ACQ-7</i>				
Behandelingsverschil P-waarde (95%-BI)	Week 26 (belangrijk secundair eindpunt)	-0,248 <0,001 (-0,334; -0,162)	-0,171 <0,001 (-0,257; -0,086)	-0,054 0,214 (-0,140; 0,031)
	Week 52	-0,266 (-0,354; -0,177)	-0,141 (-0,229; -0,053)	0,010 (-0,078; 0,098)
<i>ACQ-responders (percentage patiënten dat minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID) t.o.v. baseline bereikt, met ACQ ≥0,5)</i>				
Percentage	Week 26	76% t.o.v. 67%	76% t.o.v. 72%	76% t.o.v. 76%
Odds ratio (95%-BI)	Week 26	1,73 (1,26; 2,37)	1,31 (0,95; 1,81)	1,06 (0,76; 1,46)
Percentage	Week 52	82% t.o.v. 69%	78% t.o.v. 74%	78% t.o.v. 77%
Odds ratio (95%-BI)	Week 52	2,24 (1,58; 3,17)	1,34 (0,96; 1,87)	1,05 (0,75; 1,49)
<i>Percentage dagen zonder noodmedicatie*</i>				
Behandelingsverschil (95%-BI)	Week 52	8,6 (4,7; 12,6)	9,6 (5,7; 13,6)	4,3 (0,3; 8,3)
<i>Percentage dagen zonder symptomen*</i>				
Behandelingsverschil (95%-BI)	Week 52	9,1 (4,6; 13,6)	5,8 (1,3; 10,2)	3,4 (-1,1; 7,9)

Aantal astma-exacerbaties berekend op jaarbasis**				
<i>Matige of ernstige exacerbaties</i>				
AR	Week 52	0,27 t.o.v. 0,56	0,25 t.o.v. 0,39	0,25 t.o.v. 0,27
RR (95%-BI)	Week 52	0,47 (0,35; 0,64)	0,65 (0,48; 0,89)	0,93 (0,67; 1,29)
<i>Ernstige exacerbaties</i>				
AR	Week 52	0,13 t.o.v. 0,29	0,13 t.o.v. 0,18	0,13 t.o.v. 0,14
RR (95%-BI)	Week 52	0,46 (0,31; 0,67)	0,71 (0,47; 1,08)	0,89 (0,58; 1,37)
*	Gemiddelde waarde voor de behandelingsduur			
**	RR <1,00 in het voordeel van indacaterol/mometasonfuroaat.			
1	Aectura Breezhaler, medium dosis: 125 microgram/127,5 microgram 1dd; hoge dosis: 125 microgram/260 microgram 1dd			
2	MF: mometasonfuroaat, medium dosis 400 microgram 1dd; hoge dosis: 400 microgram 2dd (volumedoses). Mometasonfuroaat 127,5 microgram 1dd en 260 microgram 1dd in Aectura Breezhaler zijn vergelijkbaar met mometasonfuroaat 400 microgram 1dd en 800 microgram per dag (toegediend als 400 microgram 2dd).			
3	SAL/FP: salmeterol/fluticasonpropionaat, hoge dosis: 50 microgram/500 microgram 2dd (volumedosis).			
4	Dal-FEV ₁ : het gemiddelde van de twee FEV ₁ -waarden gemeten op 23 uur 15 min en 23 uur 45 min na de avonddosis.			
Primair eindpunt (dal-FEV ₁ in week 26) en belangrijk secundair eindpunt (ACQ-7-score in week 26) maakten deel uit van de bevestigende teststrategie en werden dus gecontroleerd op multipliciteit. Alle andere eindpunten maakten geen deel uit van de bevestigende teststrategie.				
RR = rate ratio (percentageverhouding), AR = annualised rate (aantal berekend op jaarbasis)				
1dd = eenmaal daags, 2dd = tweemaal daags				

Vooraf gespecificeerde, gepoolde analyse

Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram eenmaal daags werd ook onderzocht als een actief middel waarmee vergeleken werd in een andere fase III-studie (IRIDIUM) met proefpersonen, die in het voorgaande jaar een astma-exacerbatie hadden doorgemaakt waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren. Een vooraf gespecificeerde, gepoolde analyse van de IRIDIUM- en PALLADIUM-studies werd uitgevoerd om Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram eenmaal daags te vergelijken met salmeterol/fluticason 50 microgram/500 microgram tweemaal daags voor de eindpunten dal-FEV₁ en ACQ-7 in week 26 en het jaarlijks aantal exacerbaties. De gepoolde analyse toonde aan dat Aectura Breezhaler de dal-FEV₁ verbeterde met 43 ml (95%-BI: 17, 69) en de ACQ-7-score met -0,091 (95%-BI: -0,153, -0,030) in week 26 en dat het jaarlijks aantal matige of ernstige astma-exacerbaties verminderde met 22% (RR: 0,78; 95%-BI: 0,66, 0,93) en van ernstige exacerbaties met 26% (RR: 0,74; 95%-BI: 0,61, 0,91) ten opzichte van salmeterol/fluticason.

De QUARTZ-studie was een 12 weken durende studie naar Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram eenmaal daags (N=398) in vergelijking met mometasonfuroaat 200 microgram eenmaal daags (N=404). Alle proefpersonen moesten symptomen hebben en een onderhoudstherapie voor astma volgen met een lage dosis ICS (met of zonder LABA) gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan de inclusie in de studie. Bij inclusie in de studie waren de vaakst gemelde astmamedicaties een lage dosis ICS (43%) en LABA/lage dosis ICS (56%). Het primaire eindpunt van de studie was het aantonen van superioriteit van Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram eenmaal daags ten opzichte van mometasonfuroaat 200 microgram eenmaal daags in termen van dal-FEV₁ in week 12.

Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram eenmaal daags liet een statistisch significante verbetering zien in baseline dal-FEV₁ in week 12 en score voor de Astmacontrole-vragenlijst (ACQ-7) vergeleken met mometasonfuroaat 200 microgram eenmaal daags.

De resultaten voor de klinisch meest relevante eindpunten zijn uiteengezet in tabel 3.

Tabel 3 Resultaten van primaire en secundaire eindpunten in de QUARTZ-studie in week 12

Eindpunten	Aectura Breezhaler, lage dosis* t.o.v. MF, lage dosis**
Longfunctie	
<i>Dal-FEV₁ (primair eindpunt)***</i>	
Behandelingsverschil P-waarde (95% BI)	182 ml <0,001 (148, 217)
<i>Gemiddelde expiratoire piekstroom (PEF), ochtend</i>	
Behandelingsverschil (95% BI)	27,2 l/min (22,1, 32,4)
<i>Expiratoire piekstroom (PEF), avond</i>	
Behandelingsverschil (95% BI)	26,1 l/min (21,0, 31,2)
Symptomen	
<i>ACQ-7 (belangrijk secundair eindpunt)</i>	
Behandelingsverschil P-waarde (95% BI)	-0,218 <0,001 (-0,293, -0,143)
<i>Percentage patiënten dat MCID t.o.v. baseline bereikt, met ACQ \geq 0,5</i>	
Percentage Odds ratio (95% BI)	75% t.o.v. 65% 1,69 (1,23, 2,33)
<i>Percentage dagen zonder noodmedicatie</i>	
Behandelingsverschil (95% BI)	8,1 (4,3, 11,8)
<i>Percentage dagen zonder symptomen</i>	
Behandelingsverschil (95% BI)	2,7 (-1,0, 6,4)
* Aectura Breezhaler, lage dosis: 125/62,5 microgram 1dd.	
** MF: mometasonfuroaat, lage dosis: 200 microgram 1dd (volumedosis). Mometasonfuroaat 62,5 microgram in Aectura Breezhaler 1dd is vergelijkbaar met mometasonfuroaat 200 microgram 1dd (volumedosis).	
*** Dal-FEV ₁ : het gemiddelde van de twee FEV ₁ -waarden gemeten op 23 uur 15 min en 23 uur 45 min na de avonddosis.	
1dd = eenmaal daags, 2dd = tweemaal daags	

Pediatrische patiënten

In de PALLADIUM-studie, waarin 106 adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud) werden geïncludeerd, waren de verbeteringen in dal-FEV₁ in week 26 0,173 liter (95%-BI: -0,021, 0,368) voor Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram eenmaal daags t.o.v. mometasonfuroaat 800 microgram (d.w.z. hoge doses) en 0,397 liter (95%-BI: 0,195, 0,599) voor Aectura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram eenmaal daags t.o.v. mometasonfuroaat 400 microgram eenmaal daags (d.w.z. medium doses).

In de QUARTZ-studie, waarin 63 adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud) werden geïncludeerd, bedroeg het *Least Square Means*-behandelingsverschil voor dal-FEV₁ op dag 85 (week 12) 0,251 liter (95%-BI: 0,130, 0,371).

Voor de adolescente subgroepen waren de verbeteringen in longfunctie, symptomen en exacerbatieverminderingen consistent met de totale populatie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant

om de resultaten in te dienen van onderzoek met Aectura Breezhaler in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inhalatie van Aectura Breezhaler was de mediane tijd tot het bereiken van piekplasmaconcentraties van indacaterol en mometasonfuroaat respectievelijk ongeveer 15 minuten en 1 uur.

Gebaseerd op de *in vitro* prestatiegegevens wordt verwacht dat de dosis van elk monotherapiebestanddeel dat in de long wordt afgegeven vergelijkbaar is voor de indacaterol/mometasonfuroaat combinatie en de monotherapieproducten. De "steady state" plasmablootstelling aan indacaterol en mometasonfuroaat na inhalatie van de combinatie was vergelijkbaar met de systemische blootstelling na inhalatie van indacaterolmaleaat of mometasonfuroaat als monotherapieproducten.

Na inhalatie van de combinatie werd de absolute biologische beschikbaarheid geschat op ongeveer 45% voor indacaterol en minder dan 10% voor mometasonfuroaat.

Indacaterol

De concentraties van indacaterol namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening. "Steady state" werd bereikt binnen 12 tot 14 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van indacaterol, d.w.z. AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur, op dag 14 ten opzichte van dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,8 voor eenmaaldaags geïnhaleerde doses tussen 60 en 480 microgram (afgeleverde dosis). Systemische blootstelling is het resultaat van een combinatie van pulmonale en gastro-intestinale absorptie; ongeveer 75% van de systemische blootstelling was het resultaat van pulmonale absorptie en ongeveer 25% van gastro-intestinale absorptie.

Mometasonfuroaat

De concentraties van mometasonfuroaat namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening via de Breezhaler-inhalator. "Steady state" werd bereikt na 12 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van mometasonfuroaat, d.w.z. AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur, op dag 14 ten opzichte van dag 1, was in het bereik van 1,61 tot 1,71 voor eenmaaldaags geïnhaleerde doses tussen 62,5 en 260 microgram als onderdeel van de indacaterol/mometasonfuroaat-combinatie.

Na orale toediening van mometasonfuroaat werd de absolute orale systemische biologische beschikbaarheid van mometasonfuroaat geschat als zeer laag (<2%).

Distributie

Indacaterol

Na intraveneuze infusie was het distributievolume (V_z) van indacaterol 2.361 tot 2.557 liter, hetgeen duidt op een uitgebreide distributie. De *in vitro* humane serum- en plasma-eiwitbindingen waren respectievelijk 94,1 tot 95,3% en 95,1 tot 96,2%.

Mometasonfuroaat

Na intraveneuze bolustoediening is het V_d 332 liter. De *in-vitro*-eiwitbinding van mometasonfuroaat is hoog, 98% tot 99% in een concentratiebereik van 5 tot 500 ng/ml.

Biotransformatie

Indacaterol

Na orale toediening van radioactief gelabeld indacaterol in een ADME- (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) studie bij de mens, was onveranderd indacaterol het belangrijkste bestanddeel in serum en nam dit ongeveer een derde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur

voor zijn rekening. De meest prominente metaboliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente metabolieten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metabolieten waren een diastereomeer van het gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

In-vitro-studies gaven aan dat UGT1A1 de enige UGT-isovorm was die indacaterol metaboliseerde tot de fenol-O-glucuronide. De oxidatieve metabolieten werden gevonden in incubaties met recombinant CYP1A1, CYP2D6 en CYP3A4. Vastgesteld is dat CYP3A4 het voornaamste iso-enzym is dat verantwoordelijk is voor de hydroxylering van indacaterol. *In-vitro*-studies wezen verder uit dat indacaterol een substraat met lage affiniteit is voor de effluxpomp P-gp.

In vitro levert de UGT1A1-isoform een belangrijke bijdrage aan de metabole klaring van indacaterol. In een klinische studie bij populaties met verschillende UGT1A1-genotypen is echter aangetoond dat systemische blootstelling aan indacaterol niet significant wordt beïnvloed door het UGT1A1-genotype.

Mometasonfuroaat

Het gedeelte van een geïnhaleerde mometasonfuroaatdosis dat wordt ingeslikt en geabsorbeerd in het maag-darmkanaal, ondergaat een uitgebreid metabolisme tot meerdere metabolieten. In plasma zijn geen belangrijke metabolieten detecteerbaar. In humane levermicrosomen wordt mometasonfuroaat gemetaboliseerd door CYP3A4.

Eliminatie

Indacaterol

In klinische studies waarbij ook urine werd verzameld, was de hoeveelheid indacaterol die onveranderd via de urine werd uitgescheiden in het algemeen minder dan 2% van de dosis. De renale klaring van indacaterol was gemiddeld tussen 0,46 en 1,20 liter/uur. Het is duidelijk dat de renale klaring een geringe rol speelt (ongeveer 2 tot 6% van de systemische klaring) in de eliminatie van systemisch beschikbare indacaterol, in vergelijking met de serumklaring van indacaterol van 18,8 tot 23,3 liter/uur.

In een ADME-studie bij de mens waarin indacaterol oraal werd toegediend, was excretie via de fecale route dominant ten opzichte van de urinaire route. Indacaterol werd in humane feces voornamelijk uitgescheiden als onveranderde oorspronkelijke stof (54% van de dosis) en in mindere mate als gehydroxyleerde indacaterolmetabolieten (23% van de dosis). De massabalans was volledig, waarbij $\geq 90\%$ van de dosis werd teruggevonden in de excreta.

De serumconcentraties van indacaterol namen af op multifasische wijze met een gemiddelde terminale halfwaardetijd variërend van 45,5 tot 126 uur. De effectieve halfwaardetijd, berekend uit de accumulatie van indacaterol na herhaalde toediening, varieerde van 40 tot 52 uur, hetgeen consistent is met de waargenomen tijd tot "steady state" van ongeveer 12-14 dagen.

Mometasonfuroaat

Na intraveneuze bolustoediening heeft mometasonfuroaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ongeveer 4,5 uur. Een radioactief gelabeld, oraal geïnhaleerde dosis wordt voornamelijk uitgescheiden in de feces (74%) en, in mindere mate, in de urine (8%).

Interacties

Gelijktijdige toediening van oraal geïnhaleerd indacaterol en mometasonfuroaat onder "steady state" omstandigheden had geen invloed op de farmacokinetiek van beide werkzame stoffen.

Lineariteit/non-lineariteit

De systemische blootstelling aan mometasonfuroaat steeg dosisproportioneel na enkelvoudige en meervoudige doses Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram en

125 microgram/260 microgram bij gezonde proefpersonen. Een minder dan proportionele stijging in systemische blootstelling bij "steady state" werd waargenomen bij patiënten met astma over het dosisbereik van 125 microgram/62,5 microgram tot 125 microgram/260 microgram. Er vonden geen beoordelingen van de dosisproportionaliteit plaats voor indacaterol aangezien slechts één dosis werd gebruikt binnen alle dosissterktes.

Pediatrische patiënten

Aectura Breezhaler kan bij adolescente patiënten (van 12 jaar en ouder) worden gebruikt in dezelfde dosering als bij volwassenen.

Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van astmapatiënten na inhalatie van indacaterol/mometasonfuroaat gaf aan dat leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, rookgedrag, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij baseline en baseline- FEV_1 geen significant effect hadden op de systemische blootstelling aan indacaterol en mometasonfuroaat.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Vanwege de zeer lage bijdrage van de urinaire route aan de totale eliminatie van indacaterol en mometasonfuroaat uit het lichaam, zijn de effecten van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Het effect van indacaterol/mometasonfuroaat is niet onderzocht bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis. Wel zijn er studies uitgevoerd met de monotherapiebestanddelen (zie rubriek 4.2).

Indacaterol

Patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis hadden geen relevante veranderingen in C_{max} of AUC van indacaterol, noch verschilde de eiwitbinding tussen personen met een lichte of matige leverfunctiestoornis en hun gezonde controles. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Mometasonfuroaat

Een studie naar de toediening van een enkelvoudige geïnhaleerde dosis van 400 microgram mometasonfuroaat via een droogpoederinhalator aan proefpersonen met een lichte (n=4), matige (n=4) en ernstige (n=4) leverfunctiestoornis gaf als resultaat dat maar 1 of 2 proefpersonen in elke groep detecteerbare piekplasmaconcentraties van mometasonfuroaat hadden (variërend van 50 tot 105 pcg/ml). De waargenomen piekplasmaconcentraties lijken toe te nemen met de ernst van de leverfunctiestoornis; er waren echter maar weinig detecteerbare concentraties (de onderste bepalingsgrens van de test bedroeg 50 pcg/ml).

Andere speciale populaties

Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) voor beide werkzame stoffen tussen Japanse en Kaukasische proefpersonen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar van andere etnische groepen of rassen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De niet-klinische beoordelingen van elke monotherapie en van het combinatieproduct zijn hieronder uiteengezet.

Combinatie van indacaterol en mometasonfuroaat

De bevindingen tijdens de 13 weken durende inhalatietoxiciteitsstudies waren voornamelijk toe te schrijven aan het bestanddeel mometasonfuroaat en waren typische farmacologische effecten van

glucocorticoïden. Een verhoogde hartfrequentie geassocieerd aan indacaterol was duidelijk bij honden na toediening van indacaterol/mometasonfuroaat of indacaterol alleen.

Indacaterol

Effecten op het cardiovasculaire systeem die toe te schrijven zijn aan de bèta₂-agonistische eigenschappen van indacaterol omvatten tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies bij honden. Lichte irritatie van de neusholte en larynx werd gezien bij knaagdieren.

Genotoxiciteitsstudies lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien.

Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durende studie bij de rat en een zes maanden durende studie bij transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat kwamen overeen met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta₂-adrenerge agonisten. Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit gezien bij de muis.

Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die beduidend hoger waren dan de verwachte blootstelling bij de mens.

Na subcutane toediening in een studie bij konijnen konden bijwerkingen van indacaterol met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale ontwikkeling slechts worden aangetoond bij doses die 500 maal hoger waren dan die bereikt worden na dagelijkse inhalatie van 150 microgram bij de mens (op basis van AUC_{0-24 uur}).

Hoewel indacaterol geen invloed had op de reproductie in het algemeen in een fertiliteitsstudie bij de rat, werd een afname in het aantal zwangere F1-nakomelingen waargenomen in de studie naar peri- en postnatale ontwikkeling bij de rat, bij een blootstelling die 14 maal hoger was dan bij mensen behandeld met indacaterol. Indacaterol was niet embryotoxisch of teratogeen bij ratten of konijnen.

Mometasonfuroaat

Alle waargenomen effecten zijn kenmerkend voor de klasse van de glucocorticoïden en zijn gerelateerd aan overmatige farmacologische effecten van glucocorticoïden.

Mometasonfuroaat liet geen genotoxische activiteit in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen zien.

In carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten vertoonde geïnhaleerd mometasonfuroaat geen statistisch significante toename van de incidentie van tumoren.

Net als andere glucocorticoïden is mometasonfuroaat teratogeen bij knaagdieren en konijnen. Waargenomen effecten waren navelbreuk bij ratten, gespleten verhemelte bij muizen en agenesie van de galblaas, navelbreuk en gebogen voorpootjes bij konijnen. Er was tevens sprake van een minder sterke toename van het maternale lichaamsgewicht, effecten op de foetale groei (lager foetaal lichaamsgewicht en/of vertraagde ossificatie) bij ratten, konijnen en muizen, en verminderde overleving van de jongen bij muizen. In studies naar de voortplantingsfunctie zorgde subcutaan mometasonfuroaat bij 15 microgram/kg voor een langere dracht en waren er complicaties bij het werpen, met een vermindering in overleving en lichaamsgewicht van de jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat

Omhulsel van de capsule

Gelatine

Drukinkt

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De behuizing en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylonitril-butadien-styreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/Alu/PVC – Alu geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis. Elke blisterverpakking bevat 10 harde capsules.

Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Enkelvoudige verpakking met 10 x 1 of 30 x 1 harde capsules, samen met 1 inhalator.
Multiverpakking met 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) harde capsules en 3 inhalatoren.
Multiverpakking met 150 (15 verpakkingen met 10 x 1) harde capsules en 15 inhalatoren.

Aectura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Enkelvoudige verpakking met 10 x 1 of 30 x 1 harde capsules, samen met 1 inhalator.
Multiverpakking met 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) harde capsules en 3 inhalatoren.
Multiverpakking met 150 (15 verpakkingen met 10 x 1) harde capsules en 15 inhalatoren.

Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

Enkelvoudige verpakking met 10 x 1 of 30 x 1 harde capsules, samen met 1 inhalator.
Multiverpakking met 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) harde capsules en 3 inhalatoren.
Multiverpakking met 150 (15 verpakkingen met 10 x 1) harde capsules en 15 inhalatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt. De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik

Lees de volledige **Instructies voor gebruik** voordat u de Aectura Breezhaler gebruikt.



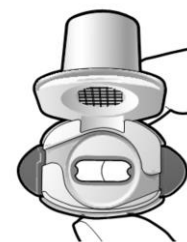
Plaats



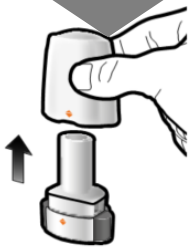
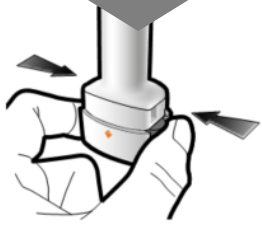

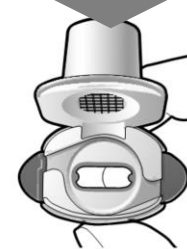
Prik door en laat los



Inhaleer diep

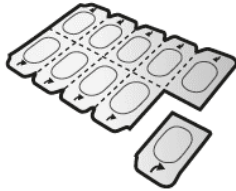


Controleer of de capsule leeg is

1	2	3	Controleer
			
<p>Stap 1a: Verwijder het beschermkapje</p>	<p>Stap 2a: Prik de capsule één keer door Houd de inhalator rechtop. Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken.</p>	<p>Stap 3a: Adem volledig uit <u>Blaas niet in de inhalator.</u></p>	<p>Controleer of de capsule leeg is Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule.</p> <p>Als er poeder is achtergebleven in de capsule:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sluit de inhalator.• Herhaal de stappen 3a tot 3d.



Stap 1b:
Open de inhalator

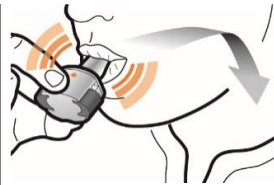


Stap 1c:
Verwijder de capsule
Scheur een van de blisters van de blisterverpakking af.
Trek de blister open en haal de capsule eruit.
Druk de capsule niet door de folie van de blister heen.
Slik de capsule niet in.

U moet een geluid horen wanneer de capsule wordt doorgeprikt.
Prik de capsule slechts één keer door.



Stap 2b:
Laat de knoppen aan de zijkanten los



Stap 3b:
Inhaleer het geneesmiddel diep
Houd de inhalator vast zoals op het plaatje.
Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig omheen.
Druk niet op de knoppen aan de zijkant.

Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.



Stap 3c:
Houd uw adem in
Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.

Stap 3d:
Spoel uw mond
Spoel na elke dosis uw mond met water en spuug het uit.



Achtergebleven poeder **Leeg**



Verwijder de lege capsule
Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.
Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op.



Stap 1d:
Stop een capsule in de inhalator
Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.



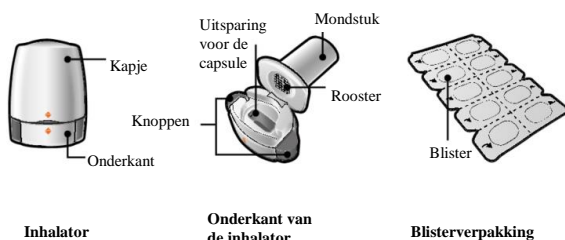
Stap 1e:
Sluit de inhalator

Belangrijke informatie

- Aectura Breezhaler capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.
- Druk de capsule niet door de folie van de blister heen om deze uit de blister te halen.
- Slik de capsule niet in.
- Gebruik de Aectura Breezhaler capsules niet met een andere inhalator.
- Gebruik de Aectura Breezhaler inhalator niet om een ander geneesmiddel in te nemen.
- Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator.
- Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in.
- Blaas niet in het mondstuk.
- Druk niet op de knoppen aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk.
- Raak de capsules niet aan met natte handen.
- Was uw inhalator nooit met water.

Uw Aectura Breezhaler Inhalator-verpakking bevat:

- Eén Aectura Breezhaler-inhalator
- Een of meer blisterverpakkingen, elk met 10 Aectura Breezhaler-capsules voor gebruik in de inhalator



Inhalator

Onderkant van de inhalator

Blisterverpakking

Veel gestelde vragen

Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?

De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel opnieuw door de stappen 3a tot 3d te herhalen.

Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule?

U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3d.

Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit?

Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen.

Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong – maakt dit uit?

Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrossen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.

Schoonmaken van de inhalator

Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.

Weggoien van de inhalator na gebruik

Elke inhalator dient te worden weggegooid zodra alle capsules zijn gebruikt. Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggoien die niet meer nodig zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aectura Breezhaler 125 microgram/62,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

EU/1/20/1439/001-004

Aectura Breezhaler 125 microgram/127,5 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

EU/1/20/1439/005-008

Aectura Breezhaler 125 microgram/260 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

EU/1/20/1439/009-012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

30 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07 januari 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.