

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/62,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej
Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/127,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej
Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/260 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/62,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu) i 80 µg mometazonu furoinianu.

Każda dawka dostarczona (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 125 µg indakaterolu (w postaci octanu) i 62,5 µg mometazonu furoinianu.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/127,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu) i 160 µg mometazonu furoinianu.

Każda dawka dostarczona (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 125 µg indakaterolu (w postaci octanu) i 127,5 µg mometazonu furoinianu.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/260 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu) i 320 µg mometazonu furoinianu.

Każda dawka dostarczona (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 125 µg indakaterolu (w postaci octanu) i 260 µg mometazonu furoinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera około 25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji).

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/62,5 mikrograma proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przezroczyste (bezbarwne) kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „IM150-80” wydrukowanym w kolorze niebieskim powyżej jednej niebieskiej kreski na korpusie kapsułki i z logo produktu wydrukowanym w kolorze niebieskim i otoczonym dwiema niebieskimi kreskami na wieczku.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/127,5 mikrograma proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przezroczyste (bezbarwne) kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „IM150-160” wydrukowanym w kolorze szarym na korpusie kapsułki i z logo produktu wydrukowanym w kolorze szarym na wieczku.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/260mikrogramów proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przezroczyste (bezbarwne) kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „IM150-320”

wydrukowanym w kolorze czarnym powyżej dwóch czarnych kresek na korpusie kapsułki i z logo produktu wydrukowanym w kolorze czarnym i otoczonym dwiema czarnymi kreskami na wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ateectura Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta₂-mimetyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę.

Pacjentom należy podawać produkt leczniczy zawierający dawkę furoinianu mometazonu odpowiednią do nasilenia ich choroby, a fachowy personel medyczny powinien regularnie oceniać stan pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka to 125 µg/260 µg raz na dobę.

Produkt leczniczy należy podawać o tej samej porze każdego dnia. Można go podawać niezależnie od pory dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jedną dawkę na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego produkt leczniczy należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u pacjentów w wieku 12 lat i starszych jest takie samo, jak dawkowanie u osób dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora (patrz punkt 6.6) dołączonego do każdego nowego opakowania przepisane przez lekarza.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt leczniczy. Pacjentów,

u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego, należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

Kapsułki można wyjąć z blistra dopiero tuż przed ich użyciem.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną wodą bez jej połykania (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Informacja dla pacjentów korzystających z czujnika do produktu leczniczego Atectura Breezhaler
Opakowanie może zawierać czujnik elektroniczny, który należy umieścić na podstawie inhalatora.

Czujnik do produktu leczniczego Atectura Breezhaler jest przeznaczony do użytku wyłącznie przez osoby dorosłe.

Czujnik produktu leczniczego Atectura Breezhaler nie powinien być używany przez młodzież, ponieważ aplikacja nie posiada funkcji weryfikacji zgody pacjenta ani konta opiekuna.

Czujnik i aplikacja nie są konieczne do podania produktu leczniczego pacjentowi. Czujnik i aplikacja nie kontrolują ani nie zakłócają podawania produktu leczniczego za pomocą inhalatora.

Lekarz prowadzący może omówić z pacjentem zasadność korzystania z czujnika i aplikacji.

Szczegółowa instrukcja użycia czujnika i aplikacji, patrz instrukcja użycia dołączona do opakowania z czujnikiem i do aplikacji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nasilenie choroby

Produktu leczniczego nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy, w tym ostrych epizodów skurczu oskrzeli, w przypadku których konieczne jest stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Zwiększenie stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu łagodzenia objawów wskazuje na pogorszenie kontroli choroby i wymaga oceny przez lekarza.

Pacjenci nie powinni przerywać leczenia produktem leczniczym bez nadzoru lekarza, ponieważ objawy choroby mogą powrócić po przerwaniu leczenia.

Zaleca się, by leczenie tym produktem leczniczym nie było nagle przerywane. Jeśli pacjenci stwierdzą, że leczenie jest nieskuteczne, powinni je kontynuować i konieczne zgłosić się po pomoc medyczną. Zwiększone zużycie doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę terapii. Nagłe, postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy stanowi potencjalne zagrożenie życia i wymaga pilnej oceny medycznej stanu pacjenta.

Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu tego produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć alternatywne leczenie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, podanie tego produktu leczniczego może powodować paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie życia. Jeżeli do tego dojdzie, należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć alternatywną terapię.

Wpływ beta-mimetyków na układ sercowo-naczyniowy

Podobnie, jak inne produkty lecznicze zawierające agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, produkt ten może mieć klinicznie znamienne wpływy na układ sercowo-naczyniowy u niektórych pacjentów, co wyraża się zwiększeniem tętna serca, ciśnienia tętniczego krwi i (lub) innymi objawami. Jeżeli wystąpią takie objawy, może być konieczne przerwanie leczenia.

Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienności serca, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), chorobami przebiegającymi z drgawkami lub tyreotoksykozą oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych.

Z udziału w badaniach klinicznych w ramach programu badawczego indakaterolu/furoinianu mometazonu wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienności serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, niewydolnością lewej komory klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA), zaburzeniami rytmu serca, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą naczyń mózgowych lub zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie oraz pacjentów leczonych produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępek QTc. Dlatego wyniki bezpieczeństwa stosowania w tych populacjach pacjentów uznaje się za nieznanne.

Zgłaszano, że agonisci receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Z tego względu długo działający agonisci receptora beta₂-adrenergicznego (ang. long-acting beta₂-adrenergic agonists, LABA) lub produkty złożone zawierające LABA, takie jak Atecura Breezhaler powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na odstępek QT.

Hipokaliemia podczas stosowania agonistów receptorów beta-adrenergicznych

Agonisci receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować istotną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może potencjalnie wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie wymaga suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią astmy, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię, co może zwiększać podatność na wystąpienie zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem indakaterolu/mometazonu furoinianu w zalecanej dawce terapeutycznej nie zaobserwowano istotnej klinicznie hipokaliemii.

Hiperglikemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych i kortykosteroidów może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia, u pacjentów z cukrzycą należy jeszcze uważnie kontrolować stężenie glukozy w osoczu.

Nie badano stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II.

Zapobieganie infekcjom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła należy zalecić pacjentom płukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia lub mycie zębów, po inhalacji przepisanej dawki.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza podczas przyjmowania dużych dawek przez dłuższy czas. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż w przypadku przyjmowania kortykosteroidów doustnych oraz może być różne u różnych pacjentów i w zależności od preparatu zawierającego kortykosteroid.

Możliwe działania ogólnoustrojowe mogą obejmować zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i – rzadziej - szereg objawów psychicznych lub dotyczących zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (zwłaszcza u dzieci). Dlatego ważne jest, by dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą dawką pozwalającą utrzymać skuteczną kontrolę objawów astmy.

Pacjenci mogą zgłaszać zaburzenia widzenia po ogólnoustrojowym i miejscowym (w tym donosowym, wziewnym i wewnątrzgałkowym) zastosowaniu kortykosteroidów. Należy rozważyć skierowanie do okulisty pacjentów zgłaszających się z takimi objawami, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia w celu oceny możliwych przyczyn zaburzeń widzenia, mogących obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR), które były zgłaszane po zastosowaniu kortykosteroidów ogólnoustrojowych i miejscowych.

Należy zachować ostrożność podając ten produkt leczniczy pacjentom z gruźlicą płuc i pacjentom z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z indakaterolem/ mometazonu furoinianem. Informacje o możliwych interakcjach opierają się na danych o potencjalnych interakcjach każdej z dwóch substancji czynnych stosowanych w monoterapii.

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QTc

Ten produkt leczniczy, tak jak inne produkty lecznicze zawierające agonistę receptorów beta₂-adrenergicznych, należy ostrożnie podawać pacjentom leczonym inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, ponieważ ich wpływ na odstęp QT może się nasilić. Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT mogą zwiększać ryzyko arytmii komorowej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie powodujące hipokaliemię

Jednoczesne przyjmowanie leków powodujących hipokaliemię, tj. pochodnych metyloksantyn, steroidów lub leków moczopędnych nieoszczędzającymi potasu, może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub znosić działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, chyba że występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.

Interakcje z inhibitorami CYP3A4 i glikoproteiny P

Hamowanie działania CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp) nie ma wpływu na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Aectura Breezhaler w dawkach terapeutycznych.

Hamowanie kluczowych czynników biorących udział w klirensie indakaterolu (CYP3A4 i P-gp) lub klirensie furoinianu mometazonu (CYP3A4) powoduje maksymalnie dwukrotne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na indakaterol lub furoinian mometazonu.

Z powodu bardzo małych stężeń w osoczu osiągniętych po podaniu wziewnym wystąpienie istotnych klinicznie interakcji z furoinianem mometazonu jest mało prawdopodobne. Jednak istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na furoinian mometazonu podczas jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, nelfinawir, rytonawir, kobicystat).

Inni długo działający agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych

Jednoczesne podawanie tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi zawierającymi długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych nie było badane i nie jest zalecane, ponieważ może nasilać działania niepożądane (patrz punkty 4.8 i 4.9).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Aectura Breezhaler i jego poszczególnych substancji czynnych (indakaterolu i mometazonu furoinianu) u kobiet w ciąży są niewystarczające, aby określić, czy istnieje ryzyko.

Indakaterol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików po podaniu podskórnym (patrz punkt 5.3). W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję u ciężarnych myszy, szczurów i królików, mometazonu furoinianu powodował częstsze wady wrodzone płodów oraz zmniejszoną przeżywalność i wzrost płodów.

Podobnie jak inne produkty lecznicze zawierające agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, indakaterol może hamować czynność porodową z powodu działania rozkurczającego na mięśnie gładkie macicy.

Ten produkt leczniczy można stosować w czasie ciąży tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące obecności indakaterolu lub mometazonu furoinianu w ludzkim mleku, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wpływu na laktację nie są dostępne. Inne wziewne kortykosteroidy podobne do mometazonu furoinianu przenikają do mleka ludzkiego. Indakaterol (w tym jego metabolity) i mometazonu furoinian wykryto w mleku szczurów podczas laktacji.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw dotyczących wpływu leku na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w okresie 52 tygodni były astma (zaostrenie) (26,9%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (12,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,9%) oraz ból głowy (5,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane leku (ADR) są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Tabela 1). Częstość występowania działań niepożądanych pochodzi z badania PALLADIUM. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	Kandydoza* ¹	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość* ²	Często
	Obrzęk naczynioruchowy* ³	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia* ⁴	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* ⁵	Często
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Niezbyt często
	Zaćma* ⁶	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia* ⁷	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma (zaostrzenie)	Bardzo często
	Ból jamy ustnej i gardła* ⁸	Często
	Dysfonia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka* ⁹	Niezbyt często
	Świąd* ¹⁰	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy* ¹¹	Często
	Skurcze mięśni	Niezbyt często
<p>* Wskazuje na grupy preferowanych terminów (PT): 1 Kandydoza jamy ustnej, kandydoza części ustnej gardła. 2 Osutka polekowa, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, pokrzywka. 3 Obrzęk alergiczny, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk powiek. 4 Zwiększone stężenie glukozy we krwi, hiperglikemia. 5 Ból głowy, napięciowy ból głowy. 6 Zaćma, zaćma korowa. 7 Zwiększenie częstości akcji serca, tachykardia, tachykardia zatokowa, tachykardia nadkomorowa. 8 Ból jamy ustnej, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła, odynofagia. 9 Osutka polekowa, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem. 10 Świąd odbytu, świąd oczu, świąd nosa, świąd, świąd narządów płciowych. 11 Ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej.</p>		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i leczenie objawowe w przypadku podejrzenia przedawkowania.

Przedawkowanie najprawdopodobniej wywoła objawy podmiotowe, przedmiotowe lub działania niepożądane związane z aktywnością farmakologiczną poszczególnych składników (np. tachykardia, drżenia, kołatania serca, ból głowy, nudności, wymioty, senność, arytmie komorowe, kwasica metaboliczna, hipokaliemia, hiperglikemia, zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza).

W celu leczenia działań beta₂-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem bardzo dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta₂-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznych, kod ATC: R03AK14

Mechanizm działania

Produkt leczniczy jest skojarzeniem indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta₂-adrenergicznego (LABA) i mometazonu furoinianu, czyli wziewnego syntetycznego kortykosteroidu (ang. inhaled synthetic corticosteroid, ICS).

Indakaterol

Farmakologiczne działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynika ze zwiększonego stężenia cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cykliczny AMP), co powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli.

Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta₂-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym oskrzeli ludzkim indakaterol wykazuje szybki początek działania i długi okres działania.

Chociaż receptory beta₂-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta₁-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta₂-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych.

Mometazonu furoinian

Mometazonu furoinian jest syntetycznym kortykosteroidem o wysokim powinowactwie do receptorów dla glikokortykosteroidów i miejscowych właściwościach przeciwzapalnych. W warunkach *in vitro* mometazonu furoinian hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią.

W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał silne działanie hamujące syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest także silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i wytwarzania Th2 cytokin IL-4 i IL-5 w ludzkich limfocytach T CD4+.

Działanie farmakodynamiczne

Profil odpowiedzi farmakodynamicznej tego produktu leczniczego charakteryzuje się szybkim początkiem działania w ciągu 5 minut po podaniu i utrzymuje się przez 24-godzinny odstęp między kolejnymi dawkami, co potwierdzono w poprawie najmniejszej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) w porównaniu z produktem porównawczym w ciągu

24 godzin po podaniu.

Nie zaobserwowano utraty wrażliwości na ten produkt leczniczy związanej z poprawą czynności płuc w miarę upływu czasu.

Odstęp QTc

Wpływ tego produktu leczniczego na odstęp QTc nie był oceniany w dokładnym badaniu wpływu na odstęp QT (TQT).

Nie są znane właściwości mometazonu furoinianu wydłużające odstęp QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (PALLADIUM i QUARTZ) o różnym czasie trwania oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Ateectura Breezhaler u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą.

Badanie PALLADIUM było 52-tygodniowym badaniem rejestracyjnym, w którym oceniano stosowanie produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/127,5 µg raz na dobę (N=439) i 125 µg/260 µg raz na dobę (N=445) w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce odpowiednio 400 µg raz na dobę (N=444) i 800 µg raz na dobę (podawane po 400 µg dwa razy na dobę) (N=442). Trzecia grupa z aktywną kontrolą obejmowała pacjentów leczonych salmeterolem/flutykazonu propionianem w dawce 50 µg/500 µg dwa razy na dobę (N=446). Wymagano, aby wszyscy pacjenci mieli objawową astmę (wynik ACQ-7 $\geq 1,5$) i stosowali leczenie podtrzymujące astmy wziewnym syntetycznym kortykosteroidem (ICS) z lub bez LABA przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. W fazie przesiewowej, u 31% pacjentów występowało zaostrzenie choroby w wywiadzie w poprzednim roku. W chwili włączenia do badania najczęściej zgłaszanym lekiem stosowanym w leczeniu astmy był ICS w średniej dawce (20%), ICS w dużej dawce (7%) oraz małe dawki ICS w skojarzeniu z LABA (69%).

Głównym celem badania było wykazanie wyższości produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/127,5 µg raz na dobę w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 400 µg raz na dobę lub produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/260 µg raz na dobę w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 400 µg dwa razy na dobę pod względem najmniejszej wartości FEV₁ w tygodniu 26.

W tygodniu 26., produkt leczniczy Ateectura Breezhaler w dawce zarówno 125 µg/127,5 µg, jak i 125 µg/260 µg podawanej raz na dobę wykazywał statystycznie istotną poprawę najmniejszej wartości FEV₁ i wyniku kwestionariusza Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 400 µg odpowiednio raz lub dwa razy na dobę (patrz Tabela 2). Wyniki uzyskane w 52. tygodniu były zgodne z wynikami z tygodnia 26.

Produkt leczniczy Ateectura Breezhaler zarówno w dawce 125 µg/127,5 µg, jak i 125 µg/260 µg podawany raz na dobę wykazywał klinicznie znaczące zmniejszenie rocznej częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń choroby (drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 400 µg podawanym raz lub dwa razy na dobę (patrz Tabela 2).

Wyniki najbardziej znaczących klinicznie punktów końcowych opisano w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu PALLADIUM w 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	Punkt czasowy/ czas trwania	Ateectura Breezhaler ¹ w porównaniu z MF ²		Ateectura Breezhaler ¹ w porównaniu z SAL/FP ³
		Średnia dawka w porównaniu ze średnią dawką	Duża dawka w porównaniu z dużą dawką	Duża dawka w porównaniu z dużą dawką
Czynność płuc				
<i>Najmniejsza wartość FEV₁⁴</i>				
Różnica pomiędzy leczonymi grupami Wartość p (95% CI)	Tydzień 26 (pierwszorzędowy punkt końcowy)	211 ml <0,001 (167; 255)	132 ml <0,001 (88; 176)	36 ml 0,101 (-7; 80)
	Tydzień 52	209 ml <0,001 (163; 255)	136 ml <0,001 (90; 183)	48 ml 0,040 (2; 94)
<i>Średni poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF)*</i>				
Różnica pomiędzy leczonymi grupami (95% CI)	Tydzień 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>Średni wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF)*</i>				
Różnica pomiędzy leczonymi grupami (95% CI)	Tydzień 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)
Objawy				
<i>ACQ-7</i>				
Różnica pomiędzy leczonymi grupami Wartość p (95% CI)	Tydzień 26 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy)	-0,248 <0,001 (-0,334; -0,162)	-0,171 <0,001 (-0,257; -0,086)	-0,054 0,214 (-0,140; 0,031)
	Tydzień 52	-0,266 (-0,354; -0,177)	-0,141 (-0,229; -0,053)	0,010 (-0,078; 0,098)
<i>Pacjenci z odpowiedzią wg ACQ (odsetek pacjentów osiągających minimalną klinicznie znaczącą różnicę (MCID) względem wartości początkowej, ACQ ≥ 0,5)</i>				
Odsetek	Tydzień 26	76% w porównaniu z 67%	76% w porównaniu z 72%	76% w porównaniu z 76%
Iloraz szans (95% CI)	Tydzień 26	1,73 (1,26; 2,37)	1,31 (0,95; 1,81)	1,06 (0,76; 1,46)
Odsetek	Tydzień 52	82% w porównaniu z 69%	78% w porównaniu z 74%	78% w porównaniu z 77%
Iloraz szans (95% CI)	Tydzień 52	2,24 (1,58; 3,17)	1,34 (0,96; 1,87)	1,05 (0,75; 1,49)
<i>Odsetek dni bez stosowania leków doraźnych*</i>				
Różnica pomiędzy leczonymi grupami (95% CI)	Tydzień 52	8,6 (4,7; 12,6)	9,6 (5,7; 13,6)	4,3 (0,3; 8,3)
<i>Odsetek dni bez objawów*</i>				
Różnica pomiędzy leczonymi grupami (95% CI)	Tydzień 52	9,1 (4,6; 13,6)	5,8 (1,3; 10,2)	3,4 (-1,1; 7,9)

Roczny wskaźnik zaostrzeń astmy**				
<i>Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia</i>				
AR	Tydzień 52	0,27 w porównaniu z 0,56	0,25 w porównaniu z 0,39	0,25 w porównaniu z 0,27
RR (95% CI)	Tydzień 52	0,47 (0,35; 0,64)	0,65 (0,48; 0,89)	0,93 (0,67; 1,29)
<i>Ciężkie zaostrzenia</i>				
AR	Tydzień 52	0,13 w porównaniu z 0,29	0,13 w porównaniu z 0,18	0,13 w porównaniu z 0,14
RR (95% CI)	Tydzień 52	0,46 (0,31; 0,67)	0,71 (0,47; 1,08)	0,89 (0,58; 1,37)
* Średnia wartość dla czasu trwania leczenia				
** RR <1,00 przemawia na korzyść indakaterolu/mometazonu furoinianu.				
1 Średnia dawka produktu Ateectura Breezhaler: 125 µg/127,5 µg OD; duża dawka: 125 µg/260 µg OD.				
2 MF: średnia dawka mometazonu furoinianu: 400 µg OD; duża dawka: 400 µg BID (zawartość dawki). Mometazonu furoinian w dawkach 127,5 µg OD i 260 µg OD w produkcie Ateectura Breezhaler jest porównywalny z mometazonu furoinianem w dawkach 400 µg OD i 800 µg na dobę (podawane jako 400 µg BID).				
3 SAL/FP: duża dawka salmeterolu/flutykazonu propionianu: 50 µg/500 µg bid (zawartość dawki).				
4 Najmniejsza wartość FEV ₁ : średnia z dwóch wartości FEV ₁ zmierzonych po 23 godzinach 15 minutach i 23 godzinach 45 minutach po podaniu wieczornej dawki.				
Pierwszorzędowy punkt końcowy (najmniejsza wartość FEV ₁ w tygodniu 26.) i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy (wynik ACQ-7 w tygodniu 26.) były częścią strategii potwierdzającej testowanie i z tego względu były kontrolowane pod kątem wielokrotności porównań. Wszystkie inne punkty końcowe nie były częścią strategii potwierdzającej testowanie.				
RR = stosunek częstości, AR = roczny wskaźnik				
OD = raz na dobę, BID = dwa razy na dobę				

Wcześniej zaplanowana analiza zbiorcza

Produkt leczniczy Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/260 µg podawany raz na dobę był badany także jako aktywny komparator w innym badaniu III fazy (IRIDIUM), w którym wszyscy pacjenci mieli w wywiadzie w poprzednim roku zaostrzenia astmy wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Zaplanowaną wcześniej analizę zbiorczą badań IRIDIUM i PALLADIUM przeprowadzono, aby porównać produkt leczniczy Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/260 µg podawany raz na dobę z salmeterolem/flutykazonem w dawce 50 µg/500 µg podawanymi dwa razy na dobę pod względem punktów końcowych najmniejszej wartości FEV₁ i ACQ-7 w tygodniu 26. oraz rocznego wskaźnika zaostrzeń. Analiza zbiorcza wykazała, że produkt leczniczy Ateectura Breezhaler poprawiał najmniejszą wartość FEV₁ o 43 ml (95% CI: 17, 69) i wynik ACQ-7 o -0,091 (95% CI: -0,153; -0,030) w tygodniu 26. i zmniejszał roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń astmy o 22% (RR: 0,78; 95% CI: 0,66; 0,93) i ciężkich zaostrzeń o 26% (RR: 0,74; 95% CI: 0,61; 0,91) w porównaniu z salmeterolem/flutykazonem.

Badanie QUARTZ było 12-tygodniowym badaniem, w którym oceniano produkt leczniczy Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/62,5 µg podawany raz na dobę (N=398) w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 200 µg podawanym raz na dobę (N=404). Wymagano, aby wszyscy pacjenci mieli objawy astmy i stosowali leczenie podtrzymujące małymi dawkami ICS (z lub bez LABA) przez co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania. W czasie włączenia do badania najczęściej zgłaszanym lekiem stosowanym w leczeniu astmy były małe dawki ICS (43%) i LABA/małe dawki ICS (56%). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było wykazanie wyższości produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/62,5 µg podawanego raz na dobę w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 200 µg podawanego raz na dobę pod względem wartości FEV₁ mierzonej przed przyjęciem kolejnej dawki leku w tygodniu 12.

Produkt leczniczy Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/62,5 µg podawany raz na dobę wykazał statystycznie znamienne poprawę początkowej najmniejszej wartości FEV₁ w tygodniu 12. i w wyniku Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 200 µg podawanym raz na dobę.

Wyniki najważniejszych klinicznie istotnych punktów końcowych opisano w Tabeli 3.

Tabela 3 Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu QUARTZ w tygodniu 12.

Punkty końcowe	Mała dawka Ateectura Breezhaler* w porównaniu z małą dawką MF**
Czynność płuc	
<i>Najmniejsza wartość FEV₁ (pierwszorzędowy punkt końcowy)***</i>	
Różnica między leczonymi grupami Wartość p (95% CI)	182 ml <0,001 (148; 217)
<i>Średni poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF)</i>	
Różnica między leczonymi grupami (95% CI)	27,2 l/min (22,1; 32,4)
<i>Wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF)</i>	
Różnica między leczonymi grupami (95% CI)	26,1 l/min (21,0; 31,2)
Objawy	
<i>ACQ-7 (najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy)</i>	
Różnica między leczonymi grupami Wartość p (95% CI)	-0,218 <0,001 (-0,293; -0,143)
<i>Odsetek pacjentów osiągających MCID od wartości początkowej przy ACQ ≥ 0,5</i>	
Odsetek Iloraz szans (95% CI)	75% w porównaniu z 65% 1,69 (1,23; 2,33)
<i>Odsetek dni bez stosowania leków doraźnych</i>	
Różnica między leczonymi grupami (95% CI)	8,1 (4,3; 11,8)
<i>Odsetek dni bez objawów</i>	
Różnica między leczonymi grupami (95% CI)	2,7 (-1,0; 6,4)
* Mała dawka produktu Ateectura Breezhaler: 125/62,5 µg OD.	
** MF: mała dawka mometazonu furoinianu: 200 µg OD (zawartość dawki). Mometazonu furoinian w dawce 62,5 µg w produkcie leczniczym Ateectura Breezhaler OD jest porównywalny z mometazonu furoinianem w dawce 200 µg OD (zawartość dawki).	
*** Najmniejsza wartość FEV ₁ : średnia dwóch wartości FEV ₁ zmierzonych po 23 godzinach 15 minutach i 23 godzinach 45 minutach po podaniu wieczornej dawki.	
OD = raz na dobę, BID = dwa razy na dobę	

Dzieci i młodzież

W badaniu PALLADIUM, w którym uczestniczyło 106 osób z grupy młodzieży (w wieku 12-17 lat), poprawa najmniejszej wartości FEV₁ w tygodniu 26. wyniosła 0,173 litra (95% CI: -0,021; 0,368) dla produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/260 µg podawanego raz na dobę w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 800 µg (tj. duże dawki) i 0,397 litra (95% CI: 0,195; 0,599) dla produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w dawce 125 µg/127,5 µg podawanego raz na dobę w porównaniu z mometazonu furoinianem w dawce 400 µg podawanego raz na dobę (tj. średnie dawki).

W badaniu QUARTZ, w którym uczestniczyło 63 osób z grupy młodzieży (w wieku 12-17 lat), średnia najmniejszych kwadratów dla różnic pomiędzy leczeniem pod względem najmniejszej wartości FEV₁ w dniu 85. (tydzień 12.) wyniosła 0,251 litrów (95% CI: 0,130; 0,371).

W podgrupach młodzieży poprawa czynności płuc, zmniejszenie objawów i zaostrzeń było zgodne z wynikami uzyskanymi w całej populacji.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań indakaterolu/ mometazonu furoinianu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z astmą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po inhalacji produktu leczniczego Ateectura Breezhaler mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia indakaterolu i mometazonu furoinianu w osoczu wyniosła odpowiednio około 15 minut i 1 godzinę.

Na podstawie danych o działaniu *in vitro* można oczekiwać, że dawka każdego składnika podawanego w monoterapii dostarczona do płuc będzie podobna po podaniu skojarzenia indakaterolu i mometazonu furoinianu i produktów podawanych w monoterapii. Ekspozycja na indakaterol i mometazonu furoinianu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym tego skojarzenia była podobna do ogólnoustrojowej ekspozycji po wziewnym podaniu indakaterolu maleinianu lub mometazonu furoinianu w monoterapii.

Szacuje się, że bezwzględna biodostępność po inhalacji tego skojarzenia wynosi około 45% dla indakaterolu i mniej niż 10% dla mometazonu furoinianu.

Indakaterol

Stężenie indakaterolu zwiększało się po wielokrotnym podawaniu produktu raz na dobę. Stan stacjonarny osiągnąć był w ciągu 12 do 14 dni. Średni wskaźnik kumulacji indakaterolu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnego odstępu między kolejnymi dawkami w 14. dniu w porównaniu do 1. dnia mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,8 dla dawek od 60 do 480 µg (dawka dostarczana) podawanych wziewnie raz na dobę. Wartości ekspozycji ogólnoustrojowej wynikają z łącznego wchłaniania z płuc i przewodu pokarmowego; około 75% ekspozycji ogólnoustrojowej wynikało z wchłaniania z płuc, a około 25% z wchłaniania z przewodu pokarmowego.

Mometazonu furoinian

Stężenie furoinianu mometazonu zwiększało się po wielokrotnym podawaniu raz na dobę przez inhalator Breezhaler. Stan stacjonarny osiągnąć był po 12 dniach. Średni wskaźnik kumulacji furoinianu mometazonu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnego odstępu między kolejnymi dawkami w 14. dniu w porównaniu do 1. dnia mieścił się w zakresie od 1,61 do 1,71 dla dawek od 62,5 do 260 µg jako składników skojarzenia indakaterolu i furoinianu mometazonu podawanych wziewnie raz na dobę.

Po doustnym podaniu furoinianu mometazonu szacuje się, że bezwzględna ogólnoustrojowa biodostępność furoinianu mometazonu po podaniu doustnym jest bardzo mała (<2%).

Dystrybucja

Indakaterol

Po infuzji dożylną objętość dystrybucji (V_d) indakaterolu wyniosła 2 361 do 2 557 litrów, co wskazuje na rozległą dystrybucję. W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami ludzkiej surowicy i osocza wynosiło odpowiednio 94,1 do 95,3% oraz 95,1 do 96,2%.

Mometazonu furoinian

Po dożylnym podaniu w bolusie V_d wynosi 332 litry. W warunkach *in vitro* wiązanie mometazonu furoinianu z białkami jest wysokie i wynosi 98% do 99% w zakresie stężenia od 5 do 500 ng/ml.

Metabolizm

Indakaterol

W badaniu ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) przeprowadzonym u ludzi po doustnym podaniu indakaterolu znakowanego radioizotopem niezmienny indakaterol był głównym składnikiem w surowicy krwi, co stanowiło około jedną trzecią pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) po 24 godzinach. Hydroksylowana pochodna była najważniejszym metabolitem w surowicy krwi. Fenolo-O-glukuronidy indakaterolu i hydroksylowany indakaterol były innymi znaczącymi metabolitami. Diastereoizomer hydroksylowanej pochodnej, czyli N-glukuronid indakaterolu oraz C- i N-dealkilowane produkty to pozostałe, zidentyfikowane metabolity.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że UGT1A1 był jedyną izoformą UGT, która metabolizowała indakaterol do fenolo-O-glukuronidu. Utlenowane metabolity znaleziono w inkubacjach z rekombinowanym CYP1A1, CYP2D6 oraz CYP3A4. Stwierdzono, że CYP3A4 jest dominującym izoenzymem odpowiedzialnym za hydroksylację indakaterolu. Badania *in vitro* również wykazały, że indakaterol jest substratem o małym powinowactwie do pompy efflux, glikoproteiny P.

In vitro UGT1A1 jest głównym izoenzymem, który metabolizuje indakaterol. Jednak, jak to wykazano w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyły populacje z różnymi genotypami UGT1A1, genotyp UGT1A1 nie wpływa znacząco na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol.

Mometazonu furoinian

Część dawki podanego wziewnie mometazonu furoinianu, która jest polykana i wchłaniana z przewodu pokarmowego jest w znacznym stopniu metabolizowana do licznych metabolitów. Nie wykryto w osoczu żadnych głównych metabolitów. Mometazonu furoinian jest metabolizowany przez CYP3A4 w mikrosomach ludzkiej wątroby.

Eliminacja

Indakaterol

W badaniach klinicznych, w których pobierano próbki moczu, ilość indakaterolu wydalanego w postaci niezmiennionej z moczem wynosiła na ogół poniżej 2% dawki. Klirens nerkowy indakaterolu wynosił średnio od 0,46 do 1,2 litra/godzinę. W porównaniu do klirensu osoczowego indakaterolu wynoszącego 18,8 do 23,3 litra/godzinę, jest oczywiste, że klirens nerkowy odgrywa niewielką rolę (około 2 do 6% klirensu ogólnoustrojowego) w wydalaniu indakaterolu z organizmu.

W badaniu ADME przeprowadzonym u ludzi, w którym indakaterol podawano doustnie, wydalanie z kałem dominowało nad wydalaniem z moczem. U ludzi indakaterol był wydalany z kałem głównie w postaci niezmiennionej (54% dawki) i w mniejszym stopniu w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki). Rozkład masy był pełen, z $\geq 90\%$ dawki odzyskanej z wydaliniami.

Stężenie indakaterolu w surowicy krwi zmniejszało się w sposób wielofazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 45,5 do 126 godzin. Efektywny okres półtrwania, obliczany na podstawie kumulacji indakaterolu po podaniu wielokrotnym produktu wynosił od 40 do 52 godzin, co jest zgodne z obserwowanym czasem niezbędnym do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 12 do 14 dni.

Mometazonu furoinian

Po dożylnym podaniu w bolusie okres półtrwania $T_{1/2}$ w fazie końcowej mometazonu furoinianu wynosi około 4,5 godziny. Znakowana radioizotopem dawka leku podana wziewnie do jamy ustnej jest wydalana głównie z kałem (74%) i w mniejszym stopniu z moczem (8%).

Interakcje

Jedoczesne podawanie wziewne indakaterolu i mometazonu furoinianu w stanie stacjonarnym nie wpłynęło na farmakokinetykę żadnej z substancji czynnych.

Liniowość lub nieliniowość

Ogólnoustrojowa ekspozycja na mometazonu furoinian zwiększała się proporcjonalnie do dawki po pojedynczym i wielokrotnym podaniu produktu leczniczego Atectura Breezhaler w dawce 125 µg/62,5 µg i 125 µg/260 µg zdrowym osobom. U pacjentów z astmą odnotowano mniejsze niż proporcjonalne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym w zakresie dawek od 125 µg/62,5 µg do 125 µg/260 µg. Nie przeprowadzono dla indakaterolu oceny proporcjonalności dawki, ponieważ tylko jedna dawka jest stosowana we wszystkich dawkach produktu.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Atectura Breezhaler można stosować u młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) w takich samych dawkach jak u osób dorosłych.

Szczególne populacje pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane uzyskane u pacjentów z astmą po podaniu wziewnym indakaterolu/mometazonu furoinianu wykazała, że wiek, płeć, masa ciała, palenie papierosów, początkowy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) i wartość FEV₁ w punkcie początkowym nie miały istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol i mometazonu furoinian.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Z powodu bardzo małego udziału wydalania z moczem w całkowitym wydalaniu indakaterolu i mometazonu furoinianu z organizmu, nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano wpływu indakaterolu/mometazonu furoinianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak przeprowadzono badania dla składników produktu stosowanych w monoterapii (patrz punkt 4.2).

Indakaterol

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano istotnych zmian w wartościach C_{max} i AUC indakaterolu. Ponadto nie stwierdzono różnic w wiązaniu z białkami u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych osób z grup kontrolnych. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Mometazonu furoinian

W badaniu oceniającym podawanie wziewne pojedynczej dawki 400 µg mometazonu furoinianu za pomocą inhalatora suchego proszku pacjentom z łagodnymi (n=4), umiarkowanymi (n=4) i ciężkimi (n=4) zaburzeniami czynności wątroby, tylko u 1 lub 2 pacjentów w każdej grupie pojawiło się wykrywalne maksymalne stężenie mometazonu furoinianu w osoczu (w zakresie od 50 do 105 pg/ml). Obserwowane maksymalne stężenie w osoczu wydaje się zwiększać wraz z nasileniem zaburzeń czynności wątroby; jednakże liczba przypadków wykrywalnego stężenia (dolna granica oznaczalności w badaniu wynosiła 50 pg/ml) była mała.

Inne szczególne populacje pacjentów

Nie stwierdzono znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na oba związki między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej. Farmakokinetyczne dane dotyczące innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Poniżej przedstawiono ocenę niekliniczną każdej substancji czynnej stosowanej w monoterapii i w leczeniu skojarzonym.

Skojarzenie indakaterolu i mometazonu furoinianu

Wyniki 13-tygodniowych badań toksyczności po podaniu wziewnym były głównie związane ze składnikiem mometazonu furoinianem i były typowym działaniem farmakologicznym glikokortykosteroidów. U psów stwierdzono zwiększenie częstości akcji serca po podaniu indakaterolu/mometazonu furoinianu oraz samego indakaterolu.

Indakaterol

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzenia receptorów beta₂ przez indakaterol obejmował: tachykardię, zaburzenia rytmu serca i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego działania mutagennego i klastogennego.

Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika i ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy.

Wszystkie te objawy występowały przy ekspozycjach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

Po podskórnym podaniu indakaterolu w badaniu na królikach działania niepożądane związane z ciążą i rozwojem zarodka i płodu wykazywano jedynie przy dawkach ponad 500 razy większych niż dawki osiągniętych u ludzi po codziennej inhalacji 150 µg (na podstawie AUC_{0-24 h}).

Mimo, że w badaniu dotyczącym płodności szczurów indakaterol nie wpływał na ogólną zdolność rozrodczą, w badaniu dotyczącym rozwoju około- i pourodzeniowego szczurów przy ekspozycji 14-krotnie większej niż u ludzi leczonych indakaterolem obserwowano zmniejszenie liczby ciąż wśród potomstwa F1. Indakaterol nie był embriotoksyczny ani teratogeny u szczurów i u królików.

Mometazonu furoinian

Wszystkie obserwowane działania są typowe dla związków z grupy glikokortykosteroidów i są związane z nasilonym działaniem farmakologicznym glikokortykosteroidów.

Mometazonu furoinian nie wykazywał działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*.

W badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów mometazonu furoinian podawany wziewnie nie wykazywał statystycznie znamiennego zwiększenia częstości występowania nowotworów.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, mometazonu furoinian wykazuje działanie teratogenne u gryzoni i królików. Odnotowane działania obejmowały przepuklinę pępkową u szczurów, rozszczep podniebienia u myszy oraz agenezję pęcherzyka żółciowego, przepuklinę pępkową i zgięcie przednich łap u królików. Obserwowano także zmniejszenie przyrostu masy ciała u matek, wpływ na wzrost płodu (mniejsza masa ciała płodu i (lub) opóźnienie kostnienia) u szczurów, królików i myszy oraz zmniejszoną przeżywalność potomstwa u myszy. W badaniach dotyczących czynności układu rozrodczego po podskórnym podaniu mometazonu furoinianu w dawce 15 µg/kg mc. występowała wydłużona ciąża i trudny poród ze zmniejszoną przeżywalnością i masą ciała potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tusz drukarski

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Korpus inhalatora i nasadka są wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przyciski są wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej.

Perforowany, podzielny na dawki pojedyncze blister PA/Aluminium/PVC – Aluminium. Każdy blister zawiera 10 kapsułek twardych.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/62,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Opakowanie jednostkowe zawierające 10 x 1 lub 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator.

Opakowanie zawierające 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator i 1 czujnik.

Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30 x 1) kapsułek twardych i 3 inhalatory.

Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10 x 1) kapsułek twardych i 15 inhalatorów.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/127,5 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Opakowanie jednostkowe zawierające 10 x 1 lub 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator.

Opakowanie zawierające 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator i 1 czujnik.

Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30 x 1) kapsułek twardych i 3 inhalatory.

Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10 x 1) kapsułek twardych i 15 inhalatorów.

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/260 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Opakowanie jednostkowe zawierające 10 x 1 lub 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator.

Opakowanie zawierające 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator i 1 czujnik.

Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30 x 1) kapsułek twardych i 3 inhalatory.

Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10 x 1) kapsułek twardych i 15 inhalatorów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.





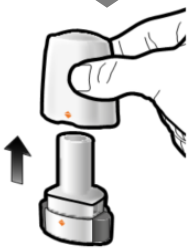
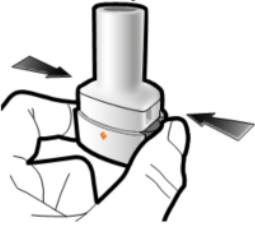


6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem. Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

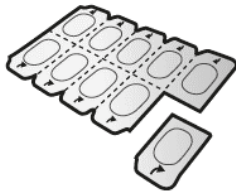
Instrukcja obsługi

Należy zapoznać się z treścią **Instrukcji użycia** przed zastosowaniem produktu Aectura Breezhaler.

			
Włożyć kapsułkę	Przekłuć kapsułkę i zwolnić przyciski	Zainhalować lek głęboko	Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta
1	2	3	Sprawdzić
			
Krok 1a: Zdjąć nasadkę	Krok 2a: Przekłuć raz kapsułkę Trzymać inhalator pionowo. Przekłuć kapsułkę jednocześnie mocno naciskając boczne przyciski.	Krok 3a: Wykonać pełny wydech <u>Nie dmuchać do inhalatora.</u>	Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy jakikolwiek proszek pozostał w kapsułce. Jeśli proszek pozostał w kapsułce: <ul style="list-style-type: none">• Zamknąć inhalator.• Powtórzyć czynności od 3a do 3d.



Krok 1b:
Otworzyć inhalator

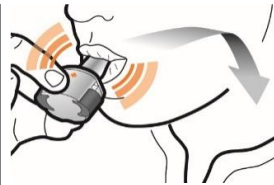


Krok 1c:
Wyjąć kapsułkę
Oddzielić jeden blister z listka.
Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę.
Nie wyciskać kapsułki przez folię.
Nie połykać kapsułki.

Powinno być słychać odgłos przekłuwania kapsułki.
Czynność tę należy wykonać tylko raz.



Krok 2b:
Zwolnić boczne przyciski



Krok 3b:
Zainhalować lek głęboko
Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami.
Nie naciskać bocznych przycisków.

Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe.
Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst.
Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.

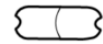


Krok 3c:
Wstrzymać oddech
Wstrzymać oddech do 5 sekund.

Krok 3d:
Przeplukać jamę ustną
Po przyjęciu każdej dawki należy przeplukać jamę ustną wodą i wypluć.



Pozostały proszek



Pusta kapsułka



Usunąć pustą kapsułkę
Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci.
Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę.



Krok 1d:

Włożyć kapsułkę

Nigdy nie wolno
umieszczać kapsułki
bezpośrednio w ustniku.



Krok 1e:

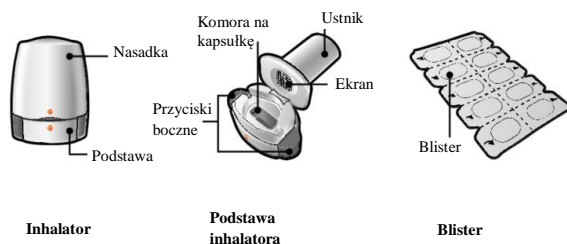
Zamknąć inhalator

Ważne informacje

- Kapsułki Atectura Breezhaler należy zawsze przechowywać w blistrze i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.
- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistra.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek Atectura Breezhaler z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora Atectura Breezhaler do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.
- Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach lub w ustniku inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków więcej niż raz.
- Nie dmuchać do inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków podczas inhalacji przez ustnik.
- Nie dotykać kapsułki mokrymi dłońmi.
- Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Opakowanie produktu Atectura Breezhaler zawiera:

- Jeden inhalator Atectura Breezhaler
- Jeden lub więcej blisterów, każdy zawierający 10 kapsułek Atectura Breezhaler do stosowania z inhalatorem



Często zadawane pytania

Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji?

Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy delikatnie poluzować kapsułkę stukając w podstawę inhalatora. Następnie, należy ponownie zainhalować lek powtarzając kroki od 3a do 3d.

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?

Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć kroki od 3a do 3d.

Co oznacza kaszel po inhalacji?

Kaszel może się zdarzyć. Jeśli kapsułka jest pusta, pacjent otrzymał wystarczającą ilość leku.

Co oznacza, jeśli pacjent poczuje małe cząstki kapsułki na języku?

Może to się zdarzyć. Nie jest to szkodliwe. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki na małe części zwiększa się, jeśli kapsułka zostanie przekłuta więcej niż raz.

Czyszczenie inhalatora

Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczek ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku. Należy utrzymywać inhalator suchy. Nie myć inhalatora wodą.

Utylizacja inhalatora po użyciu

Każdy inhalator należy zutylizować po użyciu wszystkich kapsułek. Należy zapytać farmaceutę, jak postępować z lekami i inhalatorami, których już się nie używa.

Szczegółowa instrukcja użycia czujnika i aplikacji, patrz instrukcja dołączona do opakowania z czujnikiem i do aplikacji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/62,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

EU/1/20/1439/001-004

EU/1/20/1439/013

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/127,5 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

EU/1/20/1439/005-008

EU/1/20/1439/014

Aectura Breezhaler 125 mikrogramów/260 mikrograma, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

EU/1/20/1439/009-012

EU/1/20/1439/015

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30 maja 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.