

Aectura Breezhaler

M R F

Novartis

Inhalationspulver, hård kapsel 125 mikrogram/127,5 mikrogram (Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver, med produktkoden "IM150-160" tryckt med grått på underdelen och produktlogotypen tryckt med grått på överdelen.)

Långverkande beta-2 agonist i kombination med kortikosteroid

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Indakaterol

Mometasonfuroat

ATC-kod:

R03AK14

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Aectura Breezhaler inhalationspulver, hård kapsel 125 mikrogram/127,5 mikrogram, 125 mikrogram/260 mikrogram och 125 mikrogram/62,5 mikrogram

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-09-07.

Indikationer

Ateectura Breezhaler är indicerad som underhållsbehandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalede kortikosteroider och inhalede kortverkande β_2 -agonister.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen.

Patienten ska få den styrka som innehåller lämplig dos mometasonfuroat utifrån sjukdomens svårighetsgrad och ska regelbundet kontrolleras av sjukvårdspersonal.

Maximal rekommenderad dos är 125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen.

Behandlingen ska tas vid samma tidpunkt varje dag. Den kan tas oavsett tidpunkt på dygnet. Om en dos glöms bort, ska den tas så snart som möjligt. Patienterna ska informeras om att inte ta mer än en dos dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter (från 65 år och uppåt) (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga om användning av läkemedlet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Därför bör användning hos dessa patienter endast ske om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Dosen till barn från 12 års ålder är densamma som till vuxna. Säkerhet och effekt för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för inhalation. Kapslarna får inte sväljas.

Kapslarna får endast administreras med inhalatorn som medföljer varje ny förpackning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Patienterna ska informeras om hur läkemedlet administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras ska tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Kapslarna får inte tas upp ur blistret förrän omedelbart före användningen.

Efter inhalation ska patienten skölja munnen med vatten utan att svälja (se avsnitt Varningar och försiktighet och Hållbarhet, förvaring och hantering).

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Information till patienter som använder sensor till Aectura Breezhaler

Förpackningen kan innehålla en elektronisk sensor som ska fästas på botten av inhalatorn.

Sensorn till Aectura Breezhaler ska endast användas till vuxna patienter.

Sensorn till Aectura Breezhaler ska inte användas till ungdomar då appen saknar verifiering av patientens samtycke och kontofunktion till vårdgivaren.

Sensorn och appen är inte nödvändiga för administrering av läkemedlet. Sensorn måste inte vara kopplad till appen för att läkemedlet ska avges till patienten.

Förskrivande läkare kan diskutera med patienten om huruvida sensorn och appen är lämpliga att använda.

Utförliga instruktioner om hur sensorn och appen ska användas finns i bruksanvisningen som medföljer sensorförpackning och app.

Varningar och försiktighet

Försämring av sjukdomen

Detta läkemedel ska inte användas för att behandla akuta astmasymtom, t.ex. akuta episoder av bronkospasm. Istället ska en kortverkande bronkdilaterare användas vid dessa tillfällen. Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtomen tyder på försämrad sjukdomskontroll och patienten ska då undersökas av läkare.

Patienterna ska inte avsluta behandlingen utan överinseende av läkare, eftersom symtomen kan komma tillbaka efter behandlingsavbrott.

Behandling med läkemedlet bör inte avbrytas abrupt. Om patienter anser att behandlingen är ineffektiv, ska de fortsätta behandlingen men måste också uppsöka läkare. Ökad användning av snabbverkande bronkdilaterare indikerar försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar förnyad utvärdering av terapin. Plötslig och tilltagande försämring av astmasymptom är potentiellt livshotande och patienten bör genomgå akut medicinsk bedömning.

Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner har observerats efter administrering av detta läkemedel. Om tecken som tyder på allergiska reaktioner uppkommer, i synnerhet angioödem

(svårigheter att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandling avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan administrering av detta läkemedel leda till paradoxal bronkospasm som kan vara livshotande. Om detta händer, ska behandlingen omedelbart sättas ut och alternativ behandling inledas.

Kardiovaskulära effekter av beta-agonister

I likhet med andra läkemedel som innehåller beta₂-agonister kan detta läkemedel orsaka en kliniskt signifikant kardiovaskulär effekt hos vissa patienter, såsom ökad puls, ökat blodtryck och/eller förvärrade symtom. Om sådana effekter uppträder kan det bli nödvändigt att avbryta behandlingen.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (kranskärslssjukdom, akut hjärtinfarkt, hjärtarytmier eller hypertoni), krampsjukdomar eller tyreotoxikos, samt till patienter som svarar ovanligt kraftigt på beta₂-agonister.

Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, anamnes på hjärtinfarkt under det senaste året, vänsterkammarsvikt av klass III/IV enligt New York Heart Association (NYHA), arytmier, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom, anamnes på långt QT-syndrom samt patienter som behandlas med läkemedel som förlänger QTc exkluderades från studier av

indakaterol/mometasonfuroat i det kliniska utvecklingsprogrammet. Säkerhetsutfallet i dessa populationer är därför okänt.

Det har förekommit rapporter om att β_2 -agonister har orsakat elektrokardiografiska (EKG) förändringar, såsom avflackning av T-vågen, förlängning av QT-intervallet och sänkning av ST-segmentet, men den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Långverkande β_2 -agonister (LABA) eller LABA-innehållande kombinationsprodukter såsom Atecura Breezhaler bör därför användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet eller som behandlas med läkemedel som påverkar QT-intervallet.

Hypokalemi med beta-agonister

Hos vissa patienter kan β_2 -agonister orsaka signifikant hypokalemi som kan ha ogynnsamma effekter på hjärtkärlets systemet. Sänkningen av serumkalium är vanligtvis övergående och kräver inte substitution. Hos patienter med svår astma kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling, vilket kan leda till ökad benägenhet för hjärtarytmier (se avsnitt Interaktioner).

Inga fall av kliniskt relevant hypokalemi har observerats i kliniska studier av indakaterol/mometasonfuroat vid den rekommenderade terapeutiska dosen.

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser β_2 -agonister och kortikosteroider kan höja glukoshalten i plasma. När behandling inleds hos diabetespatienter, ska plasmaglukos kontrolleras extra noggrant.

Detta läkemedel har inte undersökts på patienter med diabetes mellitus typ 1 eller med okontrollerad diabetes mellitus typ 2.

Prevention av orofaryngeala infektioner

För att minska risken för orofaryngeal candida-infektion bör patienter rådas att skölja munnen eller gurgla med vatten utan att svälja, alternativt borsta tänderna, efter inhalering av den föreskrivna dosen.

Systemiska effekter av kortikosteroider

Inhalerade kortikosteroider kan ha systemiska effekter, särskilt vid användning av höga doser under längre tid. Sannolikheten för sådana effekter är mycket lägre än med orala kortikosteroider och kan variera såväl mellan patienter som mellan olika kortikosteroidpreparat.

Möjliga systemiska effekter kan inkludera Cushings syndrom, Cushingoida drag, binjurehämning, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad benmineraldensitet, katarakt, glaukom och, mer sällan, en rad psykologiska eller beteendemässiga effekter inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest,

depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att dosen av inhalerad kortikosteroid titreras till den lägsta dosen vid vilken effektiv kontroll av astma upprätthålls.

Synrubbningar kan uppkomma vid systemisk och topikal (inklusive intranasal, inhalerad och intraokulär) användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en ögonläkare för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR) som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet av patienter med lungtuberkulos och patienter med kroniska eller obehandlade infektioner.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts med indakaterol/mometasonfuroat. Informationen om interaktioner bygger på risken för var och en av de aktiva substanserna.

Läkemedel som förlänger QTc-intervallet

Liksom andra läkemedel som innehåller en β_2 -agonist, ska detta läkemedel ges med försiktighet till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva, eller läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, eftersom deras effekt på QT-intervallet kan förstärkas. Läkemedel som förlänger QT-intervallet kan öka risken för kammararytmier (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Behandling av hypokalemi

Samtidig behandling av hypokalemi med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka den potentiella hypokalemiska effekten av β_2 -agonister (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Betablockerare

Betablockerare kan försvaga eller motverka effekten av β_2 -agonister. Detta läkemedel ska därför inte ges tillsammans med betablockerare om inte tvingande skäl föreligger. Om sådan behandling är nödvändig, ska hjärtselektiva beta blockerare väljas i första hand och administreras med försiktighet.

Interaktion med hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein

Hämning av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp) påverkar inte säkerheten vid terapeutiska doser av Atecura Breezhaler.

Hämning av de mekanismer som framförallt bidrar till clearance av indakaterol (CYP3A4 och P-gp) eller mometasonfuroat (CYP3A4)

ökar den systemiska exponeringen för indakaterol respektive mometasonfuroat med upp till två gånger.

På grund av de mycket låga plasmakoncentrationerna efter inhalation är kliniskt signifikanta interaktioner med mometasonfuroat osannolika. Det kan dock finnas en potential för ökad systemisk exponering för mometasonfuroat när starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, nelfinavir, ritonavir eller kobicistat) administreras samtidigt.

Andra långverkande beta₂-agonister

Samtidig administrering av detta läkemedel och andra läkemedel som innehåller långverkande beta₂-agonister har inte studerats och rekommenderas inte eftersom det kan leda till svårare biverkningar (se avsnitt Biverkningar och Överdoserings).

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med information om användning av Atecura Breezhaler eller dess ingående komponenter (indakaterol och mometasonfuroat) till gravida kvinnor för att kunna avgöra om någon risk föreligger.

Indakaterol var inte teratogent hos råttor och kanin efter subkutan administrering (se avsnitt Prekliniska uppgifter). I reproduktionsstudier på dräktiga möss, råttor och kaniner gav mometasonfuroat upphov till ökade missbildningar samt minskad överlevnad och tillväxt hos fostren.

I likhet med andra läkemedel som innehåller beta₂-agonister kan indakaterol hämma värkarbetet på grund av en relaxerande effekt på den glatta muskulaturen i livmodern.

Detta läkemedel ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det finns ingen information om huruvida indakaterol eller mometasonfuroat utsöndras i bröstmjolk, om effekten på spädbarn som ammas, eller om effekterna på mjölkproduktionen. Andra inhaleda kortikosteroider av liknande typ som mometasonfuroat överförs till bröstmjölken. Indakaterol (och dess metaboliter) och mometasonfuroat har detekterats i mjölken hos lakterande råttor.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Reproduktionsstudier och andra data från djur tyder inte på någon påverkan på fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor.

Trafik

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna över 52 veckor var astma (exacerbation) (26,9 %), nasofaryngit (12,9 %), övre luftvägsinfektion (5,9%) samt huvudvärk (5,8 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar redovisas enligt MedDRAs indelning av organsystem (tabell 1). Biverkningsfrekvensen bygger på PALLADIUM-studien. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenskategorierna baseras dessutom på följande princip (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Biverkning	Frekvens-kategori
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mycket vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
	Kandidos* ¹	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet* ²	Vanliga
	Angioödem* ³	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi* ⁴	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* ⁵	Vanliga
Ögon	Dimsyn	Mindre vanliga

	Katarakt* ⁶	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi* ⁷	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Astma (exacerbation)	Mycket vanliga
	Orofaryngeal smärta* ⁸	Vanliga
	Dysfyni	Vanliga
Hud och subkutan vä vnad	Hudutslag* ⁹	Mindre vanliga
	Klåda* ¹⁰	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskelet smärta* ¹¹	Vanliga
	Muskelspasmer	Mindre vanliga

* Indikerar grupper av rekommenderade termer (preferred terms, PT):

1 Oral kandidos, orofaryngeal kandidos.

2 Läkemedelsutslag, läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet, utslag, erytematöst utslag, pruritiskt utslag, urtikaria.

3 Allergiskt ödem, angioödem, periorbital svullnad, svullna ögonlock.

4 Förhöjt blodsocker, hyperglykemi.

5 Huvudvärk, spänningshuvudvärk.

6 Katarakt, kortikal katarakt.

7 Ökad hjärtfrekvens, takykardi, sinustakykardi, supraventrikulär t
akykardi.

8 Oral smärta, orofaryngeala besvär, orofaryngeal smärta, svalgirritation, odynofagi.

9 Läkemedelsutslag, utslag, erytematöst utslag, pruritiskt utslag.

10 Analklåda, ögonklåda, nasal klåda, klåda, genital klåda.

11 Ryggvärk, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Allmänna stödjande åtgärder och symtomatisk behandling ska sättas in vid misstänkt överdosering.

Överdoser leder sannolikt till tecken, symptom eller biverkningar orsakade av de enskilda komponenternas farmakologiska verkningsätt (t.ex. takykardi, tremor, hjärklappning, huvudvärk, illamående, kräkningar, dåsighet, kammararytmier, metabol acidosis, hypokalemi, hyperglykemi, samt suppression av hypotalamus-hypofys-binjure-axelns funktion).

Användning av hjärtselektiva betablockerare kan övervägas för behandling av β_2 -adrenerga effekter, men endast under överinseende av läkare och med yttersta försiktighet, eftersom β_2 -adrenerga blockerare kan framkalla bronkospasm. I allvarliga fall bör patienten läggas in på sjukhus.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Detta läkemedel är en kombination av indakaterol, en långverkande β_2 -agonist (LABA) och mometasonfuroat, en inhalationskortikosteroid (ICS).

Indakaterol

De farmakologiska effekterna av långverkande β_2 -agonister, inklusive indakaterol, kan åtminstone delvis tillskrivas ökade nivåer av cykliskt-3', 5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP), som leder till relaxation av den glatta muskulaturen i bronkerna.

Inhalerat indakaterol verkar lokalt i lungan som bronkvidgare. Indakaterol är en partiell agonist med nanomolär potens på humana β_2 -adrenerga receptorer. På isolat av humana bronker har indakaterol en snabbt insättande och långvarig verkan.

Även om β_2 -receptorer är de dominerande adrenerga receptorer i bronkernas glatta muskulatur och β_1 -receptorer är de dominerande receptorerna i människans hjärta, finns det även β_2 -receptorer i hjärtat, där de utgör 10-50 % av det totala antalet adrenerga receptorer.

Mometasonfuroat

Mometasonfuroat är en syntetisk kortikosteroid med hög affinitet till glukokortikoidreceptorer och med lokala antiinflammatoriska egenskaper. *In vitro* hämmar mometasonfuroat frisättning av leukotriener från leukocyter från allergiska patienter. I cellodling uppvisade mometasonfuroat hög potens beträffande hämning av syntes och frisättning av IL-1, IL-5, IL-6 och TNF-alfa. Substansen är

också en potent hämmare av leukotrienproduktionen och av produktionen av Th2-cytokinerna IL-4 och IL-5 i CD4+ T-celler hos människa.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska responsen på detta läkemedel kännetecknas av snabbt insättande effekt inom 5 minuter efter inhalationen samt kvarstående effekt under hela doseringsintervallet på 24 timmar, vilket bevisas av ett förbättrat dalvärde för forcerad expiratorisk volym under den första sekunden (FEV₁) jämfört med jämförelseläkemedel 24 timmar efter inhalation .

Ingen takyfyxi observerades för den förbättrade lungfunktionen med detta läkemedel under perioden.

QTc-intervall

Effekten av detta läkemedel på QTc-intervallet har inte undersökts i någon noggrann QT-studie (TQT). Inga QTc-förlängande egenskaper hos mometasonfuroat är kända.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av Atecura Breezhaler hos vuxna och ungdomar med persisterande astma har utvärderats i två randomiserade dubbelblindade fas III-studier (PALLADIUM och QUARTZ) med olika varaktighet.

PALLADIUM-studien var en 52 veckor lång pivotal studie där Atecura Breezhaler 125 mikrogram/127,5 mikrogram en gång

dagligen (N=439) och 125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen (N=445) jämfördes med mometasonfuroat 400 mikrogram en gång dagligen (N=444) och 800 mikrogram per dag (givet som 400 mikrogram två gånger dagligen) (N=442). I en tredje studiearm med aktiv kontroll deltog försökspersoner som fick salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram två gånger dagligen (N=446). Alla försökspersonerna hade symtomatisk astma (ACQ-7 poäng $\geq 1,5$) och stod på underhållsbehandling med en inhalationskortikosteroid (ICS), med eller utan LABA, sedan minst 3 månader före studiestart. Screening en visade att 31 % av patienterna haft exacerbationer under det senaste året. Det vanligaste astmaläkemedlet vid studiestarten var medelhög dos ICS (20 %), hög dos ICS (7 %) eller låg dos ICS i kombination med en LABA (69 %).

Det primära syftet med studien var att visa att antingen Ateectura Breezhaler 125 mikrogram/127,5 mikrogram en gång dagligen var bättre än mometasonfuroat 400 mikrogram en gång dagligen, eller att Ateectura Breezhaler 125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen var bättre än mometasonfuroat 400 mikrogram två gånger dagligen med avseende på dalvärdet för FEV₁ vecka 26.

Vecka 26 uppvisade både Ateectura Breezhaler 125 mikrogram/127,5 mikrogram och 125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen statistiskt signifikanta förbättringar av dal-FEV₁ och poäng på Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) jämfört med mometasonfuroat 400 mikrogram en respektive två gånger dagligen (se tabell 2). Värdena vecka 52 var desamma som vecka 26.

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/127,5 mikrogram och 125 mikrogram/260 mikrogram gav båda en kliniskt betydelsefull minskning av antalet måttliga eller svåra exacerbationer per år (sekundärt effektmått), i jämförelse med mometasonfuroat 400 mikrogram en eller två gånger dagligen (se tabell 2).

Resultaten för de kliniskt mest relevanta effektmåtten beskrivs i tabell 2.

Lungfunktion, symtom och exacerbationer

Tabell 2 Resultat för primära och sekundära effektmått i PALLADIUM-studien vid vecka 26 och 52

Effektmått	Tidpunkt/ varaktighet	Aectura Breezhaler ¹ vs MF ²		Aectura Breezhaler ¹ vs SAL/FP ³
		Medelhög dos vs medelhög dos	Hög dos vs hög dos	Hög dos vs hög dos
Lungfunktion				
<i>Dalvärde för FEV₁⁴</i>				
Behandlings skillnad P-värde (95 % CI)	Vecka 26 (primärt effektmått)	211 ml <0,001 (167; 255)	132 ml <0,001 (88; 176)	36 ml 0,101 (-7; 80)
	Vecka 52	209 ml <0,001 (163; 255)	136 ml <0,001 (90; 183)	48 ml 0,040 (2; 94)
<i>Genomsnittligt max expiratoriskt flöde (PEF) på morgonen*</i>				

Behandlings skillnad (95 % CI)	Vecka 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>Genomsnittligt max expiratoriskt flöde (PEF) på kvällen*</i>				
Behandlings skillnad (95 % CI)	Vecka 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)
Symtom				
ACQ-7				
Behandlings skillnad P-värde (95 % CI)	Vecka 26 (huvudsaklig t sekundärt effektmått)	-0,248 <0,001 (-0,334; -0,162)	-0,171 <0,001 (-0,257; -0,086)	-0,054 0,214 (-0,140; 0,031)
	Vecka 52	-0,266 (-0,354; -0,177)	-0,141 (-0,229; -0,053)	0,010 (-0,078; 0,098)
<i>ACQ-responders (procentandelen patienter med lägsta kliniskt betydelsefulla skillnad (MCID) från baslinjen med ACQ ≥ 0,5)</i>				
Procentandel	Vecka 26	76% vs 67%	76% vs 72%	76% vs 76%
Oddsquot (95 % CI)	Vecka 26	1,73 (1,26; 2,37)	1,31 (0,95; 1,81)	1,06 (0,76; 1,46)
Procentandel	Vecka 52	82% vs 69%	78% vs 74%	78% vs 77%
Oddsquot (95 % CI)	Vecka 52	2,24 (1,58; 3,17)	1,34 (0,96; 1,87)	1,05 (0,75; 1,49)
<i>Procentandel dagar utan undsättningsläkemedel*</i>				
Behandlings skillnad (95 % CI)	Vecka 52	8,6 (4,7; 12,6)	9,6 (5,7; 13,6)	4,3 (0,3; 8,3)
<i>Procentandel symtomfria dagar*</i>				
	Vecka 52	9,1	5,8	3,4

Behandlings skillnad (95 % CI)		(4,6; 13,6)	(1,3; 10,2)	(-1,1; 7,9)
Annualiserad frekvens astmaexacerbationer				
<i>Måttliga eller svåra exacerbationer</i>				
AR	Vecka 52	0,27 vs 0,56	0,25 vs 0,39	0,25 vs 0,27
RR (95 % CI)	Vecka 52	0,47 (0,35; 0,64)	0,65 (0,48; 0,89)	0,93 (0,67; 1,29)
<i>Svåra exacerbationer</i>				
AR	Vecka 52	0,13 vs 0,29	0,13 vs 0,18	0,13 vs 0,14
RR (95 % CI)	Vecka 52	0,46 (0,31; 0,67)	0,71 (0,47; 1,08)	0,89 (0,58; 1,37)
* Medelvärde för behandlingsdurationen ** RR <1,00 stödjer indakaterol/mometasonfuroat. ¹ Aectura Breezhaler i medelhög dos: 125 mikrogram/127,5 mikrogram od; hög dos: 125 mikrogram/260 mikrogram od. ² MF: mometasonfuroat i medelhög dos: 400 mikrogram od; hög dos: 400 mikrogram bid (innehåll i dos). Mometasonfuroat 127,5 mikrogram od och 260 mikrogram od i Aectura Breezhaler är jämförbart med mometasonfuroat 400 mikrogram od och 800 mikrogram per dag (givet som 400 mikrogram bid). ³ SAL/FP: salmeterol/flutikasonpropionat i hög dos: 50 mikrogram/500 mikrogram bid (innehåll i dos). ⁴ Dalvärde för FEV₁: genomsnittet av två FEV₁-värden uppmätta 23 timmar och 15 minuter respektive 23 timmar och 45 minuter efter kvälldosen.				

Primära effektmåttet (dalvärde för FEV₁ vecka 26) samt det viktigaste sekundära effektmåttet (ACQ-7 poäng vecka 26) var del av den bekräftande teststrategin och därmed kontrollerad för multiplicitet. Samtliga andra effektmått var inte del av den bekräftande teststrategin.

RR = frekvenskvot, AR = annualiserad frekvens

od = en gång dagligen, bid = två gånger dagligen

Förspecificerad poolad analys

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen studerades även som aktiv komparator i en annan fas III-studie (IRIDIUM), i vilken samtliga försökspersoner under det senaste året haft astmaexacerbationer som krävt behandling med systemiska kortikosteroider. En förspecificerad poolad analys av IRIDIUM- och PALLADIUM-studierna utfördes för att jämföra Aectura Breezhaler 125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen med salmeterol/flutikason 50 mikrogram/500 mikrogram två gånger dagligen avseende effektmåtten dal-FEV₁ och ACQ-7 vecka 26 samt annualiserad exacerbationsfrekvens. Den poolade analysen visade att Aectura Breezhaler förbättrat dalvärdet för FEV₁ med 43 ml (95 % CI: 17, 69) och ACQ-7-poäng med -0,091 (95 % CI: -0,153, -0,030) vecka 26 och minskade annualiserad frekvens måttliga eller svåra exacerbationer med 22 % (RR: 0,78; 95 % CI: 0,66, 0,93) och svåra exacerbationer med 26 % (RR: 0,74; 95 % CI: 0,61, 0,91) jämfört med salmeterol/flutikason.

QUARTZ-studien var en 12-veckorsstudie där man jämförde Aectura Breezhaler 125 mikrogram/62,5 mikrogram en gång dagligen (N=398) med mometasonfuroat 200 mikrogram en gång dagligen (N=404). Samtliga försökspersoner måste vara

symtomatiska och ha stått på underhållsbehandling mot astma med lågdos-ICS (med eller utan LABA) i minst 1 månad före studiestarten. Det astmaläkemedel som oftast användes vid studiestarten var lågdos-ICS (43 %) och LABA/lågdos-ICS (56 %). Primärt effektmått i studien var att visa att Atecura Breezhaler 125 mikrogram/62,5 mikrogram en gång dagligen var bättre än mometasonfuroat 200 mikrogram en gång dagligen vad gällde dalvärdet för FEV₁ vecka 12.

Atecura Breezhaler 125 mikrogram/62,5 mikrogram en gång dagligen gav en statistiskt signifikant förbättring av dalvärdet för FEV₁ vecka 12 och av ACQ-7-poäng (Astma Control Questionnaire) jämfört med mometasonfuroat 200 mg en gång dagligen.

Resultat för de kliniskt mest relevanta effektmåtten beskrivs i tabell 3.

Tabell 3 Resultat för primära och sekundära effektmått i QUARTZ-studien vecka 12

Effektmått	Atecura Breezhaler låg dos* vs MF låg dos**
Lungfunktion	
Dalvärde för FEV ₁ (primärt effektmått)***	
Behandlingsskillnad	182 ml
P värde	<0,001
(95% CI)	(148; 217)
Genomsnittligt PEF på morgonen	
Behandlingsskillnad	27,2 l/min
(95% CI)	(22,1; 32,4)

PEF på kvällen	
Behandlingsskillnad (95% CI)	26,1 l/min (21,0; 31,2)
Symtom	
ACQ-7 (huvudsakligt sekundärt effektmått)	
Behandlingsskillnad P värde (95% CI)	-0,218 <0,001 (-0,293; -0,143)
Procentandel patienter som uppnått MCID från baslinjen med ACQ $\geq 0,5$	
Procentandel Oddsquot (95% CI)	75 % vs 65 % 1,69 (1,23; 2,33)
Procentandel dagar utan undsättningsläkemedel	
Behandlingsskillnad (95% CI)	8,1 (4,3; 11,8)
Procentandel symtomfria dagar	
Behandlingsskillnad (95% CI)	2,7 (-1,0; 6,4)
* Atecura Breezhaler i låg dos: 125/62,5 mikrogram od. ** MF: mometasonfuroat i låg dos: 200 mikrogram od (innehåll i dos). Mometasonfuroat 62,5 mikrogram i Atecura Breezhaler od är jämförbart med mometasonfuroat 200 mikrogram od (innehåll i dos). *** Dalvärde för FEV₁: genomsnittet av två FEV₁-värden uppmätta 23 timmar och 15 minuter respektive 23 timmar och 45 minuter efter kvälldosen. od = en gång dagligen, bid = två gånger dagligen	

Pediatrisk population

I PALLADIUM-studien, som omfattade 106 ungdomar (12-17 år), var förbättringen av dalvärdet för FEV₁ vecka 26 0,173 liter (95 % CI:

-0,021, 0,368) för Atecura Breezhaler

125 mikrogram/260 mikrogram en gång dagligen jämfört med mometasonfuroat 800 mikrogram (dvs. höga doser) och 0,397 liter (95 % CI: 0,195, 0,599) för Atecura Breezhaler

125 mikrogram/127,5 mikrogram en gång dagligen jämfört med mometasonfuroat 400 mikrogram en gång dagligen (dvs. medelhöga doser).

I QUARTZ-studien, som omfattade 63 ungdomar (12-17 år), var minstakvadratmedelvärdet för behandlingsskillnaden för dal-FEV₁ dag 85 (vecka 12) 0,251 liter (95 % CI: 0,130, 0,371).

Förbättring av lungfunktion, symtom och exacerbationer var densamma i undergruppen ungdomar som i den totala populationen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för indakaterol/mometasonfuroat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter inhalation av Atecura Breezhaler var mediantiden till maximala plasmakoncentrationer av indakaterol och mometasonfuroat cirka 15 minuter respektive 1 timme.

Baserat på data *in vitro* förväntas dosen av var och en av de ingående komponenterna som avges till lungan vara densamma för kombinationen indakaterol/mometasonfuroat och produkterna som monoterapi. Vid steady state var plasmaexponeringen för indakaterol och mometasonfuroat efter inhalation av kombinationen jämförbar med den systemiska exponeringen efter inhalation av indakaterolmaleat eller mometasonfuroat som monoterapiprodukter.

Efter inhalation av kombinationen beräknades den absoluta biotillgängligheten till cirka 45 % för indakaterol och mindre än 10 % för mometasonfuroat.

Indakaterol

Indakaterolkoncentrationen ökade vid upprepade administreringar en gång dagligen. Steady state uppnåddes inom 12-14 dagar. Genomsnittlig ackumuleringskvot för indakaterol, dvs. AUC under 24 timmars dosintervall dag 14 jämfört med dag 1, låg mellan 2,9 och 3,8 vid doser på 60 till 480 mikrogram som inhalerades en gång dagligen (avgiven dos). Den systemiska exponeringen är ett resultat av såväl pulmonell som gastrointestinal absorption. Cirka 75 % av den systemiska exponeringen härrörde från pulmonell absorption och cirka 25 % från gastrointestinal absorption.

Mometasonfuroat

Koncentrationen av mometasonfuroat ökade vid upprepade administreringar en gång dagligen med Breezhaler-inhalatorn. Steady state uppnåddes efter 12 dagar. Genomsnittlig ackumuleringskvot för mometasonfuroat, dvs. AUC under 24 timmars dosintervall dag 14 jämfört med dag 1, låg mellan 1,61

och 1,71 vid doser på 62,5 till 260 mikrogram som inhalerades en gång dagligen i kombinationen indakaterol/mometasonfuroat.

Efter peroral administrering av mometasonfuroat bedömdes den absoluta orala systemiska biotillgängligheten för mometasonfuroat vara mycket låg (<2 %).

Distribution

Indakaterol

Efter intravenös infusion var indakaterols distributionsvolym (V_z) 2 361 till 2 557 liter, vilket visar på en omfattande distribution. Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum och human plasma var 94,1 till 95,3 % respektive 95,1 till 96,2 %.

Mometasonfuroat

Efter intravenös administrering av en bolusdos är V_d 332 liter. Proteinbindningsgraden för mometasonfuroat *in vitro* är hög, 98 % till 99 % vid koncentrationer i intervallet 5 till 500 ng/ml.

Metabolism

Indakaterol

Efter oral administrering av radioaktivt märkt indakaterol i en ADME-studie (absorption, distribution, metabolism, eliminering) på människa var oförändrat indakaterol huvudkomponenten i serum och stod för cirka en tredjedel av total läkemedelsrelaterad AUC under 24 timmar. Huvudmetaboliten i serum var ett hydroxylerat derivat. Andra viktiga metaboliter var fenoliska O-glukuronider av indakaterol och hydroxylerat indakaterol. Andra metaboliter som identifierades var en diastereomer av det hydroxylerade derivatet,

en N-glukuronid av indakaterol samt C- och N-dealkylerade produkter.

Undersökningar *in vitro* visade att UGT1A1 var den enda UGT-isoformen som metaboliserade indakaterol till den fenoliska O-glukuroniden. De oxidativa metaboliterna återfanns i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 och CYP3A4. CYP3A4 antas vara det dominerande isoenzym som ansvarar för hydroxylering av indakaterol. Undersökningar *in vitro* tyder vidare på att indakaterol är ett lågaffinitetssubstrat för effluxpumpen P-gp.

In vitro är UGT1A1-isoformen en viktig bidragande faktor till metabolt clearance av indakaterol. I en klinisk studie av populationer med olika UGT1A1-genotyper visades emellertid att systemisk exponering för indakaterol inte nämnvärt påverkas av UGT1A1-genotyp.

Mometasonfuroat

Den del av en inhalerad dos mometasonfuroat som sväljs ned och absorberas i magtarmkanalen genomgår omfattande nedbrytning till flera metaboliter. Inga betydande metaboliter kan detekteras i plasma. Hos människa metaboliseras mometasonfuroat av CYP3A4 i levermikrosomer.

Eliminering

Indakaterol

I kliniska studier med urinprover utgjorde mängden oförändrat indakaterol som utsöndrades via urinen generellt mindre än 2 % av dosen. Renal clearance av indakaterol var i genomsnitt mellan 0,46 och 1,20 liter/timme. Vid jämförelse med serumclearance av

indakaterol, som var 18,8 till 23,3 liter/timme, är det uppenbart att renal clearance spelar en mindre roll (cirka 2 till 6 % av systemisk clearance) för eliminering av systemiskt tillgängligt indakaterol.

I en ADME-studie på människa där indakaterol gavs peroralt skedde utsöndringen i högre grad via feces än via urinen. Indakaterol utsöndrades i feces huvudsakligen som oförändrad modersubstans (54 % av dosen) och i mindre grad som hydroxylerade indakaterolmetaboliter (23 % av dosen). Massbalansen var fullständig och ≥ 90 % av dosen återfanns i exkretet.

Serumkoncentrationen av indakaterol minskade flerfasiskt med en genomsnittlig terminal halveringstid på 45,5 till 126 timmar. Den effektiva halveringstiden, beräknad på basis av ackumulering av indakaterol efter upprepad dosering, låg mellan 40 och 52 timmar, vilket överensstämmer med den observerade tiden till steady state på 12 till 14 dagar.

Mometasonfuroat

Efter administrering av en intravenös bolusdos är den terminala halveringstiden $T_{1/2}$ för mometasonfuroat cirka 4,5 timmar. En radiomärkt, oralt inhaled dos utsöndras främst via feces (74 %) och i mindre utsträckning via urinen (8 %).

Interaktioner

Samtidig administrering av oralt inhaled indakaterol och mometasonfuroat vid steady state påverkade inte farmakokinetik en för någon av de aktiva substanserna.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering för mometasonfuroat ökade proportionellt mot dosen efter engångsdoser och multipla doser av Atecura Breezhaler 125 mikrogram/62,5 mikrogram och 125 mikrogram/260 mikrogram till friska försökspersoner. En mindre än proportionell ökning av systemisk exponering vid steady state observerades hos patienter med astma i dosintervallet 125 mikrogram/62,5 mikrogram till 125 mikrogram/260 mikrogram. Inga analyser av dosproportionalitet utfördes för indakaterol eftersom endast en dos användes för alla styrkor.

Pediatrisk population

Atecura Breezhaler kan användas till ungdomar (12 år och äldre) med samma dos som till vuxna. Säkerhet och effekt för Atecura Breezhaler för barn under 12 år har inte fastställts.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys utförd på astmapatienter efter inhalation av indakaterol/mometasonfuroat tyder på att ålder, kön, kroppsvikt, rökstatus, beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) vid baslinjen eller FEV₁ vid baslinjen inte har någon signifikant effekt på systemisk exponering för indakaterol och mometasonfuroat.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom den renala utsöndringen stod för en mycket liten andel av den totala elimineringen av indakaterol och mometasonfuroat har effekten av nedsatt njurfunktion på den systemiska exponeringen inte undersökts (se avsnitt Dosering).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Effekten av indakaterol/mometasonfuroat har inte undersökts hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion. Studier har dock genomförts med monoterapikomponenterna (se avsnitt Dosering).

Indakaterol

Patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade inga relevanta förändringar av $C_{\max}$ eller AUC för indakaterol. Inte heller sågs någon skillnad i proteinbindningsgrad mellan försökspersoner med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion och friska kontrollpersoner. Inga data finns tillgängliga beträffande försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion.

Mometasonfuroat

I en studie som undersökte administrering av en inhalerad engångsdos på 400 mikrogram mometasonfuroat via pulverinhalator hos försökspersoner med lätt (n=4), måttligt (n=4) och gravt (n=4) nedsatt leverfunktion fick endast 1 eller 2 personer i varje grupp detekterbara maximala plasmanivåer av mometasonfuroat (från 50 till 105 pikogram/ml). De observerade maximala plasmakoncentrationerna verkade öka med funktionsnedsättningens svårighetsgrad, men antalet detekterbara värden (analysens kvantifieringsgräns låg på 50 pikogram/ml) var få.

Andra särskilda populationer

Man såg inga större skillnader i total systemisk exponering (AUC) för de båda substanserna mellan japanska och kaukasiska försökspersoner. För andra etniska grupper eller raser är tillgängliga farmakokinetiska data otillräckliga.

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska analyser av respektive monoterapi och av kombinationsprodukten presenteras nedan.

Indakaterol och mometasonfuroat i kombination

Resultaten av de 13 veckor långa toxicitetsstudierna vid inhalation kunde främst hänföras till mometasonfuroatkomponenten och var typiska farmakologiska effekter av glukokortikoider. Ökad hjärtfrekvens på grund av indakaterol sågs hos hund efter administrering av indakaterol/mometasonfuroat eller enbart indakaterol.

Indakaterol

Effekter på hjärtkärlsystemet som kan tillskrivas indakaterols β_2 -agonistiska egenskaper inkluderade takykardi, arytmier och myokardlesioner hos hund. En lätt irritation i näshålan och larynx observerades hos gnagare.

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen eller klastogen potential.

Karcinogeniciteten utvärderades i en tvåårig studie på råtta och en sexmånadersstudie på transgena möss. Den ökade incidensen av benigna leiomyom och fokal hyperplasi i glatt muskulatur i ovarier

hos råtta överensstämde med liknande fynd för andra β_2 -agonister. Inga tecken på karcinogenicitet sågs hos mus.

Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var betydligt högre än de som förväntas hos människa.

Efter subkutan administrering till kanin kunde endast biverkningar av indakaterol på dräktighet och embryofetal utveckling visas vid doser som var mer än 500 gånger högre än de som uppnås hos människa vid daglig inhalation av 150 mikrogram (baserat på AUC 0-24 h).

Även om indakaterol inte påverkade den allmänna reproduktionsförmågan i en fertilitetsstudie på råtta, observerades en minskning av antalet dräktigheter hos F1-avkomman i en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta vid en exponering som var 14 gånger högre än vid behandling med indakaterol hos människa. Indakaterol var inte embryotoxiskt eller teratogent hos råtta eller kanin.

Mometasonfuroat

Alla effekter som observerats är typiska för föreningar i glukokortikoidklassen och beror på förstärkta farmakologiska effekter av glukokortikoider.

Mometasonfuroat hade ingen gentoxisk aktivitet i standardtester *in vitro* och *in vivo*.

I karcinogenicitetsstudier på mus och råtta sågs inte någon statistiskt signifikant ökning av tumörincidensen efter inhalation av mometasonfuroat.

Liksom andra glukokortikoider är mometasonfuroat teratogent för gnagare och kanin. Observerade effekter var navelbråck hos råtta, gomspalt hos mus samt agenesi av gallblåsan, navelbråck och krökta framtassar hos kanin. Man såg även minskad viktökning hos moderdjuren, effekter på fostrens tillväxt (lägre kroppsvikt och/eller försenad ossifiering) hos råtta, kanin och mus, samt minskad överlevnad hos avkomman till mus. I studier av reproduktionsfunktionen förlängde subkutant mometasonfuroat 15 mikrogram/kg gestationen och försvårade värkarbetet, vilket ledde till minskad överlevnad och kroppsvikt hos avkomman.

Miljöriskbedömningssudier har visat att mometason kan utgöra en risk för ytvatten (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/62,5 mikrogram
inhalationspulver, hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 150 mikrogram indakaterol (som acetat) och 80 mikrogram mometasonfuroat (indacaterol./mometason. Fur.).

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 125 mikrogram indakaterol (som acetat) och 62,5 mikrogram mometasonfuroat.

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/127,5 mikrogram
inhalationspulver, hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 150 mikrogram indakaterol (som acetat) och 160 mikrogram mometasonfuroat.

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 125 mikrogram indakaterol (som acetat) och 127,5 mikrogram mometasonfuroat.

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/260 mikrogram
inhalationspulver, hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 150 mikrogram indakaterol (som acetat) och 320 mikrogram mometasonfuroat.

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 125 mikrogram indakaterol (som acetat) och 260 mikrogram mometasonfuroat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller cirka 25 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat

Kapselskal

Gelatin

Tryckbläck

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Indakaterol

Miljörisk: Användning av indakaterol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Indakaterol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Indakaterol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.0000206 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.15 kg indacaterol maleate (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10
(ECHA default) (ECHA 2008).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus) (92/69/EC (L383) C.3) (CETA Study Nr.: 37/02/23, Report Nr. 1803/L):
EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (92/69/EEC (L.383) C.2)
(CETA Study Nr.: 1/03/22, Report Nr. 2066/L)

Fish:

Acute toxicity (Poecilia reticulata, guppy)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (CETA Study Nr: 37/02/21, Report Nr. 1807/L)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 300.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition)
(87/302/EEC Part C) (ARC Study No.: NOV30)

PNEC derivation:

PNEC = 100.0 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used, based on the fact that three acute toxicity studies are available, covering three trophic levels. An EC₅₀ of 100 mg/L is used for this calculation, based on the fact that no acute toxic

effects were observed in fish, Daphnia and algae at the highest tested concentration of 100.0 mg/L.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0000206 \mu\text{g/L} / 100.0 \mu\text{g/L} = 0.000000206$, i.e.

$PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of indacaterol has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable

(OECD301D). (CETA Study Nr.: 37/02/25, Report Nr.: 1811/L)

Justification of chosen degradation phrase:

Indacaterol is not readily biodegradable. Therefore, the phrase "Indacaterol is potentially persistent" is chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P = -0.74$ at 20.1°C (EC440/2008 A.8 8). (NOTOX Project 491643)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, indacaterol has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

In clinical studies which included urine collection, the amount of indacaterol excreted unchanged via urine was generally lower than 2% of the dose. In a human ADME study where indacaterol was given orally, the fecal route of excretion was dominant over the urinary route. Indacaterol was excreted into human feces primarily

as unchanged parent drug (54% of the dose) and, to a lesser extent, hydroxylated indacaterol metabolites (23% of the dose). (Novartis Core Data Sheet Onbrez® Breezhaler®).

References

ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

CETA Study Nr.:37/02/23, Report Nr. 1803/L. QAB149 Alga, growth inhibition test. Final report: 15.09.2004

No.: 1/03/22, Report No.: 2066/L. QAB149 Daphnia, acute immobilisation test. Final report: 15.09.2004

CETA Study Nr: 1807/L, Report Nr.: 37/02/21. QAB149 Fish, acute toxicity test. Final report: 15.09.2004

Study project Nr.: NOV30, Report No: ARC- -UL-0561. QAB149 Activated sludge respiration inhibition test. Final report: November 2002.

CETA Study Nr.: 37/02/25, Report Nr.: 1811/L. QAB149 Determination of ready biological degradability - closed bottle test. Final report:15.09.2004.

NOTOX Project 491643. Determination of physico-chemical properties of QAB149 DS / indacatarol maleate. Final report: 21.08.2009.

Novartis Core Data Sheet Onbrez® Breezhaler® and related products (indacaterol maleate). Version 2.1. 30. September 2013.

Mometasonfuroat

Miljörisk: Användning av mometasonfuroat har bedömts medföra hög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Mometasonfuroat bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Mometasonfuroat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 57.249 \cdot (100 - 45.98) = 0.0042 \mu\text{g/L} = 4.2 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 57.249 kg mometasonfuroat (sum of 39.3068 kg mometasonfuroat and 18.5614 kg mometasonfuroatmonohydrat, equaling 17.94 kg mometasonfuroat) (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 45.98 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation, as

predicted by SimpleTreat 4.0 using a $K_{d,sludge}$ value of 1937 L/Kg as concluded in Smithers Viscient, Study No., 359.6435, and a first order degradation constant of 0.00094 h^{-1} as derived from Smithers Viscient, Study No., 359.6446).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Smithers Viscient, Study No., 359.6386)

NOEC 72 h (growth rate) = 3.2 mg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea):

Chronic toxicity

NOEC 21 d (reproduction) = 0.34 mg/L

LOEC 21 d > 0.34 mg/L (OECD 211) (Smithers Viscient, Study No. 359.6439)

Fish (Pimephales promelas, fathead minnow):

Chronic toxicity

NOEC 32 d (growth) = 0.14 µg/L

LOEC = 0.22 µg/L (OECD 210) (Smithers Viscient, Study No. 359.6440)

Fish (Danio rerio, zebrafish):

Chronic toxicity

NOEC 65 d (slight change in sex ratio) = 0.00313 µg/L = 3.13 ng/L

LOEC = 0.010 µg/L = 10 ng/L (OECD 234) (IES Ltd, Study No. 20210269)

PNEC Derivation:

PNEC = 0.313 ng/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC (3.13 ng/L)/10, where 10 is the assessment factor used when long-term results from at least three species representing three trophic levels are available. The NOEC for the fish sexual development test in zebrafish (*Danio rerio*) has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 4.2 ng/L / 0.313 ng/L = 13.54, i.e. PEC/PNEC > 10 which justifies the phrase "Use of mometasone has been considered to result in high environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

<5 % ultimate biodegradation in 28 days, not readily biodegradable. The half-life for primary biodegradation was calculated to be 31 days, and the elimination rate constant was 0.0226 days⁻¹ (OECD 314B) (Smithers Viscient, Study No. 359.6446).

The fate and degradation of [14C]mometasone in two water-sediment systems was assessed in an OECD 308 study (Smithers Viscient, Study No. 359.6445).

Radioactivity associated with the sediment phase was extracted once with acetonitrile, then 0.1% hydrochloric acid in acetonitrile, and finally with acetonitrile:purified reagent water:hydrochloric acid 80:20:0.1, (v:v:v).

Mometasone rapidly dissipated from the water phase. Evidence of primary degradation was observed. One major peak (>10% AR) was detected in some of the chromatograms as a shoulder of the parent peak. Several minor regions of radioactivity (<10% AR) were observed in some of the chromatograms. The cumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ 2.6% and 3.0% AR in the two water-sediment systems at Day 100. The average amount of sediment-bound residue as 10.6% and 11.2% AR in the two water-sediment systems at Day 100. No radioactivity was detected as volatile organic at Day 100. Average material balance ranged from 92.0 to 97.2% AR throughout the 100-day study. The half-life of $[^{14}\text{C}]$ mometasone in the total water-sediment test systems ranged from 81 to 105 days. Overall, the evidence from this study shows that mometasone is expected to be slowly degraded in the environment.

Justification of chosen degradation phrase:

Based on the half-life in the total water-sediment test system, the phrase "Mometasone is slowly degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

BCF: 104.9 - 107.1 L/Kg (OECD 305). (Smithers Viscient, Study No. 359.6497)

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} = 4.68$ (pH 7) (OECD 107) (Smithers Viscient, Study No., 359.6385)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\text{BCF} < 500$, the following statement is used for mometasone: Mometasone has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

The portion of an inhaled mometasone furoate dose that is swallowed and absorbed in the gastrointestinal tract undergoes extensive metabolism to multiple metabolites. There are no major metabolites detectable in plasma. In human liver microsomes, mometasone furoate is metabolized by CYP3A4. After intravenous bolus administration, mometasone furoate has a terminal elimination T_{1/2} of approximately 4.5 hours. A radiolabelled, orally inhaled dose is excreted mainly in the feces (74 %) and to a lesser extent in the urine (8 %) (ATECTURA® BREEZHALER® Novartis CDS 2020).

PBT/vPvB assessment

Mometasone does not fulfil the screening criteria for a bioaccumulative substance and can therefore not be considered a potential PBT substance.

References

- ATECTURA® BREEZHALER® Novartis CDS 2020
- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Smithers Viscient, 2011. "[14C]Mometasone - Determining the Adsorption Coefficient (K_{oc}) Following OECD Guideline 106," Study No. 359.6435, SV, Wareham, MA, 09 June 2011.
- IES Ltd, 2023. "Mometasone furoate – Fish Sexual Development Test with Zebrafish (Danio rerio)," Study No. 20210269, Switzerland, 25 May 2023.

- Smithers Viscient, 2011. "Mometasone Furoate – Determining the Partition Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107," Study No., 359.6385, SV, Wareham, MA, USA, 10 March 2011.
- Smithers Viscient, 2011. "[14C]Mometasone - Determination of the Biodegradability of a Test Substance in Activated Sludge Based on OECD Method 314B," Study No. 359.6446, SV, Wareham, MA, 01 September 2011.
- Smithers Viscient 2011. "Mometasone Furoate – Activation Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209," Study No., 359.6441, SSL, Wareham, MA, USA 25 April 2011
- Smithers Viscient 2011. " Mometasone Furoate - Acute Toxicity to the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*," Study No., 359.6386, SV, Wareham, MA, USA 28 January 2011.
- Smithers Viscient, 2012. "Mometasone Furoate - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, (*Daphnia magna*), Under Flow-Through Conditions Following OECD Guideline #211," Study No. 359.6439, SV, Wareham, MA, 1 May 2012.
- Smithers Viscient, 2012. "Mometasone Furoate – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Following OECD Guideline #210," Study No. 359.6440, SV, Wareham, MA, 21 May 2012.
- Smithers Viscient, 2011. "[14C]Mometasone – Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308". Study No. 359.6445, SV, Wareham, MA, 6 September 2011.

- Smithers Viscient, 2012. "[¹⁴C]Mometasone - Flow-Through Bioconcentration and Metabolism Study with Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*) Following OECD Guideline 305," Study No. 359.6497, SV, Wareham, MA, 21 May 2012.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inhalatorn som medföljer varje ny förpackning ska användas. När förpackningen är slut ska den inhalator som medföljde i förpackningen kasseras.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering

Läs igenom hela **Bruksanvisningen** innan Aectura Breezhaler används.



Lägg i kapseln



Stick hål och släpp



Inhalera djupt



Kontrollera att kapseln är tom

1



**Steg 1a:
Ta av locket**



**Steg 1b:
Öppna inhalatorn**

2



**Steg 2a:
Stick hål på kapseln en gång.
Håll inhalatorn upprätt.
Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt.**

**Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.
Stick bara hål på kapseln en gång.**



**Steg 2b:
Släpp sidoknapparna**

3



**Steg 3a:
Andas ut helt
Blås inte ut i inhalatorn.**



**Steg 3b:
Inhalera läkemedlet med ett djupt andetag
Håll inhalatorn så som visas på bilden.
Placera munstycket i munnen. Slut läpparna ordentligt runt munstycket.
Tryck inte in sidoknapparna.**

4



Kontrollera att kapseln är tom
Öppna inhalatorn för att se om det finns något pulver kvar i kapseln.

Om pulver finns kvar i kapseln:

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 3a till 3d.



Kvarvarande pulver



Tom



Steg 1c:

Ta ut en kapsel

Skilj ett blister från blisterkartan.

Dra av skyddsfolien och ta ut kapseln.

Tryck inte kapseln genom folien.

Svälj inte kapseln.

Andas in snabbt och så djupt du kan.
Under inhalationen kommer du att höra ett surrande ljud.
Eventuellt känns smaken av läkemedlet när du inhalerar.



Steg 3c:

Håll andan

Håll andan i upp till 5 sekunder.

Steg 3d:

Skölj munnen

Skölj munnen med vatten efter varje dos och spotta ut vattnet.



Ta ut den tomma kapseln

Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.

Stäng inhalatorm och sätt på locket.



Steg 1d:

Lägg i kapseln

Lägg inte kapseln direkt i munstycket.

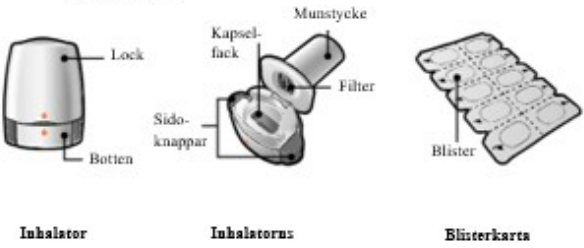


Steg 1e:

Stäng inhalatorn

Viktig information

- Aectura Breezhaler kapslar ska alltid förvaras i blistret och endast tas ut ur blistret precis före användningen.
- Tryck inte kapseln genom folien för att ta ut den från blistret.
- Svälj inte kapseln.
- Använd inte Aectura Breezhaler kapslar med någon annan inhalator.
- Använd inte Aectura Breezhaler inhalator för att ta något annat läkemedel i form av en kapsel.
- Stoppa aldrig kapseln i munnen eller i inhalatorns munstycke.
- Tryck inte på sidoknapparna mer än en gång.
- Blås inte ut i munstycket.
- Tryck inte in sidoknapparna medan du andas in genom munstycket.
- Ta inte i kapslarna med fuktiga händer.
- Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

En Aectura Breezhaler-förpackning innehåller: • en Aectura Breezhaler-inhalator • ett eller flera blister med 10 Aectura Breezhaler-kapslar som ska användas med inhalatorn  Inhalator Inhalatorns botten Blisterkarta	Vanliga frågor Varför hördes inget ljud från inhalatorn när jag inhalede? Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer kan du försiktigt lossa kapseln genom att knacka på basen till inhalatorn. Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 3a till 3d. Vad ska jag göra om det är pulver kvar i kapseln? Du har inte fått i dig tillräcklig mängd av läkemedlet. Stäng inhalatorn och upprepa steg 3a till 3d. Jag hostade efter inhalation - gör det något? Detta kan inträffa. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel. Jag kände en liten bit av kapseln på tungan, gör det något? Detta kan hända. Det är inte skadligt. Risken för att kapseln krossas ökar om du sticker hål på kapseln mer än en gång.	Rengöring av inhalatorn Torka munstyckets insida och utsida med en ren, torr och luddfri trasa så att eventuellt pulver avlägsnas. Håll inhalatorn torr. Tvätta aldrig inhalatorn med vatten. Kassering av inhalatorn efter användning Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras när alla kapslar i förpackningen har använts. Fråga apotekspersonal hur man kasserar läkemedel och inhalatorer som inte längre används.
---	---	--

Utförliga instruktioner om hur sensorn och appen ska användas finns i bruksanvisningen som medföljer sensorförpackningen och appen.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver).

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/62,5 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar

Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver, med produktkoden "IM150-80" tryckt med blått ovanför ett blått streck

på underdelen och produktlogotypen tryckt med blått omgivet av två blå streck på överdelen.

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/127,5 mikrogram
inhalationspulver, hårda kapslar

Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver, med produktkoden "IM150-160" tryckt med grått på underdelen och produktlogotypen tryckt med grått på överdelen.

Aectura Breezhaler 125 mikrogram/260 mikrogram
inhalationspulver, hårda kapslar

Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver, med produktkoden "IM150-320" tryckt med svart ovanför två svarta streck på underdelen och produktlogotypen tryckt med svart omgivet av två svarta streck på överdelen.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver, hård kapsel 125 mikrogram/127,5 mikrogram

Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver, med produktkoden "IM150-160" tryckt med grått på underdelen och produktlogotypen tryckt med grått på överdelen.

30 kapsel/kapslar blister, 280:20, F

3 x 30 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*

Inhalationspulver, hård kapsel 125 mikrogram/260 mikrogram

Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver, med produktkoden "IM150-320" tryckt med svart ovanför två svarta streck på underdelen och produktlogotypen tryckt med svart omgivet av två svarta streck på överdelen.

30 kapsel/kapslar blister, 318:31, F

3 x 30 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*

Inhalationspulver, hård kapsel 125 mikrogram/62,5 mikrogram

Transparenta (ofärgade) kapslar innehållande ett vitt pulver med produktkoden "IM150-80" tryckt med blått ovanför ett blått streck på underdelen och produktlogotypen tryckt med blått omgivet av två blå streck på överdelen.

30 kapsel/kapslar blister, 182:67, F

3 x 30 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*