

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aectura Breezhaler 125 microgramos/62,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)  
Aectura Breezhaler 125 microgramos/127,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)  
Aectura Breezhaler 125 microgramos/260 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aectura Breezhaler 125 microgramos/62,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Cada cápsula contiene 150 µg de indacaterol (como acetato) y 80 µg de furoato de mometasona.

Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 125 µg de indacaterol (como acetato) y 62,5 µg de furoato de mometasona.

Aectura Breezhaler 125 microgramos/127,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Cada cápsula contiene 150 µg de indacaterol (como acetato) y 160 µg de furoato de mometasona.

Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 125 µg de indacaterol (como acetato) y 127,5 µg de furoato de mometasona.

Aectura Breezhaler 125 microgramos/260 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Cada cápsula contiene 150 µg de indacaterol (como acetato) y 320 µg de furoato de mometasona.

Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 125 µg de indacaterol (como acetato) y 260 µg de furoato de mometasona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene aproximadamente 25 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, cápsula dura (polvo para inhalación).

Aectura Breezhaler 125 microgramos/62,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Cápsulas transparentes (incoloras) conteniendo un polvo blanco, con el código de producto "IM150-80" impreso en azul encima de una barra azul en el cuerpo y con el logo de producto impreso en azul y rodeado por dos barras azules en la tapa.

Aectura Breezhaler 125 microgramos/127,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Cápsulas transparentes (incoloras) conteniendo un polvo blanco, con el código de producto "IM150-160" impreso en gris en el cuerpo y con el logo de producto impreso en gris en la tapa.

Aectura Breezhaler 125 microgramos/260 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Cápsulas transparentes (incoloras) conteniendo un polvo blanco, con el código de producto "IM150-320" impreso en negro encima de dos barras negras en el cuerpo y con el logo de producto impreso en negro y rodeado por dos barras negras en la tapa.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Aectura Breezhaler está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que no están controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta inhalados.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### Adultos y adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada es de una cápsula que se inhala una vez al día.

Los pacientes deben recibir la concentración que contenga la dosis apropiada de furoato de mometasona de acuerdo con la gravedad de su enfermedad y deben ser reevaluados regularmente por un profesional sanitario.

La dosis máxima recomendada es 125 µg /260 µg una vez al día.

El tratamiento se debe administrar a la misma hora cada día. Se puede administrar a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día.

##### Poblaciones especiales

###### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con edad avanzada (65 años de edad o mayores) (ver sección 5.2).

###### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

###### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos sobre el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto se debe usar en estos pacientes sólo si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2).

###### *Población pediátrica*

La posología en pacientes de 12 años de edad y mayores es similar a la de adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas no se deben tragar.

Las cápsulas se deben administrar sólo con la ayuda del inhalador proporcionado con cada nueva prescripción (ver sección 6.6).

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en vez de inhalarlo.

Las cápsulas sólo se deben sacar del blíster inmediatamente antes de su uso.

Después de la inhalación, los pacientes deben enjuagarse su boca con agua sin tragarla (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### Información para pacientes que utilicen el sensor para Ateectura Breezhaler

El envase puede contener un sensor electrónico que se conecta a la base del inhalador.

El sensor para Ateectura Breezhaler es solo para uso en adultos.

El sensor para Ateectura Breezhaler no se debe utilizar en pacientes adolescentes, ya que la aplicación no dispone de la función de verificación del consentimiento del paciente ni cuenta del cuidador.

El sensor y la aplicación no son necesarios para la administración del medicamento al paciente. El sensor y la aplicación no controlan ni interfieren en la liberación del medicamento cuando se usa el inhalador.

El prescriptor puede valorar con el paciente si el uso del sensor y la aplicación es apropiado.

Para instrucciones detalladas sobre cómo usar el sensor y la aplicación, ver las Instrucciones de Uso proporcionadas en el envase con el sensor y la aplicación.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Empeoramiento de la enfermedad

No se debe usar este medicamento para tratar los síntomas agudos del asma, incluyendo episodios agudos de broncoespasmo, para los que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento del empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una nueva evaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas del asma podría ser mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

#### Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de este medicamento. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica, en particular, angioedema (incluyendo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara) urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

#### Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, la administración de este medicamento puede producir broncoespasmo paradójico que podría ser mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir

inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

### Efectos cardiovasculares de los agonistas beta

Al igual que otros medicamentos que contienen agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, este medicamento puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinados por el incremento en la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio agudo, arritmias cardíacas, hipertensión), trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en pacientes que son raramente sensibles a los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos.

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

Aunque se ha notificado que los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos (LABA) o medicamentos que contengan una combinación con un LABA como Atecura Breezhaler se deben usar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de la misma o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.

### Hipocaliemia con agonistas beta

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con asma grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (ver sección 4.5).

No se ha observado hipocaliemia clínicamente relevante en los ensayos clínicos de indacaterol/furoato de mometasona a la dosis terapéutica recomendada.

### Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos y corticosteroides puede producir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

No se ha investigado el uso de este medicamento en pacientes con diabetes mellitus Tipo I ni diabetes mellitus Tipo II no controlada.

### Prevención de infecciones orofaríngeas

Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

### Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con corticoides inhalados, especialmente si se han administrado a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que se produzcan estos efectos es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral y puede variar entre individuos y entre las diferentes preparaciones con corticosteroides.

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Este medicamento se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas no tratadas.

### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se realizaron estudios de interacción específicos con indacaterol/furoato de mometasona. La información sobre la posibilidad de interacción está basada en la posibilidad de cada uno de los componentes en monoterapia.

### Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como otros medicamentos que contienen un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico, este medicamento se debe administrar con precaución en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT debido a que cualquier efecto de estos sobre el intervalo QT puede verse potenciado. Los medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### Tratamiento hipocaliémico

La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos (ver sección 4.4).

### Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. Por tanto, este medicamento no se debe administrar junto con bloqueantes beta-adrenérgicos a menos que haya razones que claramente justifiquen su uso. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardiosselectivos, aunque éstos también se deben administrar con precaución.

## Interacción con inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína-P

La inhibición del CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) no tiene impacto sobre la seguridad de dosis terapéuticas de Atecura Breezhaler.

La inhibición de los agentes principales del aclaramiento de indacaterol (CYP3A4 y P-gp) o de furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica de indacaterol o de furoato de mometasona.

Debido a que la concentración plasmática alcanzada después de una dosis inhalada es muy baja, no es probable que existan interacciones clínicamente significativas con furoato de mometasona. Sin embargo, puede existir un aumento potencial de la exposición sistémica a furoato de mometasona cuando se coadministra con inhibidores del CYP3A4 potentes (p.ej. ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

## Otros agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada

No se ha estudiado la administración concomitante de este medicamento con otros medicamentos que contienen agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas (ver las secciones 4.8 y 4.9).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Atecura Breezhaler o de sus componentes individuales (indacaterol y furoato de mometasona) en mujeres embarazadas para determinar si existe algún riesgo.

Indacaterol no fue teratogénico en ratas ni conejos tras la administración subcutánea (ver sección 5.3). En los estudios de reproducción en animales con ratones, ratas y conejos preñados, furoato de mometasona produjo un aumento de las malformaciones fetales y disminuyó la supervivencia fetal y el crecimiento.

Como otros medicamentos conteniendo agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Este medicamento se debe utilizar únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para la paciente justifica el posible riesgo para el feto.

### Lactancia

No existe información disponible sobre la presencia de indacaterol o furoato de mometasona en leche humana, los efectos sobre los niños lactantes o los efectos en la producción de leche. Otros corticosteroides inhalados similares al furoato de mometasona se transfieren a leche humana. Se han detectado indacaterol (incluyendo sus metabolitos) y mometasona en la leche de ratas lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o en hembras.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o

insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes a las 52 semanas fueron asma (exacerbación) (26,9 %), nasofaringitis (12,9 %), infección del tracto respiratorio superior (5,9 %) y cefalea (5,8 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). La frecuencia de las reacciones adversas se basa en el estudio PALLADIUM. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1 Reacciones adversas**

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Candidiasis* <sup>1</sup>	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad* <sup>2</sup>	Frecuente
	Angioedema* <sup>3</sup>	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia* <sup>4</sup>	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* <sup>5</sup>	Frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente
	Catarata* <sup>6</sup>	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia* <sup>7</sup>	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma (exacerbación)	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo* <sup>8</sup>	Frecuente
	Disfonía	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción* <sup>9</sup>	Poco frecuente
	Prurito* <sup>10</sup>	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético* <sup>11</sup>	Frecuente
	Espasmos musculares	Poco frecuente
<p>* Indica la agrupación de términos preferentes (PTs):</p> <p>1 Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.</p> <p>2 Erupción por fármaco, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción prurítica, urticaria.</p> <p>3 Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbital, hinchazón del párpado.</p> <p>4 Glucosa en sangre elevada, hiper glucemia.</p> <p>5 Cefalea, cefalea tensional.</p> <p>6 Catarata, catarata cortical</p> <p>7 Frecuencia cardíaca elevada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.</p> <p>8 Dolor oral, malestar orofaríngeo, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta, odinofagia.</p> <p>9 Erupción por fármaco, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.</p> <p>10 Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito genital.</p> <p>11 Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor musculoesquelético torácico.</p>		

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sospecha de sobredosis se deben proporcionar medidas de soporte generales y tratamiento sintomático.

Una sobredosis puede producir signos, síntomas o reacciones adversas asociados con las acciones farmacológicas de los componentes por separado (p.ej. taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareos, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocaliemia, hiperglucemia, supresión de la función del eje hipotalámico hipofisario adrenal).

Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos para tratar los efectos beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que el uso de bloqueantes beta<sub>2</sub>-adrenérgicos puede provocar broncoespasmos. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excepto anticolinérgicos, código ATC: R03AK14

#### Mecanismo de acción

Este medicamento es una combinación de indacaterol, un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico de acción prolongada (LABA), y furoato de mometasona, un corticosteroide inhalado sintético (ICS).

#### Indacaterol

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenerreceptores beta<sub>2</sub>, incluido indacaterol, son atribuibles, al menos en parte, al aumento de los niveles de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico), que causa relajación del músculo liso bronquial.

Cuando se inhala, indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta<sub>2</sub>-adrenérgico humano con una potencia a nivel nanomolar. En bronquio humano aislado, indacaterol tiene un comienzo de acción rápido y una larga duración de la acción.

Aunque los receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores beta<sub>1</sub>-adrenérgicos son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos que representan entre el 10% y el 50% del total de receptores adrenérgicos.

#### Furoato de mometasona

El furoato de mometasona es un corticosteroide sintético con una elevada afinidad por los receptores de los glucocorticoides y con propiedades antiinflamatorias locales. *In vitro*, furoato de mometasona inhibe la liberación de leucotrienos por los leucocitos de los pacientes alérgicos. En cultivos celulares, furoato de mometasona ha demostrado una elevada potencia de inhibición de la síntesis y liberación de IL-1, IL-5, IL-6 y TNF-alfa. También es un potente inhibidor de la producción de leucotrienos y de la

producción de citoquinas Th2, IL-4 e IL-5, por los linfocitos T CD4 + humanos.

### Efectos farmacodinámicos

El perfil de respuesta farmacodinámica de este medicamento se caracteriza por el rápido inicio de acción a los 5 minutos después de la dosis y el efecto sostenido durante el intervalo de dosis completo de 24 horas, como se evidencia por la mejora en el volumen espiratorio forzado valle en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) frente a sus comparadores a las 24 horas después de la dosis.

No hubo evidencia de taquifilaxia en los beneficios de este medicamento en la función pulmonar con el paso del tiempo.

### Intervalo QTc

No se ha evaluado el efecto de este medicamento sobre el intervalo QTc en un estudio exhaustivo QT (TQT). No se conocen propiedades de prolongación del QTc para furoato de mometasona.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y seguridad de Ateectura Breezhaler en pacientes adultos y adolescentes con asma persistente se evaluó en dos estudios fase III aleatorizados, doble ciegos (PALLADIUM y QUARTZ) de diferentes duraciones.

El estudio PALLADIUM fue un estudio pivotal de 52 semanas de duración que evaluó Ateectura Breezhaler 125 µg /127,5 µg una vez al día (N=439) y 125 µg /260 µg una vez al día (N=445) en comparación con furoato de mometasona 400 µg una vez al día (N=444) y 800 µg al día (administrado como 400 µg dos veces al día) (N=442), respectivamente. Un tercer grupo control incluyó pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50 µg /500 µg dos veces al día (N=446). Se requirió que todos los pacientes tuviesen asma sintomática (puntuación ACQ-7  $\geq 1,5$ ) y estuvieran con tratamiento de mantenimiento del asma empleando un corticosteroide sintético inhalado (ICS) con o sin LABA durante al menos los 3 meses previos al inicio del estudio. Durante la selección, 31% de los pacientes habían tenido antecedentes de exacerbación en el año anterior. Durante la inclusión en el estudio, la medicación para el asma más frecuente notificada fueron dosis medias de ICS (20%), dosis altas de ICS (7%) o dosis bajas de ICS en combinación con un LABA (69%).

El objetivo primario del estudio fue demostrar superioridad, tanto de Ateectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg una vez al día sobre furoato de mometasona 400 µg una vez al día como de Ateectura Breezhaler 125 µg/260 µg una vez al día sobre furoato de mometasona 400 µg dos veces al día, en términos de FEV<sub>1</sub> valle en la semana 26.

En la semana 26, Ateectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg y 125 µg/260 µg una vez al día demostraron mejoras estadísticamente significativas en FEV<sub>1</sub> valle y en el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-7) en comparación con furoato de mometasona 400 µg una o dos veces al día, respectivamente (ver Tabla 2). Los hallazgos en la semana 52 fueron consistentes con los de la semana 26.

Ateectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg y 125 µg/260 µg una vez al día demostraron una reducción clínicamente relevante en la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves (variable secundaria), en comparación con furoato de mometasona 400 µg una y dos veces al día (ver Tabla 2).

En la Tabla 2 se describen la mayoría de los resultados de las variables clínicamente relevantes.

**Tabla 2 Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio PALLADIUM a las semanas 26 y 52**

Variable	Tiempo/ Duración	Aectura Breezhaler <sup>1</sup> vs MF <sup>2</sup>		Aectura Breezhaler <sup>1</sup> vs SAL/FP <sup>3</sup>
		Dosis media vs dosis media	Dosis alta vs Dosis alta	Dosis alta vs Dosis alta
<b>Función pulmonar</b>				
<i>FEV<sub>1</sub> valle<sup>4</sup></i>				
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	Semana 26 (variable primaria)	211 ml <0,001 (167, 255)	132 ml <0,001 (88, 176)	36 ml 0,101 (-7, 80)
	Semana 52	209 ml <0,001 (163, 255)	136 ml <0,001 (90, 183)	48 ml 0,040 (2, 94)
<i>Media del Flujo espiratorio máximo (PEF) por la mañana *</i>				
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	Semana 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>Media del Flujo espiratorio máximo (PEF) por la tarde *</i>				
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	Semana 52	29,1 l/min (23,3, 34,8)	23,7 l/min (18,0, 29,5)	9,1 l/min (3,3, 14,9)
<b>Síntomas</b>				
<i>ACQ-7</i>				
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	Semana 26 (variable secundaria principal)	-0,248 <0,001 (-0,334, -0,162)	-0,171 <0,001 (-0,257, -0,086)	-0,054 0,214 (-0,140, 0,031)
	Semana 52	-0,266 (-0,354, -0,177)	-0,141 (-0,229, -0,053)	0,010 (-0,078, 0,098)
<i>Respondedores ACQ (porcentaje de pacientes que alcanzan la diferencia mínima clínicamente relevante (MCID) respecto a los valores basales con ACQ ≥0,5)</i>				
Porcentaje	Semana 26	76% vs 67%	76% vs 72%	76% vs 76%
Odds ratio (IC 95%)	Semana 26	1,73 (1,26, 2,37)	1,31 (0,95, 1,81)	1,06 (0,76, 1,46)
Porcentaje	Semana 52	82% vs 69%	78% vs 74%	78% vs 77%
Odds ratio (IC 95%)	Semana 52	2,24 (1,58, 3,17)	1,34 (0,96, 1,87)	1,05 (0,75, 1,49)
<i>Porcentaje de días libres de medicación de rescate*</i>				
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	Semana 52	8,6 (4,7, 12,6)	9,6 (5,7, 13,6)	4,3 (0,3, 8,3)
<i>Porcentaje de días sin síntomas*</i>				
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	Semana 52	9,1 (4,6, 13,6)	5,8 (1,3, 10,2)	3,4 (-1,1, 7,9)

<b>Tasa anual de exacerbaciones por asma</b>				
<i>Exacerbaciones moderadas o graves</i>				
AR	Semana 52	0,27 vs 0,56	0,25 vs 0,39	0,25 vs 0,27
RR (IC 95%)	Semana 52	0,47 (0,35, 0,64)	0,65 (0,48, 0,89)	0,93 (0,67, 1,29)
<i>Exacerbaciones graves</i>				
AR	Semana 52	0,13 vs 0,29	0,13 vs 0,18	0,13 vs 0,14
RR (IC 95%)	Semana 52	0,46 (0,31, 0,67)	0,71 (0,47, 1,08)	0,89 (0,58, 1,37)
* Valor medio durante la duración del tratamiento				
** RR<1,00 favorable para indacaterol/furoato de mometasona				
1 Ateectura Breezhaler dosis media: 125 µg/127,5 µg una vez al día; dosis alta: 125 µg/260 µg una vez al día.				
2 MF: furoato de mometasona dosis media: 400 µg una vez al día; dosis alta: 400 µg dos veces al día (contenido de la dosis). Furoato de mometasona 127,5 µg una vez al día y 260 µg una vez al día en Ateectura Breezhaler son comparables con furoato de mometasona 400 µg una vez al día y 800 µg al día (administrados como 400 µg dos veces al día).				
3 SAL/FP: salmeterol/propionato de fluticasona dosis alta: 50 µg/500 µg dos veces al día (contenido de la dosis).				
4 FEV <sub>1</sub> valle: media de los dos valores de FEV <sub>1</sub> medidos a las 23 horas 15 min y a las 23 horas 45 min después de la dosis de la tarde.				
La variable primaria (FEV <sub>1</sub> valle a la semana 26) y la variable secundaria principal (ACQ-7 a la semana 26) fueron parte de la estrategia de prueba confirmatoria y por tanto se controlaron para multiplicidad. El resto de las variables no estaban incluidas en la estrategia de prueba confirmatoria.				
RR = razón de tasas, AR = tasa anualizada				

### Análisis conjunto predeterminado

Ateectura Breezhaler 125 µg/260 µg una vez al día también se estudió como un comparador activo en otro estudio fase III (IRIDIUM) en el que todos los sujetos tenían antecedentes de exacerbación y requirieron corticosteroides sistémicos en el año anterior. Se realizó un análisis conjunto predeterminado de los estudios IRIDIUM y PALLADIUM para comparar Ateectura Breezhaler 125 µg/260 µg una vez al día con salmeterol/fluticasona 50 µg /500 µg dos veces al día para las variables FEV<sub>1</sub> valle y ACQ-7 en la semana 26 y la tasa anualizada de exacerbaciones. El análisis conjunto demostró que Ateectura Breezhaler mejoró el FEV<sub>1</sub> valle en 43 ml (IC 95%: 17, 69) y la puntuación ACQ-7 en -0,091 (IC 95%: -0,153, -0,030) en la semana 26 y redujo la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas moderadas o graves en un 22% (RR: 0,78; IC 95%: 0,66, 0,93) y de exacerbaciones graves en un 26% (RR: 0,74; IC 95%: 0,61, 0,91) frente a salmeterol/fluticasona.

El QUARTZ fue un estudio de 12 semanas de duración que evaluó Ateectura Breezhaler 125 µg/62,5 µg una vez al día (N=398) en comparación con furoato de mometasona 200 µg una vez al día (N=404). Se requirió que todos los sujetos fuesen asmáticos sintomáticos y con una terapia de mantenimiento de asma utilizando dosis bajas de ICS (con o sin LABA) durante al menos 1 mes antes del comienzo del estudio. Al inicio del estudio, las terapias que se notificaron más frecuentemente fueron dosis bajas de ICS (43%) y LABA/dosis bajas de ICS (56%). La variable primaria del estudio era demostrar la superioridad de Ateectura Breezhaler 125 µg /62,5 µg una vez al día sobre furoato de mometasona 200 µg una vez al día en términos de FEV<sub>1</sub> valle en la semana 12.

Ateectura Breezhaler 125 µg /62,5 µg una vez al día demostró una mejora estadísticamente significativa en los valores respecto al basal de FEV<sub>1</sub> valle en la semana 12 y en la puntuación del Cuestionario de Control del Asma (ACQ-7) en comparación con mometasona furoato 200 µg una vez al día.

Los resultados de las variables más relevantes clínicamente se describen en la Tabla 3.

**Tabla 3 Resultados de las variables primaria y secundaria en el estudio QUARTZ en la semana 12**

<b>Variab</b> les	<b>Ate</b> ctura Breezhaler dosis baja* vs MF dosis baja**
<b>Función pulmonar</b>	
<i>FEV<sub>1</sub> valle (variable primaria)***</i>	
Diferencia entre tratamientos	182 ml
Valor p	<0,001
(IC 95%)	(148, 217)
<i>Media del Flujo espiratorio máximo (PEF) por la mañana</i>	
Diferencia entre tratamientos	27,2 l/min
(IC 95%)	(22,1, 32,4)
<i>Flujo espiratorio máximo (PEF) por la tarde</i>	
Diferencia entre tratamientos	26,1 l/min
(IC 95%)	(21,0, 31,2)
<b>Síntomas</b>	
<i>ACQ-7 (variable secundaria principal)</i>	
Diferencia entre tratamientos	-0,218
Valor p	<0,001
(IC 95%)	(-0,293, -0,143)
<i>Porcentaje de pacientes que alcanzan la diferencia mínima clínicamente relevante (MCID) respecto a los valores basales con ACQ ≥0,5</i>	
Porcentaje	75% vs 65%
Odds ratio	1,69
(IC 95%)	(1,23, 2,33)
<i>Porcentaje de días sin medicación de rescate</i>	
Diferencia entre tratamientos	8,1
(IC 95%)	(4,3, 11,8)
<i>Porcentaje de días sin síntomas</i>	
Diferencia entre tratamientos	2,7
(IC 95%)	(-1,0, 6,4)
* Atectura Breezhaler dosis baja: 125/62,5 µg una vez al día.	
** MF: furoato de mometasona dosis baja: 200 µg una vez al día (contenido de la dosis). Furoato de mometasona 62,5 µg en Atectura Breezhaler una vez al día es comparable con furoato de mometasona 200 µg una vez al día (contenido de la dosis).	
*** FEV <sub>1</sub> valle:	

### Población pediátrica

En el estudio PALLADIUM, que incluyó a 106 adolescentes (12-17 años de edad), las mejoras en el FEV<sub>1</sub> valle en la semana 26 fueron 0,173 litros (IC 95%: -0,021, 0,368) para Atectura Breezhaler 125 µg /260 µg una vez al día frente a furoato de mometasona 800 µg (es decir, dosis altas) y 0,397 litros (IC 95%: 0,195, 0,599) para Atectura Breezhaler 125 µg/127,5 µg una vez al día frente a furoato de mometasona 400 µg una vez al día (es decir, dosis media).

En el estudio QUARTZ, que incluyó a 63 adolescentes (12-17 años de edad), la diferencia entre tratamientos de las medias por mínimos cuadrados del FEV<sub>1</sub> valle en el día 85 (semana 12) fue de 0,251 litros (IC 95%: 0,130, 0,371).

Para los subgrupos de los adolescentes, las mejoras en la función pulmonar, en los síntomas y en la reducción de exacerbaciones fueron consistentes con las de la población general.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con indacaterol/furoato de mometasona en uno o más grupos de la población pediátrica en asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la

población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la inhalación de Ateectura Breezhaler, la mediana de tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de indacaterol y furoato de mometasona fue aproximadamente de 15 minutos y 1 hora, respectivamente.

En base a los datos de comportamiento *in vitro*, se espera que la dosis liberada a los pulmones de cada uno de los componentes en monoterapia sea similar para la combinación de indacaterol/furoato de mometasona y los productos por separado. La exposición a indacaterol y furoato de mometasona en estado estacionario tras la inhalación de la combinación fue similar a la exposición sistémica tras la inhalación de maleato de indacaterol o furoato de mometasona como componentes en monoterapia.

Tras la inhalación de la combinación, la biodisponibilidad absoluta se ha estimado en aproximadamente 45% para indacaterol y menos del 10% para furoato de mometasona.

### Indacaterol

Las concentraciones de indacaterol aumentaron con la administración repetida de una dosis diaria. El estado estacionario se alcanzó entre los 12 a 14 días. La tasa de acumulación media de indacaterol, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el día 14 comparado con el día 1, se encontró en el intervalo de 2,9 a 3,8 para dosis únicas diarias inhaladas entre 60 µg y 480 µg (dosis liberada). Los resultados de exposición sistémica de un compuesto con absorción pulmonar y gastrointestinal muestran que alrededor de un 75% de la exposición sistémica fue por absorción pulmonar y alrededor de un 25% a partir de la absorción gastrointestinal.

### Furoato de mometasona

Las concentraciones de furoato de mometasona aumentaron con la administración repetida de una dosis unitaria a través del inhalador Breezhaler. El estado estacionario se alcanzó después de los 12 días. La tasa de acumulación media de furoato de mometasona, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el día 14 comparado con el día 1, se encontró en el intervalo de 1,61 a 1,71 para dosis únicas diarias inhaladas entre 62,5 y 260 µg como parte de la combinación de indacaterol/furoato de mometasona.

Se estimó que la biodisponibilidad oral absoluta de furoato de mometasona era muy baja (<2%) tras la administración oral de furoato de mometasona.

### Distribución

#### Indacaterol

Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución ( $V_z$ ) de indacaterol fue de 2.361 a 2.557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de 94,1 a 95,3% y 95,1 a 96,2%, respectivamente.

#### Furoato de mometasona

Después de la administración de un bolo intravenoso, el  $V_d$  es 332 litros. La unión de furoato de mometasona a proteínas *in vitro* es elevada, 98% a 99% en un rango de concentración de 5 a 500 nanogramos/ml.

### Biotransformación

#### Indacaterol

Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un ensayo ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en humanos, indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero, representando aproximadamente un tercio del total del AUC de 24 horas relacionada con el fármaco.

El metabolito más abundante en el suero fue un derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes fueron O-glucurónidos fenólicos de indacaterol e indacaterol hidroxilado. Se indentificaron, asimismo, otros metabolitos, un diastereómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido de indacaterol y productos C- y N-desalquilados.

Investigaciones *in vitro* indicaron que el UGT1A1 fue la única isoforma de la UGT que metabolizaba indacaterol al O-glucurónido fenólico. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que el CYP3A4 es la principal isoenzima responsable de la hidroxilación de indacaterol. Otros estudios *in vitro* indicaron que indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

*In vitro*, la isoforma UGT1A1 es el principal contribuyente al aclaramiento metabólico de indacaterol. Sin embargo, tal y como se mostró en un ensayo clínico en poblaciones con diferentes genotipos UGT1A1, la exposición sistémica de indacaterol no se afecta significativamente por el genotipo UGT1A1.

#### Furoato de mometasona

La porción de la dosis inhalada de furoato de mometasona que puede ser deglutida y absorbida en el tracto gastrointestinal experimenta un amplio metabolismo que produce múltiples metabolitos. No existen metabolitos mayores detectados en plasma. El furoato de mometasona se metaboliza por el CYP3A4 en los microsomas hepáticos humanos.

#### Eliminación

##### Indacaterol

En ensayos clínicos que incluían la recolección de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en la orina fue generalmente inferior al 2% de la dosis. El aclaramiento renal de indacaterol estuvo comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,20 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 18,8 a 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 al 6% del aclaramiento sistémico) en la eliminación de indacaterol disponible sistémicamente.

En un estudio ADME en humanos en el que se administró indacaterol vía oral, la excreción vía fecal fue predominante sobre la vía urinaria. El indacaterol se excretó principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolitos de indacaterol hidroxilado (23% de la dosis). El balance de masas se completó, con  $\geq 90\%$  de la dosis recuperada en lo excretado.

Las concentraciones séricas de indacaterol descendieron de manera multifásica con una semivida terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas osciló entre 40 y 52 horas lo cual es consistente con el tiempo observado para alcanzar el estado estacionario de aproximadamente 12 a 14 días.

##### Furoato de mometasona

Tras la administración en bolo intravenoso, la semivida ( $T_{1/2}$ ) de eliminación terminal fue de aproximadamente 4,5 horas. Una dosis radiomarcada inhalada oralmente, se excreta principalmente en heces (74%) y en menor cantidad en orina (8%).

#### Interacciones

La administración concomitante de indacaterol inhalado oral y furoato de mometasona en el estado estacionario no tuvo efecto sobre la farmacocinética de ninguna de las sustancias activas.

#### Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica a furoato de mometasona aumentó de forma proporcional a la dosis tras la administración a voluntarios sanos de dosis únicas o múltiples de Aectura Breezhaler 125  $\mu\text{g}/62,5 \mu\text{g}$

y 125 µg/260 µg. Se observó un aumento de la exposición sistémica en estado estacionario que no llegaba a ser proporcional en pacientes con asma por encima del intervalo de dosis de 125 µg /62,5 µg a 125 µg/260 µg. No se realizaron evaluaciones de proporcionalidad de dosis para indacaterol porque sólo se empleó una dosis en todas las concentraciones.

#### Población pediátrica

Ateectura Breezhaler puede utilizarse en pacientes adolescentes (12 años de edad y mayores) con la misma posología que en adultos.

#### Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con asma después de la inhalación de indacaterol/furoato de mometasona no reveló ningún efecto significativo de la edad, sexo, peso corporal, hábito tabáquico, valor basal estimado de la tasa de filtración glomerular (TFG) y valor basal de FEV<sub>1</sub> sobre la exposición sistémica a indacaterol y furoato de mometasona.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Debido a que la contribución de la vía urinaria es muy escasa en la eliminación total del organismo de indacaterol y de furoato de mometasona, no se han investigado los efectos de la insuficiencia renal sobre su exposición sistémica (ver sección 4.2).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha evaluado el efecto de indacaterol/furoato de mometasona en sujetos con insuficiencia hepática. Sin embargo se han realizado estudios con los componentes en monoterapia (ver sección 4.2).

#### *Indacaterol*

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no mostraron cambios relevantes en la C<sub>max</sub> o AUC de indacaterol, ni la unión a proteínas fue diferente entre pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y sus controles sanos. No se dispone de datos en sujetos con insuficiencia hepática grave.

#### *Furoato de mometasona*

En un estudio que evaluaba la administración de una dosis única de 400 µg de furoato de mometasona a través de un inhalador de polvo seco, en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=4), moderada (n=4) y grave (n=4), sólo 1 o 2 pacientes en cada grupo tuvieron concentraciones plasmáticas máximas de furoato de mometasona detectables (comprendidas entre 50 y 105 picogramos/ml). Las concentraciones plasmáticas máximas observadas parecían aumentar con la gravedad de la insuficiencia hepática; sin embargo, los valores numéricos de los niveles detectables (límite de cuantificación inferior del ensayo era de 50 picogramos/ml) eran bajos.

#### Otras poblaciones especiales

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre japoneses y caucásicos. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

A continuación se presentan las evaluaciones preclínicas de cada uno de los componentes en monoterapia y de la combinación.

#### Combinación de indacaterol y furoato de mometasona

Los hallazgos encontrados durante los estudios de toxicidad tras 13 semanas de inhalación se atribuyeron principalmente al furoato de mometasona y fueron los típicos efectos farmacológicos de los glucocorticoides. Aumentos en la frecuencia cardiaca asociados con indacaterol fueron aparentes

en perros después de la administración de indacaterol/furoato de mometasona o indacaterol solo.

### Indacaterol

Los efectos sobre el sistema cardiovascular atribuibles a las propiedades agonistas beta<sub>2</sub> de indacaterol incluyeron taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas en perros. En roedores se observó una leve irritación de las fosas nasales y laringe.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún efecto mutagénico o clastogénico.

Se evaluó la carcinogenicidad en un estudio de dos años en ratas y en un estudio transgénico de seis meses en ratones. El aumento de la incidencia de leiomiomas benignos de ovarios e hiperplasia focal del músculo liso de ovarios en ratas fue consistente con hallazgos similares observados con otros agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones.

Todos estos hallazgos se observaron con exposiciones suficientemente superiores a las previstas en humanos.

Después de la administración subcutánea en un estudio en conejos, los efectos adversos de indacaterol sobre el embarazo y el desarrollo embrional/fetal sólo se pudieron demostrar a dosis 500 veces superiores a las alcanzadas tras la inhalación diaria de 150 µg en humanos (en base a AUC<sub>0-24 h</sub>).

Aunque indacaterol no afectó a la capacidad reproductora general en un estudio de fertilidad en ratas, se observó un descenso en el número de descendientes de la progenie F<sub>1</sub> en un estudio de desarrollo en ratas peri y post-natal a una exposición 14 veces más elevada que en humanos tratados con indacaterol. Indacaterol no fue embriotóxico o teratogénico en ratas o conejos.

### Furoato de mometasona

Todos los efectos observados han sido los típicos de la clase de los glucocorticoides y se encuentra relacionados con efectos farmacológicos exagerados de estos compuestos. El furoato de mometasona no mostró actividad genotóxica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratón y ratas, furoato de mometasona inhalado no demostró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores.

Al igual que otros glucocorticoides, furoato de mometasona es teratogénico en roedores y en conejo. Los efectos observados consistieron en hernia umbilical en rata, fisura de paladar en ratón y agenesia de vesícula biliar, hernia umbilical y flexión de patas delanteras en conejo. También se produjeron reducciones de la ganancia de peso corporal por las madres, efectos sobre el desarrollo fetal (un menor peso corporal fetal y/o retraso de la osificación) en ratas, conejos y ratón, y una menor supervivencia de las crías de ratón. En estudios de función reproductiva, 15 µg/kg de furoato de mometasona subcutáneo causaron una prolongación de la gestación, dificultad en el parto, con una reducción de la supervivencia y del peso corporal de las crías.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

## Cubierta de la cápsula

Gelatina

Tinta de impresión

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable.

Blíster unidosos perforado de PA/Alu/PVC – Alu. Cada blíster contiene 10 cápsulas duras.

#### Aectura Breezhaler 125 microgramos/62,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Envase unitario conteniendo 10 x 1 o 30 x 1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador.

Envase conteniendo 30 x 1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador y 1 sensor.

Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas duras y 3 inhaladores.

Envase múltiple conteniendo 150 (15 envases de 10 x 1) cápsulas duras y 15 inhaladores.

#### Aectura Breezhaler 125 microgramos/127,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Envase unitario conteniendo 10 x 1 o 30 x 1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador.

Envase conteniendo 30 x 1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador y 1 sensor.

Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas duras y 3 inhaladores.

Envase múltiple conteniendo 150 (15 envases de 10 x 1) cápsulas duras y 15 inhaladores.

#### Aectura Breezhaler 125 microgramos/260 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Envase unitario conteniendo 10 x 1 o 30 x 1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador.

Envase conteniendo 30 x 1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador y 1 sensor.

Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30 x 1) cápsulas duras y 3 inhaladores.

Envase múltiple conteniendo 150 (15 envases de 10 x 1) cápsulas duras y 15 inhaladores.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se debe utilizar el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. El inhalador de cada envase se debe desechar una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## Instrucciones de uso y manipulación

Por favor, lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Aectura Breezhaler.



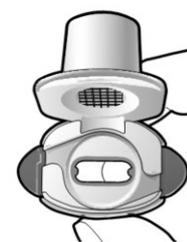
**Introducir**



**Perforar y soltar**



**Inhalar profundamente**



**Comprobar que la cápsula esté vacía**

1

2

3

Comprobar



Paso 1a:  
**Retire el capuchón**



Paso 1b:  
**Abra el inhalador**



Paso 2a:  
**Perfore la cápsula una sola vez**  
Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo.

Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula.  
Perfore la cápsula sólo una vez.



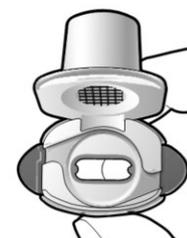
Paso 2b:  
**Sulte completamente los pulsadores**



Paso 3a:  
**Espire completamente**  
No sople dentro del inhalador.



Paso 3b:  
**Inhale el medicamento profundamente**  
Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella.  
No presione los pulsadores.



**Comprobar que la cápsula esté vacía**  
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

Si queda polvo en la cápsula:

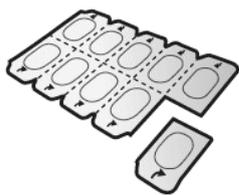
- Cierre el inhalador
- Repita los pasos 3a a 3d.



Queda polvo



Vacía



Paso 1c:

**Extraiga la cápsula**

Separe uno de los blísteres de la tira del blíster.

Abra el blíster y extraiga una cápsula.

No presione la cápsula a través de la lámina.

No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.

Durante la inhalación oírá un zumbido.

Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale.



Paso 3c:

**Contenga la respiración**

Contenga la respiración durante 5 segundos.

Paso 3d:

**Enjuague la boca**

Enjuague su boca con agua después de cada dosis y escúpala.

**Extraiga la cápsula vacía**

Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa.

Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 1d:

**Introduzca la cápsula**

No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:

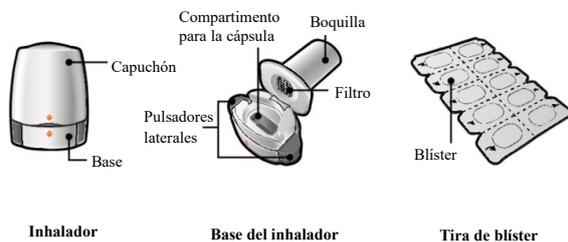
**Cierre el inhalador**

### Información importante

- Las cápsulas de Aectura Breezhaler se deben conservar siempre en el blíster y se deben extraer sólo inmediatamente antes de su uso.
- Para extraer la cápsula del blíster no presione la cápsula a través de la lámina.
- No trague la cápsula.
- No use las cápsulas de Aectura Breezhaler con otro inhalador.
- No use el inhalador de Aectura Breezhaler con otro medicamento en cápsulas.
- No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador.
- No presione más de una vez los pulsadores laterales.
- No sople en el interior de la boquilla.
- No presione los pulsadores mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos húmedas.
- No lave nunca su inhalador con agua.

Su envase de Aectura Breezhaler contiene:

- un inhalador de Aectura Breezhaler
- una o más tiras de blíster, cada una contiene 10 cápsulas de Aectura Breezhaler para utilizar con el inhalador.



Inhalador

Base del inhalador

Tira de blíster

### Preguntas frecuentes

#### ¿Por qué no hizo el inhalador un ruido al inhalar?

La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre, libere la cápsula con cuidado, dando golpecitos en la base del inhalador. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3d.

#### ¿Qué debo hacer si queda polvo en el interior de la cápsula?

No ha recibido cantidad suficiente de su medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3d.

#### He tosido después de inhalar, ¿es importante?

Puede ocurrir. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.

#### Noto pequeños fragmentos de la cápsula en mi lengua, ¿es importante?

Puede ocurrir. No es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se fragmenten aumenta si la cápsula se perfora más de una vez.

### Limpieza del inhalador

Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco, que no deje pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. No lave nunca su inhalador con agua.

### Eliminación del inhalador después de su uso

Se debe desechar cada inhalador después de que todas las cápsulas se hayan usado. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos e inhaladores que ya no necesita.

Para instrucciones detalladas sobre el uso del sensor y de la aplicación, consulte las Instrucciones de Uso proporcionadas en el envase con el sensor y la aplicación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aectura Breezhaler 125 microgramos/62,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

EU/1/20/1439/001-004

EU/1/20/1439/013

Aectura Breezhaler 125 microgramos/127,5 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

EU/1/20/1439/005-008

EU/1/20/1439/014

Aectura Breezhaler 125 microgramos/260 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

EU/1/20/1439/009-012

EU/1/20/1439/015

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

30-mayo-2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.