

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

ATECTURA® BREEZHALER®

Tratamiento inhalado de acción prolongada (anticolinérgicos y glucocorticoesteroides)

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Formas farmacéuticas**

Indacaterol/furoato de mometasona 150/80 µg, polvo para inhalación en cápsulas ~~duras~~.
Indacaterol/furoato de mometasona 150/160 µg, polvo para inhalación en cápsulas ~~duras~~.
Indacaterol/furoato de mometasona 150/320 µg, polvo para inhalación en cápsulas ~~duras~~.

Sustancias activas

Cada cápsula de Aectura Breezhaler 150/80 µg contiene 173 µg de acetato de indacaterol (equivalentes a 150 µg de indacaterol) y 80 µg de furoato de mometasona.
Cada cápsula de Aectura Breezhaler 150/160 µg contiene 173 µg de acetato de indacaterol (equivalentes a 150 µg de indacaterol) y 160 µg de furoato de mometasona.
Cada cápsula de Aectura Breezhaler 150/320 µg contiene 173 µg de acetato de indacaterol (equivalentes a 150 µg de indacaterol) y 320 µg de furoato de mometasona.

La dosis emitida de Aectura Breezhaler 150/80 µg (la que sale por la boquilla del inhalador) es equivalente a 125 µg de indacaterol y 62,5 µg de furoato de mometasona.
La dosis emitida de Aectura Breezhaler 150/160 µg (la que sale por la boquilla del inhalador) es equivalente a 125 µg de indacaterol y 127,5 µg de furoato de mometasona.
La dosis emitida de Aectura Breezhaler 150/320 µg (la que sale por la boquilla del inhalador) es equivalente a 125 µg de indacaterol y 260 µg de furoato de mometasona.

Excipientes

Contenido de la cápsula: lactosa (en forma de monohidrato).

Componentes de la cubierta de la cápsula: gelatina

Componentes de la tinta de impresión:

Aectura Breezhaler 150/80 µg

Goma laca, laca aluminica de colorante FD&C azul N°1, propilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro negro.

Aectura Breezhaler 150/160 µg

Goma laca, propilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, hidróxido de amonio.

Aectura Breezhaler 150/320 µg

Goma laca, propilenglicol, óxido de hierro negro, hidróxido de amonio.

La información puede diferir en algunos países.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

INDICACIONES

Aectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento, de administración una vez al día, en adultos y adolescentes mayores de 12 años en los que corresponda usar una combinación de un agonista β_2 de efecto prolongado y un corticoesteroide inhalado:

- Pacientes que no están suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados o
- Pacientes que no están suficientemente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y dosis bajas de corticoesteroides inhalados (en el caso de Aectura Breezhaler 150/160 y 150/320 μg).

(En el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS se pueden consultar los efectos sobre el control de los síntomas asmáticos y la reducción de las exacerbaciones asmáticas).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Posología****Población destinataria general**

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/80 μg una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/160 o 150/320 μg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 minutos posteriores a la inhalación de Aectura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Aectura Breezhaler es 150/320 μg una vez al día.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Modo de administración

Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Aectura Breezhaler no deben ingerirse.

Se debe instruir a los pacientes sobre la manera correcta de administrar el medicamento. A los pacientes que no noten mejoría respiratoria se les debe preguntar si han ingerido la cápsula en lugar de inhalarla.

Las cápsulas solo deben administrarse mediante el inhalador de Aectura Breezhaler. Se debe usar el inhalador que se suministra con cada nueva prescripción (dispensación) del medicamento.

Aectura Breezhaler se debe administrar todos los días, en cualquier momento del día, pero siempre a la misma hora.

Las cápsulas se deben mantener siempre guardadas en el blíster para protegerlas de la humedad y la luz, y solo deben sacarse justo antes de su uso (véase el apartado INCOMPATIBILIDADES).

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagarse la boca con agua sin tragar el líquido.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo antes posible. Se debe avisar a los pacientes de que no deben inhalar más de una cápsula en un mismo día.

CONTRAINDICACIONES

Aectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Deterioro de la enfermedad**

No se debe usar Aectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Aectura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Aectura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Aectura Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Aectura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Aectura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Aectura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Aectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Aectura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas (véase el apartado INTERACCIONES).

En los estudios clínicos de Aectura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Aectura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los 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 corticoesteroides

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Aectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Atectura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atectura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Atectura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (*system organ class*, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgias, erupciones cutáneas ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Reacciones adversas	Atecura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) N = 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*1	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*2	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*3	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*4	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*5	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*6	0,23 [1]	0,73 [3]	0,25 [1]	0,25 [1]	Infrecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Reacciones	Aectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría
	(0,02; 1,25)	(0,21; 2,00)	(0,02; 1,31)	(0,02; 1,32)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo* ⁷	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonía	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción* ⁸	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito* ⁹	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético* ¹⁰	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

¹ Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.

² Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.

³ Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.

⁴ Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.

⁵ Cefalea, cefalea tensional.

⁶ Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.

⁷ Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.

⁸ Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.

⁹ Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.

¹⁰ Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

INTERACCIONES

Interacciones vinculadas con Aectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Aectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus tres componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Aectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Aectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Atectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardiosselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Atectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos recolectados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 μ g indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone un problema de seguridad.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona. No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Atectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIS).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR**Embarazo****Resumen de los riesgos**

Los datos sobre el uso de Atectura Breezhaler o de sus componentes por separado (indacaterol y furoato de mometasona) en mujeres embarazadas no son suficientes para estimar el riesgo que conlleva el medicamento.

El indacaterol no fue teratogénico en ratas ni conejos después de su administración subcutánea (véase Datos en animales). En los estudios sobre reproducción animal llevados a cabo con ratonas, ratas y conejas gestantes, el furoato de mometasona causó un aumento de las malformaciones fetales y una disminución del crecimiento y la supervivencia fetales.

Solo debe utilizarse Atectura Breezhaler durante el embarazo si el beneficio clínico previsto justifica el riesgo para el feto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Consideraciones clínicas**Riesgo materno o embriofetal derivado de la enfermedad**

En las mujeres con control asmático escaso o moderado existe mayor riesgo de aparición de ciertos eventos adversos perinatales, como pueden ser la preeclampsia en la madre y la prematuridad, el bajo peso al nacer y el tamaño pequeño para la edad gestacional en el neonato. Las asmáticas embarazadas deben ser objeto de vigilancia estrecha y se les debe ajustar la medicación cuanto sea necesario para preservar un control asmático óptimo.

Parto

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol puede inhibir el parto por su efecto relajante de la musculatura lisa uterina.

Datos en animales

No se ha estudiado en animales gestantes la combinación de indacaterol y furoato de mometasona.

Indacaterol

En un estudio de administración subcutánea a conejas, los efectos adversos del indacaterol sobre la gestación y el desarrollo embriofetal solo se manifestaron con dosis superiores a 500 veces las que se alcanzan en el ser humano con la inhalación diaria de 150 μg (en términos de $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$). El indacaterol no afectó el desempeño reproductor general en un estudio de fecundidad realizado en ratas, pero en el estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en esa misma especie se observó una disminución de la cantidad de hembras preñadas de la generación F1.

Furoato de mometasona

Al igual que otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es teratógeno en roedores y conejos. Los efectos observados fueron hernia umbilical en las ratas; paladar hendido en los ratones; y agenesia de la vesícula biliar, hernia umbilical y patas delanteras flexionadas en los conejos. También hubo un menor aumento de peso corporal materno, efectos sobre el crecimiento fetal (menor peso corporal fetal, osificación retardada o ambas cosas) en las ratas, los conejos y los ratones, así como una menor supervivencia de la prole en los ratones. En los estudios de la función reproductora, la administración subcutánea de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de furoato de mometasona prolongó la gestación y dificultó el parto, lo que se acompañó de una reducción del peso corporal y la supervivencia de la prole.

Lactancia**Resumen de los riesgos**

No se dispone de información sobre la presencia de indacaterol o furoato de mometasona en la leche materna humana, sus efectos en un bebé amamantado ni sobre los efectos en la secreción láctea. Otros corticoesteroides inhalados parecidos al furoato de mometasona pasan a la leche materna humana. El indacaterol (incluidos sus metabolitos) y el furoato de mometasona se detectaron en la leche de las ratas en lactación.

Deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna sobre el desarrollo y la salud del bebé junto con la necesidad clínica que suponga Ateectura Breezhaler para la madre y los efectos adversos que pudiera presentar el bebé amamantado como consecuencia de Ateectura Breezhaler o de la enfermedad subyacente de la madre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Mujeres y varones con capacidad de procrear**Infertilidad**

Los estudios de reproducción y los demás datos obtenidos en animales no revelaron problemas de fecundidad en los machos ni en las hembras.

SOBREDOSIS

Hay pocos datos acerca de la sobredosis de Ateectura Breezhaler en los estudios clínicos. Ante una presunción de sobredosis se deben instaurar medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático.

Es probable que la sobredosis genere signos, síntomas o efectos adversos asociados con los efectos farmacológicos de cada uno de los componentes (p. ej., taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, adormecimiento, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia o supresión funcional del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal). Se puede contemplar la administración de betabloqueantes cardiosselectivos para tratar los efectos derivados de los receptores adrenérgicos β_2 , pero solo bajo la supervisión de un médico y prestando suma atención, ya que el empleo de bloqueantes adrenérgicos β puede provocar un broncoespasmo. En casos graves se debe hospitalizar al paciente.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Grupo farmacoterapéutico, ATC R03AK14**

Grupo farmacoterapéutico: **Adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excepto anticolinérgicos.**

Modo de acción

Ateectura Breezhaler es una combinación de indacaterol, un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada (LABA), y furoato de mometasona, un corticoesteroide sintético inhalado (ICS). Tras la inhalación oral, el indacaterol actúa localmente sobre las vías respiratorias y provoca broncodilatación, mientras que el furoato de mometasona reduce la inflamación pulmonar.

Indacaterol

El indacaterol es un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada que se administra una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas adrenérgicos β_2 , como el indacaterol, son en parte atribuibles a la estimulación de la adenilciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico (AMPC). El aumento de la concentración de AMPC provoca la relajación de la musculatura lisa bronquial. En los estudios *in vitro* se ha observado que el indacaterol es un agonista parcial débil de los receptores β_1 (la potencia sobre los receptores β_2 es 24 veces mayor que sobre los receptores β_1) y un agonista completo de los receptores β_3 (la potencia sobre los receptores β_2 es 20 veces mayor que sobre los receptores β_3).

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones con un efecto broncodilatador. El indacaterol es un agonista casi completo del receptor adrenérgico β_2 humano, para el cual presenta una potencia nanomolar. En el bronquio humano aislado, el indacaterol tiene una acción rápida y duradera.

Aunque los receptores β_2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores β_1 son los predominantes en el corazón humano, en este último órgano existen también receptores adrenérgicos β_2 que suponen entre el 10% y el 50% de los receptores adrenérgicos totales. Se desconoce la función exacta de los receptores

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

adrenérgicos β_2 del corazón, pero su presencia da pie a la posibilidad de que surjan efectos cardíacos incluso con los agonistas adrenérgicos β_2 hiperselectivos.

Furoato de mometasona

El furoato de mometasona es un corticoesteroide sintético de gran afinidad por los receptores de glucocorticoides y presenta propiedades antiinflamatorias locales. Los estudios realizados en pacientes asmáticos revelaron que el furoato de mometasona inhalado ofrece un balance favorable de actividad pulmonar y actividad sistémica. Es probable que gran parte de los efectos del furoato de mometasona se deban a su capacidad para inhibir la secreción de mediadores de la cascada inflamatoria. *In vitro*, el furoato de mometasona inhibe la liberación de leucotrienos (LT) por parte de los leucocitos en los pacientes alérgicos. En cultivos celulares, el furoato de mometasona presentó una gran potencia de inhibición de la síntesis y secreción de IL-1, IL-5, IL-6 y TNF- α . Es asimismo un inhibidor potente de la producción de LT y un inhibidor potentísimo de la producción de citocinas (IL-4 e IL-5) de los linfocitos T cooperadores 2 por parte de los linfocitos T CD4+ humanos.

Farmacodinámica

La farmacodinámica primaria de Atectura Breezhaler en la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias refleja los modos de acción complementarios de cada componente de Atectura Breezhaler.

Los datos clínicos confirmaron la hipótesis de que la suma de la broncodilatación lograda con el indacaterol y la acción antiinflamatoria del furoato de mometasona se traducen en una mejora de la función pulmonar y el control asmático. El programa de investigación clínica de Atectura Breezhaler reveló siempre una mejor función pulmonar con Atectura Breezhaler (150/80; 150/160 o 150/320 μ g una vez al día) que con el furoato de mometasona (200 o 400 μ g una vez al día y 400 μ g dos veces al día) o con el placebo.

La respuesta farmacodinámica de Atectura Breezhaler se caracteriza por una acción rápida que se manifiesta en los 5 min posteriores a la administración (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS) y un efecto persistente a lo largo de las 24 h del intervalo de administración, como lo demuestra la mejora del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS) al final del intervalo (a las 24 h de la administración) con respecto a los productos de comparación.

Los beneficios de Atectura Breezhaler sobre la función pulmonar no se vieron afectados por fenómenos de taquifilaxia.

Efectos sobre el intervalo QTc

No se ha evaluado el efecto de Atectura Breezhaler sobre el intervalo QTc en ningún estudio exhaustivo del QT.

Al furoato de mometasona no se le conocen propiedades de prolongación del QTc.

Farmacocinética**Absorción**

Tras inhalar Atectura Breezhaler, la mediana del tiempo transcurrido hasta que se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de indacaterol y furoato de mometasona fue de alrededor de 15 min y 1 h, respectivamente.

Tomando como base los datos de rendimiento *in vitro*, se prevé que la dosis de cada componente dispensada en el pulmón sea semejante con Atectura Breezhaler y con los productos en monoterapia. La exposición plasmática al indacaterol y al furoato de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

mometasona que se alcanza en estado de equilibrio con la inhalación de Ateectura Breezhaler fue similar a la exposición sistémica alcanzada tras la inhalación del maleato de indacaterol o el furoato de mometasona como productos en monoterapia.

Tras la inhalación de Ateectura Breezhaler se calculó una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 45% para el indacaterol y menos del 10% para el furoato de mometasona.

Indacaterol

Las concentraciones de indacaterol aumentaron con la administración repetida una vez al día. El estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 12 a 14 días. El cociente de acumulación medio del indacaterol (es decir, el AUC del intervalo de administración de 24 h calculado para el día 14 con respecto al calculado para el día 1) osciló entre 2,9 y 3,8 para dosis inhaladas de 75 a 600 µg una vez al día. La exposición sistémica es producto de la absorción pulmonar y digestiva combinadas; alrededor del 75% de la exposición sistémica se debe a la absorción pulmonar y alrededor del 25% se debe a la absorción digestiva.

Furoato de mometasona

Las concentraciones de furoato de mometasona aumentaron con la administración repetida una vez al día mediante el inhalador Breezhaler. El estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 12 días. El cociente de acumulación medio del furoato de mometasona (es decir, el AUC_{0-24h} calculado para el día 14 con respecto al calculado para el día 1) osciló entre 1,61 y 1,71 con dosis de entre 80 y 320 µg de Ateectura Breezhaler inhaladas una vez al día.

Se calculó una biodisponibilidad sistémica absoluta muy baja (<2%) para el furoato de mometasona cuando se administró por vía oral.

Distribución**Indacaterol**

El volumen de distribución (V_d) del indacaterol administrado en infusión intravenosa fue de 2361 a 2557 l, lo que indica una amplia distribución. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue del 94,1% al 95,3% y del 95,1% al 96,2%, respectivamente.

Furoato de mometasona

Tras la administración en bolo intravenoso, el volumen de distribución (V_d) es de 332 l. La unión *in vitro* del furoato de mometasona a proteínas es alta (del 98% al 99% para concentraciones de 5 a 500 ng/ml).

Biotransformación y metabolismo**Indacaterol**

Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un estudio clínico de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), el principal componente en el suero fue el indacaterol inalterado, que representó alrededor de un tercio de todo el AUC_{0-24h} derivado del fármaco. El metabolito más abundante en el suero fue un derivado hidroxilado. Otros metabolitos abundantes fueron O-glucurónidos fenólicos del indacaterol y del indacaterol hidroxilado. Otros metabolitos encontrados fueron un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido del indacaterol y productos de C- y N-desalquilación.

Los estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 era la única isoforma de la UGT que metaboliza el indacaterol al O-glucurónido fenólico. Los metabolitos oxidativos se encontraron en incubaciones realizadas con CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que la CYP3A4 es la isoenzima principal responsable de la hidroxilación del indacaterol. Los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

estudios *in vitro* indicaron asimismo que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la gpP, una bomba de expulsión. *In vitro*, la isoforma UGT1A1 es la que más contribuye a la depuración metabólica del indacaterol. Sin embargo, como reveló un estudio clínico en poblaciones con diversos genotipos de la UGT1A1, el genotipo de la UGT1A1 no afecta significativamente la exposición sistémica al indacaterol.

Furoato de mometasona

La parte de la dosis inhalada de furoato de mometasona que resulta ingerida y se absorbe en el tubo digestivo sufre un metabolismo intenso que rinde numerosos metabolitos. En el plasma no se detectan metabolitos importantes. En los microsomas hepáticos humanos, la CYP3A4 metaboliza el furoato de mometasona.

Eliminación**Indacaterol**

En estudios clínicos con recogida de orina, la cantidad de indacaterol inalterado que se excretó en la orina fue en general inferior al 2% de la dosis. La depuración renal media del indacaterol osciló entre 0,46 y 1,20 l/h. Cuando se compara con la depuración sérica del indacaterol de 18,8 a 23,3 l/h, es evidente que la depuración renal tiene un papel minoritario (alrededor del 2% al 6% de la depuración sistémica) en la eliminación de indacaterol sistémico.

En un estudio clínico de ADME en el que se administró indacaterol por vía oral, la vía fecal de excreción predominó sobre la urinaria. El indacaterol se excretó en las heces humanas sobre todo en forma de sustancia inalterada (54% de la dosis) y, en menor medida, en forma de sus metabolitos hidroxilados (23% de la dosis). Se observó un completo balance de masas (recuperación de $\geq 90\%$ de la dosis en las excreciones).

Las concentraciones séricas de indacaterol disminuyeron de forma multifásica y el promedio de la vida media terminal osciló entre 45,5 y 126 h. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación del indacaterol tras la administración repetida, osciló entre 40 y 52 h, lo que concuerda con el tiempo observado hasta alcanzar el estado de equilibrio (alrededor de 12 a 14 días).

Furoato de mometasona

Tras la administración en bolo intravenoso, el furoato de mometasona tiene una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de unas 4,5 h. Una dosis radiomarcada inhalada por vía oral se excretó principalmente en las heces (74%) y, en menor medida, en la orina (8%).

Linealidad o alinealidad

La exposición sistémica al furoato de mometasona aumentó de modo proporcional a la dosis tras la administración única y repetida de 150/80 y 150/320 μg de Atecura Breezhaler a sujetos sanos. En pacientes asmáticos que recibieron dosis de 150/80 a 150/320 μg , la exposición sistémica en el estado de equilibrio aumentó de manera subproporcional a la dosis. Para el indacaterol no se hicieron evaluaciones de la proporcionalidad a la dosis porque la que se empleó con todas las presentaciones de Atecura Breezhaler fue la misma.

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes asmáticos que habían recibido Atecura Breezhaler por vía inhalatoria reveló que la edad, el sexo biológico, el peso corporal, el tabaquismo, el valor inicial del FGe y el VEMS inicial no influyen en la exposición sistémica al indacaterol ni al furoato de mometasona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Raza o etnia

La exposición sistémica total (AUC) a ambos compuestos no presentó diferencias importantes entre los sujetos japoneses y los de raza blanca. No se dispone de información farmacocinética suficiente para otras razas o etnias.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Ateectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Ateectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Disfunción renal

Dada la escasísima contribución de la vía urinaria a la eliminación corporal total del indacaterol y el furoato de mometasona, no se han estudiado los efectos de la disfunción renal sobre la exposición sistémica.

Disfunción hepática

No se ha evaluado el efecto de la combinación de indacaterol y furoato de mometasona en sujetos con disfunción hepática, pero sí se han llevado a cabo estudios con cada componente por separado.

Indacaterol: Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada no presentaron variación destacable de la $C_{máx}$ ni del AUC del indacaterol, y la unión a proteínas tampoco difirió entre los sujetos con disfunción hepática leve o moderada y las personas sanas de referencia. No se dispone de datos en sujetos con disfunción hepática severa.

Furoato de mometasona: En un estudio de la administración de una dosis inhalada única de 400 µg de furoato de mometasona mediante inhalador de polvo seco a sujetos con disfunción hepática leve ($n = 4$), moderada ($n = 4$) o severa ($n = 4$), solo 1 o 2 sujetos de cada grupo presentaron concentraciones plasmáticas máximas detectables de furoato de mometasona (entre 50 y 105 pg/ml). Las concentraciones plasmáticas máximas observadas aumentaron con la severidad de la disfunción hepática, pero hubo pocos casos de concentraciones detectables (el límite inferior de cuantificación del método era de 50 pg/ml).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

ESTUDIOS CLÍNICOS

En dos ensayos aleatorizados de fase III, con doble enmascaramiento, de distinta duración (PALLADIUM y QUARTZ) se evaluaron la seguridad y la eficacia de Ateectura Breezhaler en pacientes asmáticos adultos y adolescentes.

El estudio PALLADIUM fue un estudio pivotal de 52 semanas en el que se evaluó el tratamiento con Ateectura Breezhaler [150/160 µg una vez al día ($N = 439$) o 150/320 µg una vez al día ($N=445$)] administrado mediante el inhalador Breezhaler en comparación con un tratamiento con 400 µg una vez al día ($N = 444$) u 800 µg al día [400 µg dos veces al día ($N = 442$)] de furoato de mometasona (FM), respectivamente. En un tercer grupo de comparación se incluyó a sujetos que recibieron 50/500 µg de xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona (SAL/PF) dos veces al día ($N = 446$). Todos los sujetos debían presentar síntomas asmáticos y estar recibiendo tratamiento antiasmático de mantenimiento con una combinación de un corticoesteroide inhalado (ICS) con o sin un LABA desde al menos 3 meses antes de ingresar al estudio. En la visita de selección, el 30% de los pacientes habían tenido agudizaciones en el año anterior. Al momento de ingreso al estudio, los antiasmáticos referidos con más frecuencia fueron los ICS en dosis intermedia o alta (27%) y los ICS en dosis baja más un LABA (69%).

El objetivo principal del estudio era demostrar la superioridad de Ateectura Breezhaler 150/160 µg una vez al día sobre 400 µg de FM una vez al día, o de Ateectura Breezhaler 150/320 µg una vez al día sobre 400 µg de FM dos veces al día en términos del VEMS del final del intervalo de administración en la semana 26.

Las dosis de 160 y 320 µg (dosis intermedia y alta, respectivamente) de FM una vez al día que se administran con Ateectura Breezhaler son equiparables a los 400 µg de FM una vez al día (dosis intermedia) y 800 µg (400 µg dos veces al día; dosis alta) que se administran con un inhalador multidosis de polvo seco, respectivamente.

Con Ateectura Breezhaler 150/160 y 150/320 µg una vez al día se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas del VEMS del final del intervalo de administración en la semana 26 y de la puntuación del cuestionario de control del asma (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ-7) en comparación con 400 µg de FM una o dos veces al día, respectivamente (véase la Tabla 2). El porcentaje de sujetos tratados con cualquiera de las dosis de Ateectura Breezhaler que presentaron respuesta para el ACQ —definida como existencia de una diferencia clínica mínima importante (DCMI) con respecto al inicio con ACQ $\geq 0,5$ — fue mayor que el del grupo tratado con 400 µg de FM una o dos veces al día, respectivamente (véase la Tabla 2). Los datos de la semana 52 concordaron con los de la semana 26.

Con Ateectura Breezhaler 150/160 y 150/320 µg una vez al día se obtuvo una reducción clínicamente importante de la tasa anual de agudizaciones moderadas o severas (53% y 35%, respectivamente) con respecto a la observada en los pacientes tratados con 400 µg de FM una o dos veces al día (véase la Tabla 3).

En la Tabla 2 y la Tabla 3 se presenta información sobre otras variables.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Función y síntomas pulmonares**Tabla 2 Resultados de la variable principal y las variables secundarias**

Variable	Momento de evaluación/duración	Comparación entre Ateectura Breezhaler y FM*		Comparación entre Ateectura Breezhaler y SAL/PF*
		Dosis intermedia (150/160 µg una vez al día) comparada con dosis intermedia (400 µg una vez al día)	Dosis alta (150/320 µg una vez al día) comparada con dosis alta (400 µg dos veces al día)	Dosis alta (150/320 µg una vez al día) comparada con dosis alta (50/500 µg dos veces al día)
Función pulmonar				
<i>VEMS del final del intervalo de administración**</i>				
Diferencia entre los tratamientos Valor de <i>p</i> (IC del 95%)	Semana 26 (variable principal)	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>Flujo espiratorio máximo (FEM) matutino medio</i>				
Diferencia entre los tratamientos Valor de <i>p</i> (IC del 95%)	Semanas 1-52***	30,2 l/min <0,001 (24,2; 36,3)	28,7 l/min <0,001 (22,7; 34,8)	13,8 l/min <0,001 (7,7; 19,8)
<i>FEM vespertino medio</i>				
Diferencia entre los tratamientos Valor de <i>p</i> (IC del 95%)	Semanas 1-52***	29,1 l/min <0,001 (23,3; 34,8)	23,7 l/min <0,001 (18,0; 29,5)	9,1 l/min 0,002 (3,3; 14,9)
Síntomas				
<i>Cuestionario de control del asma (ACQ-7)</i>				
Diferencia entre los tratamientos Valor de <i>p</i> (IC del 95%)	Semana 26 (variable secundaria clave)	-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 <0,001 (-0,354; -0,177)	-0,141 0,002 (-0,229; -0,053)	0,010 0,824 (-0,078; 0,098)
<i>Tasa de respuesta según el cuestionario de control del asma (porcentaje de pacientes con diferencia mínima clínicamente importante de ≥0,5 en el ACQ-7 con respecto al inicio)</i>				
Porcentaje	Semana 26	76% y 67%	76% y 72%	76% y 76%
Oportunidad relativa (odds ratio) Valor de <i>p</i> (IC del 95%)	Semana 26	1,73 <0,001 (1,26; 2,37)	1,31 0,094 (0,95; 1,81)	1,06 0,746 (0,76; 1,46)
Porcentaje	Semana 52	82% y 69%	78% y 74%	78% y 77%
Oportunidad relativa (odds ratio)	Semana 52	2,24 <0,001 (1,58; 3,17)	1,34 0,088 (0,96; 1,87)	1,05 0,771 (0,75; 1,49)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Valor de <i>p</i> (IC del 95%)				
<i>Media de pulverizaciones diarias de medicamento de rescate</i>				
Diferencia entre los tratamientos	Semanas 1-52***	-0,23 0,004 (-0,39; -0,07)	-0,28 <0,001 (-0,44; -0,12)	-0,09 0,245 (-0,25; 0,06)
Valor de <i>p</i> (IC del 95%)				
<i>Porcentaje de días sin uso de medicamento de rescate</i>				
Diferencia entre los tratamientos	Semanas 1-52***	8,6 <0,001 (4,7; 12,6)	9,6 <0,001 (5,7; 13,6)	4,3 0,034 (0,3; 8,3)
Valor de <i>p</i> (IC del 95%)				
<i>Porcentaje de días sin síntomas</i>				
Diferencia entre los tratamientos	Semanas 1-52***	9,1 <0,001 (4,6; 13,6)	5,8 0,012 (1,3; 10,2)	3,4 0,135 (-1,1; 7,9)
Valor de <i>p</i> (IC del 95%)				
<i>Porcentaje de noches sin despertar nocturno</i>				
Diferencia entre los tratamientos	Semanas 1-52***	3,9 0,024 (0,5; 7,3)	2,8 0,104 (-0,6; 6,2)	0,9 0,588 (-2,5; 4,3)
Valor de <i>p</i> (IC del 95%)				
<i>Calidad de vida en términos del cuestionario de calidad de vida para el asma (Asthma Quality of Life Questionnaire, [S] [AQLQ-S+12])</i>				
Diferencia entre los tratamientos	Semana 26	0,156 0,003 (0,053; 0,260)	0,127 0,016 (0,023; 0,230)	0,085 0,103 (-0,017; 0,188)
	Semana 52	0,191 <0,001 (0,082; 0,299)	0,079 0,154 (-0,030; 0,187)	0,041 0,455 (-0,067; 0,148)
Valor de <i>p</i> (IC del 95%)				

*FM: furoato de mometasona; SAL/PF: xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona.

**VEMS del final del intervalo de administración: valor medio de sendas determinaciones del VEMS efectuadas a las 23 h y 15 min y a las 23 h y 45 min de la dosis vespertina.

***Valor medio para toda la duración del tratamiento.

Comienzo del efecto

En el estudio PALLADIUM se constató que el efecto broncodilatador de Atecura Breezhaler es rápido y comienza a los 5 min de la administración (véase la Tabla 3).

Tabla 3 Comienzo del efecto según la diferencia del VEMS entre los tratamientos en cada momento de evaluación del día 1 (estudio PALLADIUM)

	Diferencia entre los tratamientos en el día 1
Comparación entre Atecura Breezhaler (dosis intermedia) y FM* (dosis intermedia)	
5 min	152 ml**
15 min	174 ml**
30 min	185 ml**
Comparación entre Atecura Breezhaler (dosis alta) y FM* (dosis alta)	
5 min	142 ml**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

15 min	162 ml**
30 min	175 ml**
Comparación entre Ateectura Breezhaler (dosis alta) y SAL/PF* (dosis alta)	
5 min	55 ml**
15 min	44 ml**
30 min	27 ml ($p = 0,038$)

*FM: furoato de mometasona; SAL/PF: xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona.

**Valor de $p < 0,001$.

Agudizaciones

Tabla 4 **Análisis de las variables de agudización**

Variable	Comparación entre Ateectura Breezhaler y FM*		Comparación entre Ateectura Breezhaler y SAL/PF*
	Dosis intermedia (150/160 µg una vez al día) comparada con dosis intermedia (400 µg una vez al día)	Dosis alta (150/320 µg una vez al día) comparada con dosis alta (400 µg dos veces al día)	Dosis alta (150/320 µg una vez al día) comparada con dosis alta (50/500 µg dos veces al día)
Tasa anualizada de agudizaciones asmáticas			
<i>Agudizaciones moderadas o severas</i>			
Tasa anualizada	0,27 y 0,56	0,25 y 0,39	0,25 y 0,27
Razón de tasas (RT)	0,47	0,65	0,93
Valor de p (IC del 95%)	<0,001 (0,35; 0,64)	0,008 (0,48; 0,89)	0,669 (0,67; 1,29)
<i>Agudizaciones severas</i>			
Tasa anualizada	0,13 y 0,29	0,13 y 0,18	0,13 y 0,14
Razón de tasas (RT)	0,46	0,71	0,89
Valor de p (IC del 95%)	<0,001 (0,31; 0,67)	0,108 (0,47; 1,08)	0,597 (0,58; 1,37)
<i>Todas las agudizaciones (leves, moderadas o severas)</i>			
Tasa anualizada	0,48 y 1,05	0,49 y 0,74	0,49 y 0,52
Razón de tasas (RT)	0,46	0,67	0,95
Valor de p (IC del 95%)	<0,001 (0,36; 0,59)	0,002 (0,52; 0,87)	0,681 (0,72; 1,23)

*FM: furoato de mometasona; SAL/PF: xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona.

También se estudió Ateectura Breezhaler en las dosis de 150/160 y 150/320 µg una vez al día como medicamentos de comparación en otro estudio de fase III (IRIDIUM) de un programa de desarrollo en asma del indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona en pacientes asmáticos adultos. Para participar en este estudio, los sujetos debían presentar síntomas asmáticos y estar recibiendo tratamiento antiasmático de mantenimiento con una combinación de ICS en dosis intermedia o alta más un LABA desde al menos 3 meses antes de ingresar al estudio. Todos los sujetos habían sufrido en el año anterior alguna agudización asmática que había obligado a administrar corticoesteroides sistémicos. Se llevó a cabo un análisis preespecificado de los datos combinados del IRIDIUM y el PALLADIUM para comparar el efecto de Ateectura Breezhaler 150/320 µg una vez al día frente al del salmeterol/fluticasona 50/500 µg dos veces al día sobre las variables de VEMS del final del intervalo de administración y ACQ-7 en la semana 26, así como sobre la tasa anualizada de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

agudizaciones. El análisis de los datos combinados reveló que con Ateectura Breezhaler mejora el VEMS del final del intervalo de administración en 43 ml (IC del 95%: 17; 69; $p = 0,001$) y la puntuación del ACQ-7 en $-0,091$ (IC del 95%: $-0,153$; $-0,030$; $p = 0,004$) en comparación con el salmeterol/fluticasona. También demostró que Ateectura Breezhaler redujo la tasa anualizada de agudizaciones asmáticas moderadas o severas en un 22% (RT: 0,78; IC del 95%: 0,66; 0,93; $p = 0,006$) y de agudizaciones severas en un 26% (RT: 0,74; IC del 95%: 0,61; 0,91; $p = 0,004$) en comparación con el salmeterol/fluticasona.

El estudio QUARTZ fue un estudio de 12 semanas en el que se evaluó Ateectura Breezhaler 150/80 µg una vez al día ($N = 398$) administrado mediante el inhalador Breezhaler en comparación con 200 µg de FM una vez al día ($N = 404$). Todos los sujetos debían presentar síntomas asmáticos y estar recibiendo tratamiento antiasmático de mantenimiento con un ICS en dosis bajas (con o sin un LABA) desde al menos 1 mes antes de ingresar al estudio. Al momento de ingreso al estudio, los antiasmáticos referidos con más frecuencia fueron los ICS en dosis bajas (43%) y los ICS en dosis bajas más un LABA (56%). El objetivo principal del estudio era demostrar la superioridad de Ateectura Breezhaler 150/80 µg una vez al día sobre 200 µg de FM una vez al día en términos del VEMS del final del intervalo de administración en la semana 12.

La dosis de 80 µg de FM (dosis baja) que contiene Ateectura Breezhaler una vez al día es equivalente a la de 200 µg de FM una vez al día (dosis baja) de un inhalador multidosis de polvo seco.

Con Ateectura Breezhaler 150/80 µg una vez al día se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas del VEMS del final del intervalo de administración en la semana 12 y de la puntuación del cuestionario de control del asma (ACQ-7) en comparación con 200 µg de FM una vez al día. En la Tabla 5 se presentan más detalles.

Tabla 5 Resultados de la variable principal y las variables secundarias en la semana 12 del estudio QUARTZ

Variables	Ateectura Breezhaler en dosis baja (150/80 µg una vez al día) comparado con FM* en dosis baja (200 µg una vez al día) Valor de p (IC del 95%)
Función pulmonar	
VEMS del final del intervalo de administración**	182 ml <0,001 (148; 217)
FEM matutino medio	27,2 l/min <0,001 (22,1; 32,4)
FEM vespertino	26,1 l/min <0,001 (21,0; 31,2)
Síntomas	
ACQ-7 (variable secundaria clave)	$-0,218$ <0,001 ($-0,293$; $-0,143$)
Porcentaje de pacientes que presentan una DCMI con respecto al inicio con ACQ $\geq 0,5$	75% y 65% 1,69 0,001

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

	(1,23; 2,33)
Media de pulverizaciones diarias de medicamento de rescate	-0,26 <0,001 (-0,37; -0,14)
Porcentaje de días sin uso de medicamento de rescate	8,1 <0,001 (4,3; 11,8)
Porcentaje de días sin síntomas	2,7 0,153 (-1,0; 6,4)
Porcentaje de noches sin despertar nocturno	4,8 0,002 (1,8; 7,7)
Calidad de vida en términos del cuestionario de calidad de vida para el asma (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , [S] [AQLQ-S+12])	0,149 <0,001 (0,064; 0,234)

*FM: furoato de mometasona.

**VEMS del final del intervalo de administración: valor medio de sendas determinaciones del VEMS efectuadas a las 23 h y 15 min y a las 23 h y 45 min de la dosis vespertina.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

En el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR se puede consultar la información sobre toxicidad para la función reproductora. A continuación, se presentan los estudios *in vivo* realizados con cada fármaco, en monoterapia o en combinación.

Combinación de indacaterol y furoato de mometasona

Las alteraciones observadas en los estudios de toxicidad por vía inhalatoria de 13 semanas fueron principalmente atribuibles al furoato de mometasona y eran efectos farmacológicos típicos de los glucocorticoides. En los perros que recibieron biterapia con indacaterol/furoato de mometasona o monoterapia con indacaterol aparecieron taquicardias asociadas con el indacaterol.

Indacaterol

Los efectos sobre el aparato cardiovascular atribuibles a las propiedades agonistas β_2 del indacaterol en los perros fueron taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. En los roedores se apreció una irritación leve de la cavidad nasal y la laringe.

En los estudios de genotoxicidad no se detectó potencial mutágeno ni clastógeno.

La carcinogenia se evaluó en un estudio de 2 años en ratas y en un estudio de 6 meses con ratones transgénicos. El aumento de incidencia de leiomioma ovárico benigno e hiperplasia focal del músculo liso ovárico observado en las ratas concordaba con otros hallazgos similares descritos con otros agonistas adrenérgicos β_2 . En los ratones no se apreciaron indicios de carcinogenia.

Todas estas alteraciones se dieron con exposiciones suficientemente superiores a las previstas en el ser humano.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS

Furoato de mometasona

Todos los efectos observados son típicos de los glucocorticoides y están relacionados con efectos farmacológicos hiperacentuados de los glucocorticoides. En una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*, el furoato de mometasona no presentó actividad genotóxica.

En los estudios de carcinogenia realizados con ratones y ratas, el furoato de mometasona inhalado no dio lugar a aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de tumores.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Proteger de la humedad y de la luz.

No usar pasada la fecha de caducidad indicada en la caja.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

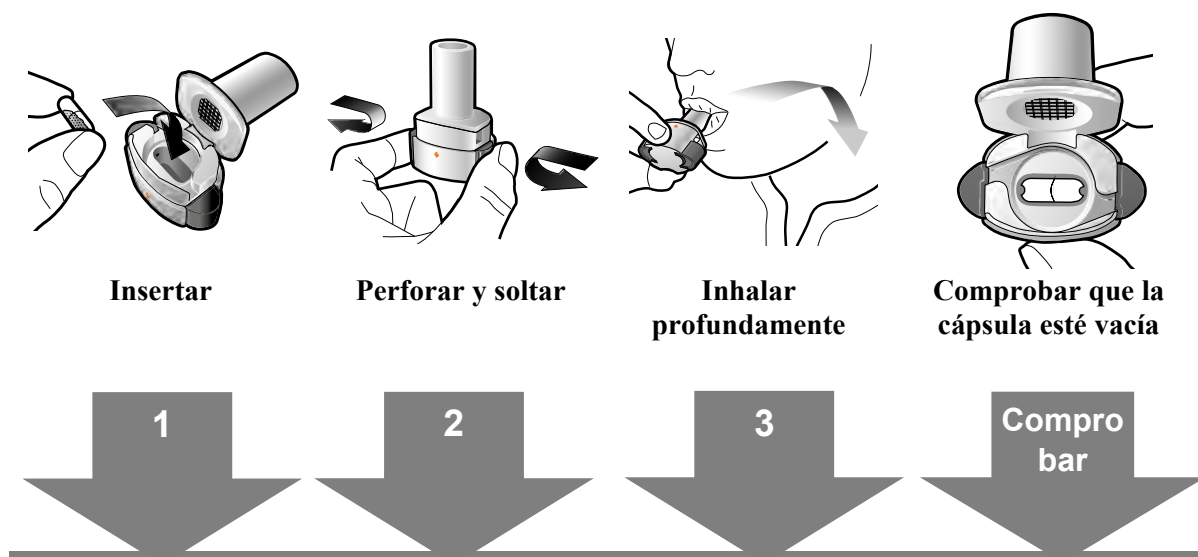
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

En el apartado MODO DE ADMINISTRACIÓN y en el apartado INSTRUCCIONES DE USO se indica cómo administrar o usar correctamente el producto.

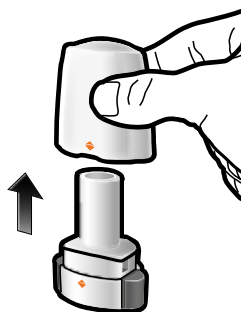
INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Esta parte explica cómo debe utilizarse y cuidarse el inhalador de Atectura Breezhaler. Por favor, léala detenidamente y siga estas instrucciones.

Si tiene dudas, pregunte al médico o al farmacéutico.



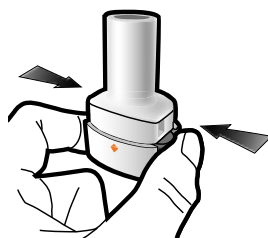
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS



Paso 1a:
Retire la tapa

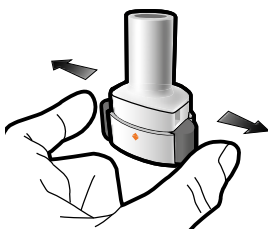


Paso 1b:
Abra el inhalador



Paso 2a:
Perfore la cápsula una vez

Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente los dos pulsadores laterales al mismo tiempo. Deberá oír un ruido al perforarse la cápsula. Perfore la cápsula una sola vez.



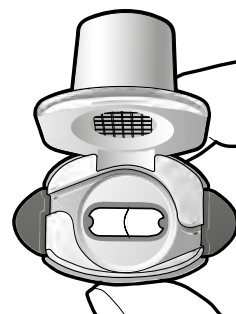
Paso 2b:
Suelte los pulsadores laterales



Paso 3a:
Espire (expulse el aire) profundamente
No sople dentro del inhalador.



Paso 3b:
Inhale profundamente el medicamento
Sujete el inhalador como se muestra en el dibujo. Introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios con firmeza en torno a ella. No presione los pulsadores laterales.



Compruebe 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.

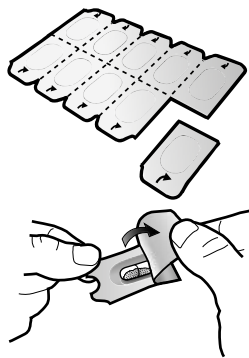


Polvo
restante



Vacía

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS



Paso 1c:

Saque la cápsula

Separe uno de los blísteres de la tira.

Abra el blíster y extraiga la cápsula.

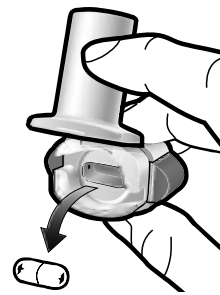
No presione la cápsula a través de la lámina.

No ingiera la cápsula.

Inspire (tome aire) con rapidez tan profundamente como pueda.

Durante la inhalación oirá una especie de zumbido.

Quizá note el sabor del medicamento al inhalar.



Saque la cápsula vacía

Deposite la cápsula vacía en la basura doméstica.

Cierre el inhalador y vuelva a ponerle la tapa.



Paso 3c:

Aguante la respiración

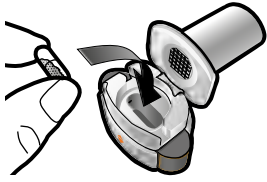
Aguante la respiración durante 5 segundos.

Paso 3d:

Enjuáguese la boca

Después de cada administración, enjuáguese la boca con agua y escúpala.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN
CÁPSULAS



Paso 1d:

Inserte la cápsula

No ponga nunca una cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:

Cierre el inhalador

Información importante

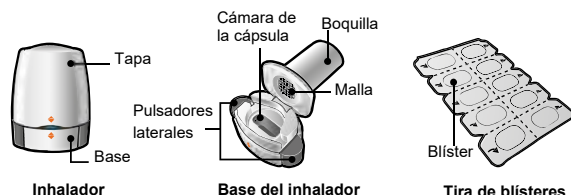
- Las cápsulas de **Ateectura Breezhaler** deben conservarse siempre en la tira de blísteres y extraerse únicamente justo antes de usarse.
- No presione la cápsula a través de la lámina para sacarla del blíster.
- No ingiera la cápsula.
- No use las cápsulas de **Ateectura Breezhaler** con ningún otro inhalador.
- No use el inhalador de **Ateectura Breezhaler** para administrarse ningún 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 dentro de la boquilla.
- No presione los pulsadores laterales mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos mojadas.
- No lave nunca con agua el inhalador.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ATECTURA BREEZHALER 150/320 POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS

La caja del inhalador Ateectura Breezhaler contiene lo siguiente:

- Un inhalador Ateectura Breezhaler.
- Una o más tiras de blísteres, cada una con 10 cápsulas de Ateectura Breezhaler que deben usarse con el inhalador.



Dudas frecuentes

¿Por qué no hizo ningún ruido el inhalador cuando inhalé?

Es posible que la cápsula se haya quedado obstruida en la cámara de la cápsula. Si sucede esto, dé unos golpecitos suaves en la base del inhalador para liberar la cápsula. Siga los pasos 3a a 3d para volver a inhalar el medicamento.

¿Qué debo hacer si queda polvo en la cápsula?

Usted no ha recibido la cantidad suficiente de medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3d.

Tosí después de inhalar.

¿Importa?

A veces sucede. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido la cantidad suficiente de medicamento.

Noté unos pedacitos de la cápsula en la lengua.

¿Importa?

Puede suceder y no es perjudicial. La probabilidad de que la cápsula se rompa en pedacitos aumenta cuando se perfora más de una vez la cápsula.

Limpieza del inhalador

Para quitar restos de polvo, limpie el interior y el exterior de la boquilla con un paño limpio y seco que no deje pelusa. Mantenga seco el inhalador. No lave nunca con agua el inhalador.

Eliminación del inhalador después de su uso

El inhalador debe desecharse una vez utilizadas todas las cápsulas. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos e inhaladores que ya no necesite.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Fecha de emisión de la información: Marzo de 2020

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza)