▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Xoterna Breezhaler 85 Mikrogramm/43 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 143 Mikrogramm Indacaterolmaleat, entsprechend 110 Mikrogramm Indacaterol, und 63 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 Mikrogramm Glycopyrronium.
Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 110 Mikrogramm Indacaterolmaleat, entsprechend 85 Mikrogramm Indacaterol, und 54 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 43 Mikrogramm Glycopyrronium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 23,5 mg Lactose (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation
Kapseln mit transparentem gelbem Oberteil und natürlich transparentem Unterteil, die ein weißes bis nahezu weißes Pulver enthalten. Das Unterteil ist mit dem Produktcode „IGP110.50“ in Blau unter zwei blauen Balken bedruckt, das Oberteil ist mit dem Firmenlogo (⏻) in Schwarz bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xoterna Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Xoterna Breezhaler-Inhalator.
Es wird empfohlen, Xoterna Breezhaler jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie sobald wie möglich am selben Tag anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (75 Jahre und älter) kann Xoterna Breezhaler in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Xoterna Breezhaler in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Xoterna Breezhaler nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann Xoterna Breezhaler in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Für die Anwendung von Xoterna Breezhaler bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor, daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Xoterna Breezhaler bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) in der Indikation COPD. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xoterna Breezhaler bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.
Die Kapseln dürfen nur mit dem Xoterna Breezhaler-Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).
Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken anstatt es zu inhalieren.
Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xoterna Breezhaler sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die andere langwirksame beta-adrenerge Agonisten oder langwirksame Muskarinantagonisten (die pharmakotherapeutischen Grup-

pen, der die wirksamen Bestandteile von Xoterna Breezhaler angehören) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Asthma

Aufgrund fehlender Daten für diese Indikation sollte Xoterna Breezhaler nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

Langwirksame beta$_2$-adrenerge Agonisten können das Risiko von Asthma-bezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Asthma-Todesfälle, erhöhen, wenn sie für die Behandlung von Asthma angewendet werden.

Nicht zur Akuttherapie

Xoterna Breezhaler ist nicht für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt.

Überempfindlichkeit

Es wurden unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Anwendung von Indacaterol oder Glycopyrronium, den in Xoterna Breezhaler enthaltenen Wirkstoffen, berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angioödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Paradoxer Bronchospasmus

In klinischen Studien mit Xoterna Breezhaler wurden keine Fälle von paradoxem Bronchospasmus beobachtet. Unter anderen Inhalationstherapien sind jedoch paradoxe Bronchospasmen aufgetreten; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Anticholinerge Wirkungen von Glycopyrronium

Engwinkelglaukom

Es liegen keine Daten für Patienten mit Engwinkelglaukom vor. Xoterna Breezhaler ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Die Patienten sind über die Krankheitszeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufzuklären und anzuweisen, die Anwendung von Xoterna Breezhaler sofort zu beenden, sobald sie eines dieser Krankheitszeichen oder Symptome bei sich bemerken.

Harnverhalt

Es liegen keine Daten für Patienten mit Harnverhalt vor. Xoterna Breezhaler ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m^2), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Xoterna Breezhaler nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.

Kardiovaskuläre Effekte

Xoterna Breezhaler sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Beta$_2$-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta$_2$-adrenerge Agonisten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (>450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Xoterna Breezhaler ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.

Hypokaliämie

Beta$_2$-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

In klinischen Studien mit Xoterna Breezhaler wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Hyperglykämie
Die Inhalation hoher Dosen beta$_2$-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Xoterna Breezhaler engmaschiger überwacht werden.
In klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Xoterna Breezhaler in der empfohlenen Dosierung häufiger (4,1%) als in der Placebogruppe (2,3%). Xoterna Breezhaler ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.
Allgemeine Erkrankungen
Xoterna Breezhaler sollte bei Patienten mit Krampfanfällen oder Hyperthyreose und bei Patienten, die auf beta$_2$-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden.
Sonstige Bestandteile
Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von oral inhaliertem Indacaterol und Glycopyrronium, unter Steady-State-Bedingungen beider Wirkstoffe, beeinflusste die Pharmakokinetik der beiden Bestandteile nicht.
Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Xoterna Breezhaler durchgeführt. Die Informationen über potenzielle Wechselwirkungen basieren auf dem Wechselwirkungspotenzial jedes einzelnen der beiden Bestandteile.
Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
Beta-Blocker
Beta-Blocker können die Wirkung von beta$_2$-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Xoterna Breezhaler sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.
Anticholinergika
Die gleichzeitige Anwendung von Xoterna Breezhaler mit anderen Arzneimitteln, die Anticholinergika enthalten, wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Sympathomimetika
Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Indacaterol verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung
Kalium-senkende Behandlung
Bei gleichzeitiger Kalium-senkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta$_2$-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken; deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
Zu beachten bei gleichzeitiger Anwendung
Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen
Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp), erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol bis auf das Zweifache. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Indacaterol, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen Höchstdosis von Indacaterol angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.
Cimetidin oder andere Inhibitoren des organischen Kationentransports
In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden bewirkte Cimetidin – ein Inhibitor des organischen Kationentransports, der mutmaßlich an der renalen Ausscheidung von Glycopyrronium beteiligt ist – eine Erhöhung der Gesamtexposition (AUC) von Glycopyrronium um 22% und eine Verringerung der renalen Clearance um 23%. Basierend auf dem Ausmaß dieser Veränderungen sind bei gleichzeitiger Anwendung von Glycopyrronium und Cimetidin oder anderen Inhibitoren des organischen Kationentransports keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten für die Anwendung von Xoterna Breezhaler bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition (siehe Abschnitt 5.3).
Indacaterol kann aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen. Daher ist Xoterna Breezhaler während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol, Glycopyrronium und deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten zeigten, dass Indacaterol, Glycopyrronium und ihre Metaboliten in die Milch laktierender Ratten übergehen. Die Anwendung von Xoterna

Breezhaler bei stillenden Frauen ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als alle eventuellen Risiken für den Säugling (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität und andere tierexperimentelle Daten geben keine Hinweise auf Bedenken hinsichtlich der männlichen oder weiblichen Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch kann das Auftreten von Schwindel Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Präsentation des Sicherheitsprofils basiert auf den Erfahrungen mit Xoterna Breezhaler und den einzelnen Bestandteilen.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdaten zu Xoterna Breezhaler beziehen sich auf eine Exposition von maximal 15 Monaten in der empfohlenen therapeutischen Dosis.

Xoterna Breezhaler zeigte vergleichbare Nebenwirkungen wie die einzelnen Bestandteile. Da das Arzneimittel Indacaterol und Glycopyrronium enthält, sind in der Kombination Nebenwirkungen zu erwarten, die hinsichtlich Art und Schweregrad denen der einzelnen Bestandteile entsprechen.

Das Sicherheitsprofil ist durch typische anticholinerge bzw. beta-adrenerge Symptome gekennzeichnet, die mit den einzelnen Bestandteilen der Kombination zusammenhängen. Andere sehr häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel (traten bei mindestens 3% der Patienten unter Xoterna Breezhaler und auch häufiger als unter Placebo auf) waren Husten und oropharyngeale Schmerzen (einschließlich Reizungen im Rachenraum).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung festgestellt wurden, sind nachstehend nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet aufgeführt (Tabelle 1). Innerhalb jeder Organsystemklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die jeweiligen Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen auf folgender Konvention: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	***Häufigkeitskategorie***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen der oberen Atemwege[2]	Sehr häufig
Nasopharyngitis[2]	Häufig
Harnwegsinfektion[2]	Häufig
Sinusitis[2]	Häufig
Rhinitis[2]	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit[2]	Gelegentlich
Angioödeme[2,4]	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Diabetes mellitus und Hyperglykämie[2]	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	
Insomnie[2]	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel[2]	Häufig
Kopfschmerzen[2]	Häufig
Parästhesie[2]	Gelegentlich
Augenerkrankungen	
Glaukom[1]	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Ischämische Herzerkrankung[2]	Gelegentlich
Vorhofflimmern[2]	Gelegentlich
Tachykardie[2]	Gelegentlich
Palpitationen[2]	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten[2]	Häufig

Oropharyngealer Schmerz, einschließlich Irritation im Rachen[2]	Häufig
Paradoxer Bronchospasmus[3]	Gelegentlich
Epistaxis[2]	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Dyspepsie[2]	Häufig
Zahnkaries[2]	Häufig
Gastroenteritis[3]	Häufig
Mundtrockenheit[2]	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Pruritus/Hautausschlag[2]	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Schmerzen des Bewegungsapparats[2]	Häufig
Muskelspasmus[2]	Gelegentlich
Myalgie[2]	Gelegentlich
Gliederschmerzen[3]	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Blasenobstruktion und Harnverhalt[2]	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber[1]	Häufig
Brustschmerzen[2]	Häufig
Peripheres Ödem[2]	Gelegentlich
Fatigue[2]	Gelegentlich

1 Nebenwirkung, die unter Xoterna Breezhaler, jedoch nicht unter den Einzelbestandteilen beobachtet wurde.
2 Nebenwirkung, die unter Xoterna Breezhaler und mindestens einem der Einzelbestandteile beobachtet wurde.
3 Nebenwirkung, die mindestens unter einem der Einzelbestandteile, aber nicht unter Xoterna Breezhaler beobachtet wurde; Häufigkeitskategorie gemäß Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Einzelbestandteile.
4 Berichte, die aus Erfahrungen nach der Markteinführung erhalten wurden; die Häufigkeiten wurden allerdings auf Basis von Daten aus klinischen Studien berechnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Husten trat häufig auf, war jedoch für gewöhnlich von leichter Intensität.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Informationen zu klinisch relevanter Überdosierung mit Xoterna Breezhaler.

Eine Überdosis kann zu verstärkten Effekten führen, wie sie für beta$_2$-adrenerge Stimulanzien typisch sind, d. h. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie, oder kann anticholinerge Wirkungen, wie erhöhter Augeninnendruck (Schmerzen, Sehstörungen oder Rötung des Auges), Obstipation oder Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung, induzieren. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen. Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann zur Behandlung beta$_2$-adrenerger Effekte in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, ATC-Code: R03AL04

Wirkmechanismus

Xoterna Breezhaler

Bei gleichzeitiger Anwendung von Indacaterol und Glycopyrronium im Xoterna Breezhaler kommt es aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen, die durch Ansetzen an verschiedenen Rezeptoren und Signalwegen zur Entspannung der glatten Muskulatur führen, zu einer Addition der Wirksamkeit. Aufgrund der unterschiedlichen Dichte von beta$_2$-Adrenozeptoren und M3-Rezeptoren in den zentralen bzw. peripheren

Atemwegen sollten beta$_2$-Agonisten wirksamer zur Entspannung der peripheren Atemwege führen, während ein anticholinerger Bestandteil in den zentralen Atemwegen effektiver sein kann. Daher kann die Kombination eines beta$_2$-adrenergen Agonisten und eines Muskarinantagonisten für eine Bronchodilatation sowohl in den peripheren als auch zentralen Atemwegen der menschlichen Lunge von Vorteil sein.

Indacaterol

Indacaterol ist ein langwirksamer beta$_2$-adrenerger Agonist zur einmal täglichen Anwendung. Die pharmakologischen Wirkungen von Beta$_2$-Adrenorezeptoragonisten, einschließlich Indacaterol, lassen sich zumindest teilweise auf die Stimulierung der intrazellulären Adenylatzyklase zurückführen, jenem Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP) katalysiert. Erhöhte Konzentrationen von zyklischem AMP bewirken eine Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Indacaterol auf Beta$_2$-Rezeptoren um ein Vielfaches stärker agonistisch wirkt als auf Beta$_1$- und Beta$_3$-Rezeptoren.

Inhaliertes Indacaterol wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Indacaterol ist ein partieller Agonist am menschlichen beta$_2$-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich.

Obwohl Beta$_2$-adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und Beta$_1$-adrenerge Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen beta$_2$-adrenerge Rezeptoren, die 10% bis 50% aller adrenergen Rezeptoren ausmachen. Ihr Vorkommen im Herz deutet auf die Möglichkeit hin, dass auch hochselektive beta$_2$-adrenerge Agonisten kardiale Effekte haben können.

Glycopyrronium

Glycopyrronium ist ein inhalativer, langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (Anticholinergikum) zur einmal täglichen bronchialerweiternden Erhaltungstherapie bei COPD. Die parasympathischen Nervenbahnen sind der wichtigste Signalweg für die Bronchokonstriktion in den Atemwegen, und der cholinerge Tonus ist die maßgebliche reversible Komponente der Atemwegsobstruktion bei COPD.

Die Wirkung von Glycopyrronium beruht darauf, dass die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege blockiert wird, wodurch die Atemwege erweitert werden.

Glycopyrroniumbromid ist ein hochaffiner Antagonist des Muskarinrezeptors. In Radioligand-Bindungsstudien wurde nachgewiesen, dass der Wirkstoff eine mehr als 4-fach erhöhte Selektivität für den menschlichen M3-Rezeptor im Vergleich zum menschlichen M2-Rezeptor besitzt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Kombination von Indacaterol und Glycopyrronium im Xoterna Breezhaler führte zu einem raschen Einsetzen der Wirkung innerhalb von 5 Minuten nach Anwendung. Die Wirkung hielt über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall an.

Der anhand von seriellen FEV$_1$-Messungen über 24 h gemessene mittlere bronchodilatatorische Effekt betrug nach 26 Behandlungswochen 320 ml. Die Wirkung war unter Xoterna Breezhaler signifikant stärker als unter Indacaterol, Glycopyrronium oder Tiotropium allein (Unterschied 110 ml für jeden Vergleich).

Hinsichtlich der Wirkung von Xoterna Breezhaler im Vergleich zu Placebo oder den als Monotherapie eingesetzten Bestandteilen gab es keine Hinweise auf eine Tachyphylaxie im Zeitverlauf.

Wirkung auf die Herzfrequenz

Die Wirkung auf die Herzfrequenz wurde bei gesunden Probanden nach Anwendung einer Einzeldosis, die das 4-Fache der empfohlenen therapeutischen Dosis von Xoterna Breezhaler betrug und in vier Schritten im Abstand von jeweils einer Stunde angewendet wurde, untersucht und mit der Wirkung von Placebo, Indacaterol, Glycopyrronium und Salmeterol verglichen.

Die größte synchronisierte Erhöhung der Herzfrequenz im Vergleich zu Placebo betrug +5,69 spm (90%-KI [2,71; 8,66]), die größte Reduktion betrug -2,51 spm (90%-KI [-5,48; 0,47]). Insgesamt spiegelte die Wirkung auf die Herzfrequenz im Zeitverlauf keinen konsistenten pharmakodynamischen Effekt von Xoterna Breezhaler wider.

Bei COPD-Patienten wurde die Herzfrequenz bei supratherapeutischer Dosierung untersucht. Xoterna Breezhaler zeigte keine relevante Wirkung auf die mittlere Herzfrequenz über 24 h und die Herzfrequenz nach 30 Minuten, 4 h und 24 h.

QT-Intervall

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Wirkstoffe des Xoterna Breezhalers im klinischen Dosierungsbereich ein Potenzial zur QT-Verlängerung besitzen. In einer umfassenden QT-Studie (TQT-Studie) an gesunden Probanden, die hohe Dosen von Indacaterol (bis zum Doppelten der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis) inhalierten, wurde keine klinisch relevante Wirkung auf das QT-Intervall beobachtet. Ebenso wurde in einer TQT-Studie mit Glycopyrronium nach Inhalation einer Dosis, die dem 8-Fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis entsprach, keine QT-Verlängerung beobachtet.

Die Wirkung von Xoterna Breezhaler auf das QTc-Intervall wurde bei gesunden Probanden nach Inhalation einer Dosis, die bis zum 4-Fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis betrug und in vier Schritten im Abstand von jeweils einer Stunde verabreicht wurde, untersucht. Der größte synchronisierte Unterschied versus Placebo betrug 4,62 ms (90%-KI 0,40; 8,85 ms), die größte synchronisierte Reduktion betrug -2,71 ms (90%-KI 6,97, 1,54 ms); dies weist darauf hin, dass Xoterna Breezhaler keine relevante Auswirkung auf das

QT-Intervall hatte, wie dies bereits aufgrund der Eigenschaften seiner Wirkstoffe zu erwarten war.
Bei COPD-Patienten zeigten supratherapeutische Dosen zwischen 116 Mikrogramm/86 Mikrogramm und 464 Mikrogramm/86 Mikrogramm von Xoterna Breezhaler einen höheren Anteil an Patienten mit QTcF-Erhöhungen zwischen 30 ms und 60 ms gegenüber dem Ausgangswert (zwischen 16,0% und 21,6% versus 1,9% bei Placebo), aber es gab keine QTcF-Erhöhung >60 ms gegenüber dem Ausgangswert. Die höchste Dosis von 464 Mikrogramm/86 Mikrogramm Xoterna Breezhaler zeigte auch einen höheren Anteil an absoluten QTcF-Werten >450 ms (12,2% versus 5,7% bei Placebo).

Serumkalium und Blutzucker

Die Wirkung von Xoterna Breezhaler auf das Serumkalium war bei gesunden Probanden nach Verabreichung der 4fachen empfohlenen therapeutischen Dosis sehr gering (maximaler Unterschied -0,14 mmol/l im Vergleich zu Placebo). Der maximale Effekt auf den Blutzuckerspiegel betrug 0,67 mmol/l.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase III für Xoterna Breezhaler umfasste fünf Studien, bei denen insgesamt mehr als 5.000 Patienten eingeschlossen waren: 1) eine 26-wöchige placebo- und aktiv kontrollierte Studie (Indacaterol einmal täglich, Glycopyrronium einmal täglich, nicht verblindetes Tiotropium einmal täglich); 2) eine 26-wöchige aktiv kontrollierte Studie (Fluticason/Salmeterol zweimal täglich); 3) eine 64-wöchige aktiv kontrollierte Studie (Glycopyrronium einmal täglich, nicht verblindetes Tiotropium einmal täglich); 4) eine 52-wöchige placebokontrollierte Studie; und 5) eine 3-wöchige placebo- und aktiv-kontrollierte Belastungstoleranz-Studie (Tiotropium einmal täglich).
An vier dieser Studien nahmen Patienten mit klinisch diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer COPD teil. An der 64-wöchigen Studie nahmen Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD teil.

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Xoterna Breezhaler bewirkte in zahlreichen klinischen Studien eine klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion (bestimmt anhand der Einsekundenkapazität, FEV_1). In den Phase-III-Studien setzte die bronchodilatatorische Wirkung innerhalb von 5 Minuten nach Anwendung der ersten Dosis ein und hielt ab der ersten Dosis über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an. Eine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung im Lauf der Zeit war nicht zu beobachten.
Das Ausmaß der Wirkung war abhängig von dem Grad der Reversibilität der Atemwegseinschränkung bei Studienbeginn (geprüft durch die Anwendung eines kurzwirksamen Muscarinantagonist Bronchodilatators und eines kurzwirksamen $beta_2$-Agonisten Bronchodilatators): Patienten mit dem niedrigsten Grad der Reversibilität bei Studienbeginn (<5%) zeigten im Allgemeinen eine niedrigere bronchodilatatorische Antwort als Patienten mit einem höheren Grad der Reversibilität bei Studienbeginn (≥5%). Nach 26 Wochen (primärer Endpunkt) erhöhte Xoterna Breezhaler den Trough-FEV_1 um 80 ml bei Patienten (Xoterna Breezhaler n = 82, Placebo n = 42) mit dem niedrigsten Grad der Reversibilität (<5%) (p = 0,053) und um 220 ml bei Patienten (Xoterna Breezhaler n = 392, Placebo n = 190) mit einem höheren Grad an Reversibilität beim Ausgangswert (≥5%) im Vergleich zu Placebo (p <0,001).

Trough- und Peak-FEV_1:

Nach 26 Wochen (primärer Endpunkt) erhöhte Xoterna Breezhaler die Trough-FEV_1 nach Anwendung um 200 ml im Vergleich zu Placebo (p <0,001) und zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg im Vergleich zu jedem Therapiearm mit nur einem Bestandteil (Indacaterol und Glycopyrronium) sowie zum Therapiearm mit Tiotropium (siehe folgende Tabelle).

Trough-FEV_1 nach Anwendung (Least-Square-Mittelwerte) am Tag 1 und in Woche 26 (primärer Endpunkt)

Behandlungsunterschied	***Tag 1***	***Woche 26***
Xoterna Breezhaler – Placebo	190 ml (p <0,001)	200 ml (p <0,001)
Xoterna Breezhaler – Indacaterol	80 ml (p <0,001)	70 ml (p <0,001)
Xoterna Breezhaler – Glycopyrronium	80 ml (p <0,001)	90 ml (p <0,001)
Xoterna Breezhaler – Tiotropium	80 ml (p <0,001)	80 ml (p <0,001)

Die mittlere FEV_1 vor Anwendung (Durchschnitt der -45 und -15 Minuten vor Anwendung der Morgendosis der Studienmedikation gemessenen Werte) war statistisch signifikant besser unter Xoterna Breezhaler, und zwar in Woche 26 im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (100 ml, p <0,001), in Woche 52 im Vergleich zu Placebo (189 ml, p <0,001) und bei allen Messzeitpunkten bis zu Woche 64 im Vergleich zu Glycopyrronium (70 – 80 ml, p <0,001) und Tiotropium (60-70 ml, p <0,001). In Woche 26 bewirkte Xoterna Breezhaler eine statistisch signifikante Verbesserung der Peak-FEV_1 im Vergleich zu Placebo in den ersten 4 Stunden nach Anwendung (330 ml) (p <0,001).

FEV_1-AUC:

Xoterna Breezhaler erhöhte nach 26 Wochen die FEV_1-AUC_{0-12} nach der Anwendung (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol um 140 ml (p <0,001).

Auswirkungen auf die Symptomatik

Kurzatmigkeit:

Xoterna Breezhaler reduzierte die Atemnot gemessen am Transitional Dyspnoea Index (TDI) statistisch sig-

nifikant; er zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des TDI-Focal-Scores in Woche 26 im Vergleich zu Placebo (1,09; p <0,001), Tiotropium (0,51; p = 0,007) und Fluticason/Salmeterol (0,76; p = 0,003). Die Verbesserungen im Vergleich zu Indacaterol und Glycopyrronium betrugen 0,26 bzw. 0,21.
In Woche 26 sprach ein statistisch signifikant höherer Prozentsatz der Patienten unter Xoterna Breezhaler mit einer Verbesserung des TDI-Focal-Scores um 1 Punkt auf die Behandlung an als unter Placebo (68,1% bzw. 57,5%; p = 0,004). In Woche 26 zeigte ein höherer Anteil der Patienten unter Xoterna Breezhaler ein klinisch relevantes Ansprechen als unter Tiotropium (68,1% Xoterna Breezhaler versus 59,2% Tiotropium; p = 0,016) und Fluticason/Salmeterol (65,1% Xoterna Breezhaler versus 55,5% Fluticason/Salmeterol; p = 0,088).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Xoterna Breezhaler zeigte außerdem statistisch signifikante Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), gemessen anhand einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores nach 26 Wochen im Vergleich zu Placebo (-3,01; p = 0,002) und Tiotropium (-2,13; p = 0,009), und die Reduktion im Vergleich zu Indacaterol und Glycopyrronium betrug -1,09 bzw. -1,18. Nach 64 Wochen war die Reduktion im Vergleich zu Tiotropium statistisch signifikant (Unterschied der Least-Square-Mittelwerte -2,69; p <0,001).
In Woche 26 sprach ein höherer Prozentsatz der Patienten unter Xoterna Breezhaler mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SGRQ-Scores (definiert als Reduktion um mindestens 4 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) auf die Behandlung an als unter Placebo (63.7% bzw. 56,6%, p = 0,088) und Tiotropium (63,7% Xoterna Breezhaler versus 56,4% Tiotropium, p = 0,047), und in Woche 64 im Vergleich zu Glycopyrronium und Tiotropium (57,3% Xoterna Breezhaler versus 51,8% Glycopyrronium, p = 0,055; versus 50,8% Tiotropium, p = 0,051).

Alltagsaktivitäten

Xoterna Breezhaler bewirkte über 26 Wochen eine statistisch überlegene Verbesserung im Vergleich zu Tiotropium in Bezug auf den Prozentsatz der „Tage, an denen Alltagsaktivitäten bewältigen werden können" (8,45%, p <0,001). Nach 64 Wochen zeigte Xoterna Breezhaler eine numerische Verbesserung gegenüber Glycopyrronium (1,95%; p = 0,175) und eine statistische Verbesserung gegenüber Tiotropium (4,96%; p = 0,001).

COPD-Exazerbationen

In einer 64-wöchigen Studie, in welcher Xoterna Breezhaler (n = 729) mit Glycopyrronium (n = 739) und Tiotropium (n = 737) verglichen wurde, reduzierte Xoterna Breezhaler die jährliche Rate der mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen um 12% im Vergleich zu Glycopyrronium (p = 0,038) und um 10% im Vergleich zu Tiotropium (p = 0,096). Die Anzahl an moderaten bis schweren COPD-Exazerbationen/ Patientenjahre war 0,94 bei Xoterna Breezhaler (812 Ereignisse), 1,07 bei Glycopyrronium (900 Ereignisse) und 1,06 bei Tiotropium (898 Ereignisse). Xoterna Breezhaler reduzierte statistisch signifikant auch die jährliche Rate aller COPD-Exazerbationen
(leicht, mittelschwer oder schwer) um 15% im Vergleich zu Glycopyrronium (p = 0,001) und um 14% im Vergleich zu Tiotropium (p = 0,002). Die Anzahl aller COPD-Exazerbationen/Patientenjahre war 3,34 bei Xoterna Breezhaler (2.893 Ereignisse), 3,92 bei Glycopyrronium (3.294 Ereignisse) und 3,89 bei Tiotropium (3.301 Ereignisse).
In einer 26-wöchigen Studie zum Vergleich von Xoterna Breezhaler (n = 258) und Fluticason/Salmeterol (n = 264) war die Zahl der mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen/Patientenjahre 0,15 versus 0,18 (18 Ereignisse versus 22 Ereignisse) (p = 0,512) bzw. die Zahl aller COPD-Exazerbationen/ Patientenjahre (leicht, mittelschwer oder schwer) 0,72 versus 0,94 (86 Ereignisse versus 113 Ereignisse) (p = 0,098).

Anwendung von Notfallmedikation

Im Verlauf von 26 Wochen reduzierte Xoterna Breezhaler statistisch signifikant den Bedarf an Notfallmedikation (Salbutamol), und zwar um 0,96 Sprühstöße pro Tag (p <0,001) im Vergleich zu Placebo, um 0,54 Sprühstöße pro Tag (p <0,001) im Vergleich zu Tiotropium und um 0,39 Sprühstöße pro Tag (p = 0,019) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol. Im Verlauf von 64 Wochen betrug diese Reduktion 0,76 Sprühstöße pro Tag (p <0,001) im Vergleich zu Tiotropium.

Belastungstoleranz

Nach morgendlicher Anwendung reduzierte Xoterna Breezhaler von der ersten Dosis an die dynamische Hyperinflation und verlängerte die Zeitspanne, über die die Belastung aufrechterhalten werden konnte. Am ersten Tag der Behandlung verbesserte sich die inspiratorische Kapazität unter Belastung im Vergleich zu Placebo signifikant (250 ml, p <0,001). Nach dreiwöchiger Behandlung war die Verbesserung der inspiratorischen Kapazität unter Xoterna Breezhaler höher (320 ml, p <0,001) und die Belastungsausdauer verlängert (59,5 Sekunden, p = 0,006), im Vergleich zu Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xoterna Breezhaler eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Xoterna Breezhaler
Nach Inhalation von Xoterna Breezhaler betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen von Indacaterol und Glycopyrronium etwa 15 Minuten bzw. 5 Minuten.
Auf Grundlage der in-vitro-Ergebnisdaten ist zu erwarten, dass die in die Lunge abgegebene Indacaterol-Dosis für Xoterna Breezhaler und Indacaterol Monotherapie vergleichbar ist. Nach Inhalation von Xoterna Breezhaler war die Exposition gegenüber Indacaterol im Steady State entweder vergleichbar oder geringfügig niedriger als die systemische Exposition nach Inhalation von Indacaterol zur Monotherapie.
Nach Inhalation von Xoterna Breezhaler liegt die absolute Bioverfügbarkeit von Indacaterol schätzungsweise in einem Bereich zwischen 61 und 85% der abgegebenen Dosis, und der Wert für Glycopyrronium liegt bei rund 47% der abgegebenen Dosis.
Nach Inhalation von Xoterna Breezhaler war die Exposition gegenüber Glycopyrronium im Steady State mit der systemischen Exposition nach Inhalation von Glycopyrronium Monotherapie vergleichbar.
Indacaterol
Steady-State-Konzentrationen von Indacaterol waren bei einmal täglicher Anwendung innerhalb von 12 bis 15 Tagen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Indacaterol, d. h. die AUC im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungsintervalls an Tag 14 oder Tag 15 im Vergleich zu Tag 1, lag bei einmal täglich inhalierten Dosen von 60 Mikrogramm bis 480 Mikrogramm (abgegebene Dosis) im Bereich von 2,9 bis 3,8.
Glycopyrronium
Bei Patienten mit COPD wurde der pharmakokinetische Steady State von Glycopyrronium innerhalb von einer Woche nach Behandlungsbeginn erreicht. Die mittleren Spitzen- und Talplasmaspiegel im Steady State von Glycopyrronium beim empfohlenen Dosierungsschema einmal täglich betrugen 166 Pikogramm/ml bzw. 8 Pikogramm/ml. Die Glycopyrronium-Exposition im Steady State (AUC über das 24-Stunden-Dosierungsintervall) war etwa 1,4- bis 1,7-mal höher als nach der ersten Dosis.
Verteilung
Indacaterol
Nach intravenöser Infusion betrug das Verteilungsvolumen von Indacaterol in der terminalen Eliminationsphase 2.557 Liter, was für eine weitreichende Verteilung spricht. Die Bindung an humane Serum- und Plasmaproteine betrug in vitro etwa 95%.
Glycopyrronium
Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Glycopyrronium im Steady State 83 Liter und das Verteilungsvolumen in der terminalen Phase 376 Liter. Das scheinbare Verteilungsvolumen in der terminalen Phase nach Inhalation betrug fast das 20-Fache, was die erheblich verlangsamte Elimination nach Inhalation widerspiegelt. Die Bindung von Glycopyrronium an humanes Plasmaprotein in vitro betrug bei Konzentrationen von 1 bis 10 Nanogramm/ml zwischen 38% und 41%.
Biotransformation
Indacaterol
Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Indacaterol in einer ADME-Studie (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) beim Menschen war im Serum hauptsächlich unverändertes Indacaterol nachweisbar. Dieses machte etwa ein Drittel der gesamten arzneimittelbedingten AUC über 24 Stunden aus. Der häufigste Metabolit im Serum war ein hydroxyliertes Derivat. Phenolische O-Glukuronide von Indacaterol und hydroxyliertes Indacaterol waren weitere häufige Metaboliten. Ein Diastereomer des hydroxylierten Derivats, ein N-Glukuronid von Indacaterol sowie C- und N-dealkylierte Produkte wurden zudem als weitere Metaboliten identifiziert.
In vitro ist die UGT1A1-Isoform ein wesentlicher Faktor zur metabolischen Clearance von Indacaterol. Allerdings wird, wie in einer klinischen Studie mit Populationen unterschiedlicher UGT1A1-Genotypen gezeigt wurde, die systemische Exposition von Indacaterol nicht signifikant vom UGT1A1-Genotyp beeinflusst.
Oxidierte Metaboliten wurden nach Inkubation mit rekombinantem CYP1A1, CYP2D6 und CYP3A4 nachgewiesen. CYP3A4 gilt als bedeutendstes Isoenzym bei der Hydroxylierung von Indacaterol. In-vitro-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Indacaterol ein niederaffines Substrat für die Effluxpumpe P-gp ist.
Glycopyrronium
In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten übereinstimmende Stoffwechselwege für Glycopyrroniumbromid bei Tieren und Menschen. Beobachtet wurde eine Hydroxylierung, die zur Bildung verschiedener mono- und dihydroxylierter Metaboliten führt, sowie eine direkte Hydrolyse, bei der ein Carboxylsäurederivat (M9) gebildet wird. In vivo entsteht M9 aus dem verschluckten Anteil der inhalierten Glycopyrroniumbromid-Dosis. Glukuronid- und/oder Sulfatkonjugate von Glycopyrronium wurden nach wiederholter Inhalation im menschlichen Urin gefunden, sie entsprachen rund 3% der abgegebenen Dosis.
Zahlreiche CYP-Isoenzyme sind an der oxidativen Biotransformation von Glycopyrronium beteiligt. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hemmung oder Induktion der Verstoffwechselung von Glycopyrronium zu relevanten Veränderungen der systemischen Wirkstoffexposition führt.
In-vitro-Studien zur Inhibition belegen, dass Glycopyrroniumbromid keine relevante Inhibitionskapazität für CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4/5, die Effluxtransporter MDR1, MRP2 oder MXR und die Aufnahmetransporter OCT1 oder OCT2 besitzt. In-vitro-Studien zur Enzym-

induktion ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante Induktion der untersuchten Zytochrom-P450-Isoenzyme, UGT1A1 und die Transporter MDR1 oder MRP2 durch Glycopyrroniumbromid.

Elimination

Indacaterol

In klinischen Studien war die Menge an unverändert über den Harn ausgeschiedenem Indacaterol generell niedriger als 2,5% der verabreichten Dosis. Die renale Clearance von Indacaterol betrug durchschnittlich zwischen 0,46 und 1,20 l/h. In Anbetracht dessen, dass die Serum-Clearance von Indacaterol 23,3 l/h beträgt, spielt die renale Clearance bei der Elimination von systemisch verfügbarem Indacaterol offensichtlich eine untergeordnete Rolle (etwa 2 bis 5% der systemischen Clearance).

In einer ADME-Studie mit oral angewendetem Indacaterol wurde Indacaterol über die menschlichen Fäzes überwiegend als unveränderte Ursprungssubstanz (54% der Dosis) und in geringerem Maß in Form von hydroxylierten Indacaterol-Metaboliten (23% der Dosis) ausgeschieden.

Die Serumkonzentrationen von Indacaterol verringerten sich in multiphasischer Weise bei einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit zwischen 45,5 und 126 Stunden. Die aus der Akkumulation von Indacaterol nach Mehrfachdosierung errechnete effektive Halbwertszeit betrug zwischen 40 und 52 Stunden. Dies steht im Einklang mit dem beobachteten Zeitraum bis zum Erreichen des Steady State von etwa 12 – 15 Tagen.

Glycopyrronium

Nach intravenöser Verabreichung von [3H]-markiertem Glycopyrroniumbromid betrug der mittlere Anteil der in 48 Stunden mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivität 85% der Dosis. Weitere 5% der Dosis waren in der Gallenflüssigkeit zu finden.

Die renale Elimination der Muttersubstanz ist für rund 60 bis 70% der Gesamtclearance des systemisch verfügbaren Glycopyrroniums verantwortlich, auf nicht-renale Clearanceprozesse entfallen rund 30 bis 40%. Die Elimination über die Galle trägt zur nicht-renalen Clearance bei, es wird jedoch angenommen, dass die nicht-renale Clearance zum Großteil auf der Metabolisierung basiert.

Die mittlere renale Clearance von Glycopyrronium nach Inhalation lag im Bereich von 17,4 bis 24,4 l/h. Aktive tubuläre Sekretion trägt zur renalen Elimination von Glycopyrronium bei. Bis zu 23% der verabreichten Dosis waren in unveränderter Form im Urin zu finden.

Der Plasmaspiegel von Glycopyrronium sinkt in mehreren Phasen. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit war nach Inhalation (33 bis 57 Stunden) erheblich länger als nach intravenöser (6,2 Stunden) oder oraler Gabe (2,8 Stunden). Das Eliminationsmuster deutet auf anhaltende Aufnahme aus der Lunge und/oder Transfer des Glycopyrroniums in den systemischen Kreislauf 24 Stunden nach der Inhalation und darüber hinaus hin.

Linearität/Nicht-Linearität

Indacaterol

Die systemische Exposition gegenüber Indacaterol stieg mit zunehmenden (abgegebenen) Dosen (120 Mikrogramm bis 480 Mikrogramm) dosisabhängig an.

Glycopyrronium

Bei Patienten mit COPD nahmen sowohl die systemische Exposition als auch die Gesamtexkretion mit dem Urin von Glycopyrronium im pharmakokinetischen Steady State im Dosisbereich von 44 bis 176 Mikrogramm ungefähr proportional zur (abgegebenen) Dosis zu.

Besondere Patientengruppen

Xoterna Breezhaler

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse der Daten von COPD-Patienten nach Inhalation von Xoterna Breezhaler ergab keine Hinweise auf eine signifikante Auswirkung von Alter, Geschlecht und Körpergewicht (fettfreie Masse) auf die systemische Exposition gegenüber Indacaterol und Glycopyrronium. Die fettfreie Masse (eine Funktion von Körpergewicht und Größe) wurde als Kovariate identifiziert. Es wurde eine negative Korrelation zwischen der systemischen Exposition und der fettfreien Masse (oder dem Körpergewicht) beobachtet; es wird jedoch keine Dosisanpassung aufgrund des Ausmaßes der Veränderung oder der vorhersagbaren Genauigkeit der fettfreien Masse empfohlen.

Raucherstatus und FEV_1-Ausgangswert hatten keine erkennbare Auswirkung auf die systemische Exposition gegenüber Indacaterol und Glycopyrronium nach Inhalation von Xoterna Breezhaler.

Indacaterol

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse belegte, dass Alter (Erwachsene bis zu 88 Jahren), Geschlecht, Gewicht (32 – 168 kg) oder ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indacaterol haben. Es ergaben sich keine Anzeichen eines Unterschieds zwischen ethnischen Subgruppen in dieser Population.

Glycopyrronium

In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse der Daten von COPD-Patienten wurden Körpergewicht und Alter als Faktoren identifiziert, die zur interindividuellen Variabilität der systemischen Exposition beitragen. Glycopyrronium in der empfohlenen Dosierung kann ohne Bedenken bei jedem Alter und Körpergewicht angewendet werden.

Geschlecht, Tabakkonsum und FEV_1-Ausgangswert hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die systemische Exposition.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Xoterna Breezhaler:
Auf Grundlage der klinisch-pharmakokinetischen Eigenschaften seiner als Monotherapie eingesetzten Bestandteile kann Xoterna Breezhaler bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.
Indacaterol:
Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die C_{max}- oder AUC-Werte von Indacaterol nicht maßgeblich verändert. Auch bezüglich der Proteinbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung und den gesunden Kontrollpersonen. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt.
Glycopyrronium:
Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Studien vor. Die Elimination von Glycopyrronium aus dem systemischen Kreislauf erfolgt vorwiegend durch renale Exkretion. Es ist nicht anzunehmen, dass die Einschränkung der Verstoffwechselung von Glycopyrronium in der Leber zu einem klinisch relevanten Anstieg der systemischen Wirkstoffexposition führt.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Xoterna Breezhaler:
Auf Grundlage der klinisch-pharmakokinetischen Eigenschaften seiner als Monotherapie eingesetzten Bestandteile kann Xoterna Breezhaler bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Xoterna Breezhaler nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.
Indacaterol:
Aufgrund der sehr geringen Bedeutung der Ausscheidung über die Harnwege für die Gesamtelimination aus dem Körper wurde keine Studie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt.
Glycopyrronium:
Nierenfunktionsstörungen wirken sich auf die systemische Exposition von Glycopyrroniumbromid aus. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei COPD-Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2) kann Glycopyrroniumbromid in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.
Ethnische Zugehörigkeit
Xoterna Breezhaler:
Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) gegenüber beiden Bestandteilen bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Personen. Zu weiteren ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.
Indacaterol:
Es wurde kein Unterschied zwischen ethnischen Subgruppen festgestellt. Für die Population mit dunkler Hautfarbe liegen nur begrenzte Behandlungserfahrungen vor.
Glycopyrronium:
Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Teilnehmern. Zu weiteren ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Xoterna Breezhaler
Die präklinischen Studien umfassten in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Studien zur Inhalationstoxizität nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden und eine Inhalationsstudie zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten.
Bei Hunden verursachten Xoterna Breezhaler und beide Bestandteile als Monotherapie in allen Dosierungen eine Erhöhung der Herzfrequenz. Im Einklang mit einer additiven Wirkung stiegen Ausmaß und Dauer der Wirkung von Xoterna Breezhaler auf die Herzfrequenz im Vergleich zu den für die einzelnen Bestandteile beobachteten Veränderungen an. Eine Verkürzung der elektrokardiographischen Intervalle und ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks waren ebenfalls offensichtlich. Die Anwendung von Indacaterol allein oder in Xoterna Breezhaler war bei Hunden mit myokardialen Läsionen in ähnlicher Inzidenz und Stärke assoziiert. Die systemische Exposition (AUC) im NOAEL-(No Observed Adverse Effect Level)-Bereich für myokardiale Läsionen war für die beiden Bestandteile um das 64- bzw. 59-Fache höher als beim Menschen.
In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten wurden für Xoterna Breezhaler in keiner Dosisstärke Auswirkungen auf den Embryo oder Fetus beobachtet. Die systemische Exposition (AUC) im NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Bereich war für Indacaterol bzw. Glycopyrronium um das 79-

bzw. 126-Fache höher als beim Menschen.

Indacaterol

Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die auf die beta$_2$-agonistischen Eigenschaften von Indacaterol zurückzuführen sind, schlossen Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Läsionen bei Hunden ein. Bei Nagetieren wurden leichte Reizungen der Nasenhöhle und des Larynx beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend weit über den zu erwartenden humantherapeutischen Expositionen lagen.

Obwohl Indacaterol in einer Fertilitätsstudie mit Ratten keinen Einfluss auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit hatte, wurde in Ratten in einer Studie zur Prüfung der peri-und postnatalen Entwicklung bei einer Exposition, die 14-fach höher war als bei der Behandlung von Menschen mit Indacaterol, eine Abnahme der Zahl trächtiger F_1-Nachkommen beobachtet. Indacaterol und seine Metaboliten gingen rasch in die Milch laktierender Ratten über. Indacaterol war in Ratten oder Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen.

Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Die Karzinogenität wurde in einer Zweijahresstudie an Ratten und einer Sechsmonatsstudie an transgenen Mäusen geprüft. Die erhöhte Häufigkeit benigner ovarieller Leiomyome und fokaler Hyperplasie der glatten Ovarialmuskulatur bei Ratten deckte sich mit ähnlichen Befunden für andere beta$_2$-adrenerge Agonisten. Es gab keine Hinweise auf Karzinogenität bei Mäusen. Systemische Expositionen (AUC) im NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Bereich waren bei Ratten und Mäusen in diesen Studien mindestens um das 7- bzw. 49-Fache höher als bei Menschen, die einmal täglich mit Indacaterol in der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis behandelt wurden.

Glycopyrronium

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Auswirkungen, die den muskarinrezeptorantagonistischen Eigenschaften von Glycopyrroniumbromid zuzuschreiben sind, beinhalteten leichte bis moderate Erhöhungen der Herzfrequenz bei Hunden, Linsentrübungen bei Ratten und reversible Veränderungen im Zusammenhang mit verringerter Drüsensekretion bei Ratten und Hunden. Leichte Reizungen oder adaptive Veränderungen der Atemwege wurden bei Ratten beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der zu erwartenden humantherapeutischen Exposition lagen.

Glycopyrronium zeigte bei Ratten und Kaninchen nach inhalativer Anwendung keine teratogenen Wirkungen. Fertilität sowie prä- und postnatale Entwicklung waren bei Ratten nicht beeinträchtigt. Glycopyrroniumbromid und seine Metaboliten passierten nicht in signifikantem Ausmaß die Plazentaschranke bei trächtigen Mäusen, Kaninchen und Hunden. Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) ging in die Milch laktierender Ratten über und erreichte in der Milch Konzentrationen, die bis zu 10-mal höher waren als die im Blut des Muttertieres.

Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial von Glycopyrroniumbromid. Karzinogenitätsstudien an transgenen Mäusen bei oraler Verabreichung sowie an Ratten bei inhalativer Verabreichung ergaben keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung bei systemischen Expositionen (AUC), die bei den Mäusen etwa 53-fach höher und bei den Ratten etwa 75-fach höher waren als bei der humantherapeutisch empfohlenen einmal täglich verabreichten Höchstdosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Jeder Inhalator ist nach 30-tägigem Gebrauch zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Die Kapseln müssen zum Schutz vor Feuchtigkeit immer in der Original-Blisterpackung aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor Anwendung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Xoterna Breezhaler ist ein Inhalator für Einzeldosen. Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Drucktasten bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril- Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl.

PA/Al/PVC-Al-perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen. Jede Blisterpackung enthält entweder 6 oder 10 Hartkapseln.

Einzelpackungen mit 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1 oder 30 x 1 Hartkapseln und einem Inhalator.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Hartkapseln und 3 Inhalatoren.
Mehrfachpackungen mit 96 (4 Packungen mit 24 x 1) Hartkapseln und 4 Inhalatoren.
Mehrfachpackungen mit 150 (15 Packungen mit 10 x 1) Hartkapseln und 15 Inhalatoren.
Mehrfachpackungen mit 150 (25 Packungen mit 6 x 1) Hartkapseln und 25 Inhalatoren.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Jeder Inhalator ist nach 30-tägigem Gebrauch zu entsorgen.

Anleitung zu Handhabung und Anwendung

Wie ist der Inhalator anzuwenden?

Schutzkappe abziehen.

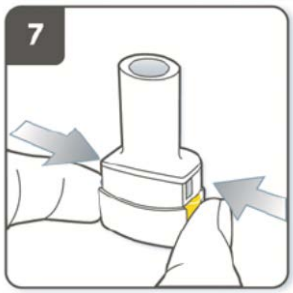
Inhalator öffnen:
Halten Sie das Basisteil des Inhalators fest und klappen Sie das Mundstück zurück, um den Inhalator zu öffnen.

Kapsel vorbereiten:
Trennen Sie eine Blisterzelle entlang der Perforierung von der Blisterpackung ab.
Ziehen Sie von dieser Blisterzelle die Schutzfolie auf der Unterseite ab, um die Kapsel freizulegen.
Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie.

Kapsel entnehmen:
Die Kapseln sind stets in der Blisterpackung aufzubewahren und erst unmittelbar vor der Anwendung zu entnehmen.
Nehmen Sie mit trockenen Händen die Kapsel aus der Blisterpackung.
Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.

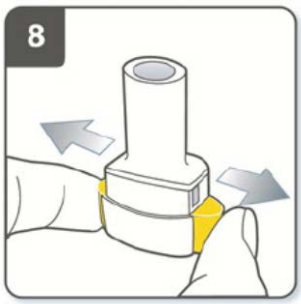
Kapsel einlegen:
Legen Sie die Kapsel in das Kapselfach.
Legen Sie nie die Kapsel direkt in das Mundstück.

Inhalator schließen:
Schließen Sie den Inhalator, bis Sie ein ***Klicken*** hören.

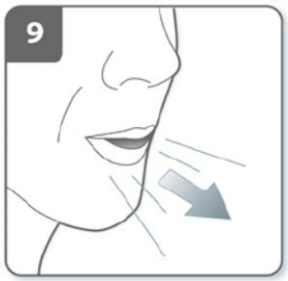


Kapsel durchstechen:

- Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach oben.
- Drücken Sie die Tasten an beiden Seiten gleichzeitig fest zusammen, um die Kapsel zu durchstechen. ***Drücken Sie die Tasten nur einmal.***
- Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein ***Klicken*** hören.



Lassen Sie die Tasten vollständig los.



Ausatmen:
Atmen Sie vollständig aus, bevor Sie das Mundstück in den Mund nehmen. ***Blasen Sie auf keinen Fall in das Mundstück.***

Arzneimittel inhalieren:
Um das Arzneimittel tief in Ihre Atemwege einzuatmen:

- Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Die Tasten sollen nach links und rechts zeigen. Drücken Sie nicht auf die Tasten.
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen um das Mundstück.
- Atmen Sie rasch und gleichmäßig so tief wie möglich ein. ***Drücken Sie nicht auf die Tasten.***

Hinweis:
Während Sie durch den Inhalator einatmen, dreht sich die Kapsel in der Kammer und Sie sollten ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden einen süßen Geschmack empfinden, während das Arzneimittel in die Lungen gelangt.
Wenn Sie kein schwirrendes Geräusch hören:
Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Wenn dies der Fall ist:

- Öffnen Sie den Inhalator und klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. ***Drücken Sie nicht auf die Tasten.***
- Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 9 und 10.

Atem anhalten:
Nach Inhalation des Arzneimittels:

- Halten Sie Ihren Atem mindestens 5 bis 10 Sekunden an oder solange, wie dies bequem möglich ist, während Sie den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Atmen Sie anschließend aus.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich Pulverrückstände in der Kapsel befinden.

Wenn Pulverrückstände in der Kapsel verbleiben:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 9 bis 12.

Meistens kann die Kapsel mit ein bis zwei Inhalationen entleert werden.
Weitere Hinweise
Bei manchen Patienten tritt gelegentlich nach der Inhalation von Arzneimitteln ein kurzer Husten auf. Sollte dies auch bei Ihnen der Fall sein, brauchen Sie sich keine Sorgen zu machen. Sofern die Kapsel leer ist, haben Sie genügend Arzneimittel erhalten.

Nach Beendigung der Inhalation Ihrer Tagesdosis Xoterna Breezhaler:

- Öffnen Sie das Mundstück wieder und kippen Sie den Inhalator, sodass die leere Kapsel aus dem Kapselfach fällt. Entsorgen Sie die leere Kapsel in den Haushaltsabfall.
- Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.

Bewahren Sie nicht durchstochene Kapseln nicht im Inhalator auf.

7. Inhaber der Zulassung
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich
8. Zulassungsnummer
EU/1/13/863/001-008
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
19. September 2013
10. Stand der Information
Jänner 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.