

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczana z dozownika) zawiera 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 mikrograma glikopironium, oraz 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

To odpowiada odmierzonej dawce glikopironiowego bromku wynoszącej 10,4 mikrograma, co odpowiada 8,3 mikrograma glikopironium oraz 5,8 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina (aerozol inhalacyjny).

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę (dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem).

Pacjentów należy pouczyć, aby nie przyjmowali więcej niż 2 inhalacje dwa razy na dobę.

Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają stosowania dializy, produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma odpowiednich danych na temat stosowania produktu leczniczego Bevespi Aerosphere u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Bevespi Aerosphere u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja stosowania

Po uruchomieniu Bevespi Aerosphere, objętość zawiesiny jest uwalniana z pojemnika ciśnieniowego z dużą prędkością. Gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik w tym samym czasie, gdy uruchamia inhalator, substancja trafia do dróg oddechowych razem z wdychanym powietrzem.

Uwaga: Pacjentów należy poinstruować w zakresie poprawnej techniki inhalacji. Ważne jest poinstruowanie pacjentów, aby:

- Przeczytali uważnie instrukcję stosowania znajdującą się w ulotce dla pacjenta w opakowaniu razem z każdym inhalatorem.
- Nie używali inhalatora, jeżeli substancja pochłaniająca wilgoć, która znajduje się w opakowaniu foliowym, wysypała się z opakowania.
- Przygotowali inhalator do użycia potrząsając nim i uruchomili go w powietrzu cztery razy przed pierwszym użyciem lub dwa razy, jeżeli inhalator nie był używany przez ponad siedem dni, był narażony na działanie niskich temperatur lub został upuszczony.

Aby osiągnąć odpowiednią depozycję substancji czynnych w płucach, uruchomienie inhalatora i wdech muszą być zsynchronizowane.

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizacją uruchomienia inhalatora i wykonania wdechu, mogą stosować produkt leczniczy Bevespi Aerosphere z komorą inhalacyjną (spejserem) w celu zapewnienia właściwego podania produktu. Wykazano kompatybilność z komorą inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Nie należy stosować produktu leczniczego Bevespi Aerosphere w leczeniu astmy.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków paradoksalnego skurczu oskrzeli podczas stosowania produktu leczniczego Bevespi Aerosphere w zalecanej dawce. Jeżeli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, leczenie tym produktem leczniczym należy przerwać i rozważyć inne leczenie.

Nie stosować do łagodzenia objawów ostrych

Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tj. jako lek doraźny.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym glikopironium lub formoterolu, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy, taki jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardię. Z badań klinicznych wyłączono pacjentów ze znamioną klinicznie, niewyrównaną chorobą układu krążenia. Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie lub ciężka niewydolność serca.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z tyreotoksykozą lub z rozpoznaniem bądź podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (patrz punkt 4.5).

Hipokaliemia

Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych mogą powodować znaczną hipokaliemię, co może zwiększać podatność na zaburzenia rytmu serca. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zazwyczaj przemijające i nie wymaga suplementacji. U pacjentów z ciężką POChP, niedotlenienie i leki stosowane równocześnie mogą nasilać hipokaliemię (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

Wziewne stosowanie dużych dawek agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu.

Działanie przeciwcholinergiczne

Z powodu działania przeciwcholinergicznego, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Bevespi Aerosphere u pacjentów z objawowym rozrostem gruczołu krokowego, zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Glikopironium jest wydalane głównie przez nerki, dlatego pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), w tym pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, powinni być leczeni produktem leczniczym Bevespi Aerosphere tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Bevespi Aerosphere należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 5.2). Pacjentów tych należy monitorować w kierunku potencjalnych działań niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji leków z produktem leczniczym Bevespi Aerosphere, jednak możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych uznaje się za małą na podstawie badań w warunkach *in vitro* (patrz punkt 5.2).

Ponieważ glikopironium jest wydalane głównie przez nerki, mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi, które wpływają na mechanizm wydalania przez nerki. W warunkach *in vitro* glikopironium jest substratem dla białek transportowych w nerkach OCT2 i MATE1/2K. Wpływ cymetydyny, doświadczalnego inhibitora OCT2 i MATE1, na depozycję glikopironium podanego wziewnie powodował ograniczone zwiększenie jego całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{0-t}) o 22% i niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%.

Interakcje farmakodynamiczne

Inne leki przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

Nie badano i nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Bevespi Aerosphere z innymi lekami przeciwocholinergicznymi i (lub) długo działającymi lekami z grupy agonistów receptora β_2 -adrenergicznego, gdyż może on nasilać znane działania niepożądane wziewnych antagonistów receptora muskarynowego lub agonisty receptorów β_2 -adrenergicznych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.9).

Mimo że nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji lekowych w warunkach *in vivo* z produktem leczniczym Bevespi Aerosphere, badania nie ujawniają klinicznych dowodów na występowanie interakcji podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu POChP, w tym krótko działającymi β_2 -mimetykami rozszerzającymi oskrzela, metyloksantynami i doustnymi oraz wziewnymi steroidami.

Hipokaliemia wywołana lekami

Jednoczesne leczenie metyloksantynami, steroidami lub diuretykami nieoszczędzającymi potasu może nasilać możliwe początkowe, hipokaliemiczne działanie agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

Leki β -adrenolityczne

Leki β -adrenolityczne (w tym w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać lub hamować działanie agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, takich jak formoterol. Należy unikać jednoczesnego stosowania nieselektywnych lub selektywnych leków β -adrenolitycznych, chyba że ich zastosowanie jest niezbędne. Jeżeli konieczne jest zastosowanie leków β -adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu), preferuje się kardioselektywne leki β -adrenolityczne, chociaż także leki z tej grupy należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Inne interakcje farmakodynamiczne

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Bevespi Aerosphere pacjentom leczonym produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bevespi Aerosphere u kobiet w okresie ciąży.

Badania po podaniu pojedynczej dawki u ludzi wykazały, że bardzo mała ilość glikopironium przenika przez barierę łożyskową. W badaniach na zwierzętach formoterol i glikopironium oddzielnie, powodowały działania niepożądane w badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję przy bardzo dużych dawkach/ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glikopironium lub formoterol przenikają do mleka ludzkiego. Zgłoszono dowody świadczące o przenikaniu glikopironium i formoterolu do mleka samic szczurów.

Podawanie produktu leczniczego Bevespi Aerosphere kobietom karmiącym piersią należy rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla dziecka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Badania na szczurach wykazały niepożądany wpływ na płodność tylko podczas podawania dawek większych niż maksymalna ekspozycja na formoterol u ludzi (patrz punkt 5.3). Podawanie glikopironium nie miało niepożądanego wpływu na płodność szczurów. Jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Bevespi Aerosphere, podawany w zalecanych dawkach, wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bevespi Aerosphere nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, zawroty głowy i nudności są częstymi działaniami niepożądanymi, które należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy leków przeciwcholinergicznymi i β_2 -mimetyków związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w programie badań klinicznych (obejmującym 1588 pacjentów otrzymujących Bevespi Aerosphere) były: ból głowy (1,9%), nudności (1,4%), skurcze mięśni (1,4%) i zawroty głowy (1,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem produktu leczniczego Bevespi Aerosphere w badaniach klinicznych oraz na doświadczeniu ze stosowaniem jego substancji czynnych oddzielnie.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów

| Klasyfikacja układów i narządów | Preferowany termin | Częstość występowania |
|--|---|------------------------------|
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka i świąd | Niezbyt często |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | Hiperglikemia ¹ | Niezbyt często |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | Lęk | Często |

| | | |
|--|---|----------------|
| | Pobudzenie Niepokój, zwłaszcza ruchowy Bezsenna | Niezbyt często |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | Ból głowy ¹ Zawroty głowy | Często |
| | Drżenie ¹ | Niezbyt często |
| <i>Zaburzenia serca</i> | Tachykardia Kołatanie serca Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i dodatkowe skurcze serca) | Niezbyt często |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | Suchość w jamie ustnej ² , Nudności | Często |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Skurcze mięśni ¹ | Często |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | Zatrzymanie moczu ² | Niezbyt często |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Ból w klatce piersiowej | Często |

¹ działania niepożądane związane z formoterolem

² działania niepożądane związane z glikopironium

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Bevespi Aerosphere może prowadzić do nasilonych objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych ze stosowaniem leków przeciwcholinonergicznych i (lub) β_2 -mimetyków, wśród których najczęściej występują: niewyraźne widzenie, suchość w jamie ustnej, nudności, skurcz mięśni, drżenie, ból głowy, kołatanie serca i skurczowe nadciśnienie tętnicze.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające wraz z właściwym monitorowaniem stanu pacjenta, w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi, kod ATC: R03AL07.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere zawiera dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (nazywanego także lekiem przeciwocholinergicznym) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów β_2 -adrenergicznych o szybkim początku działania.

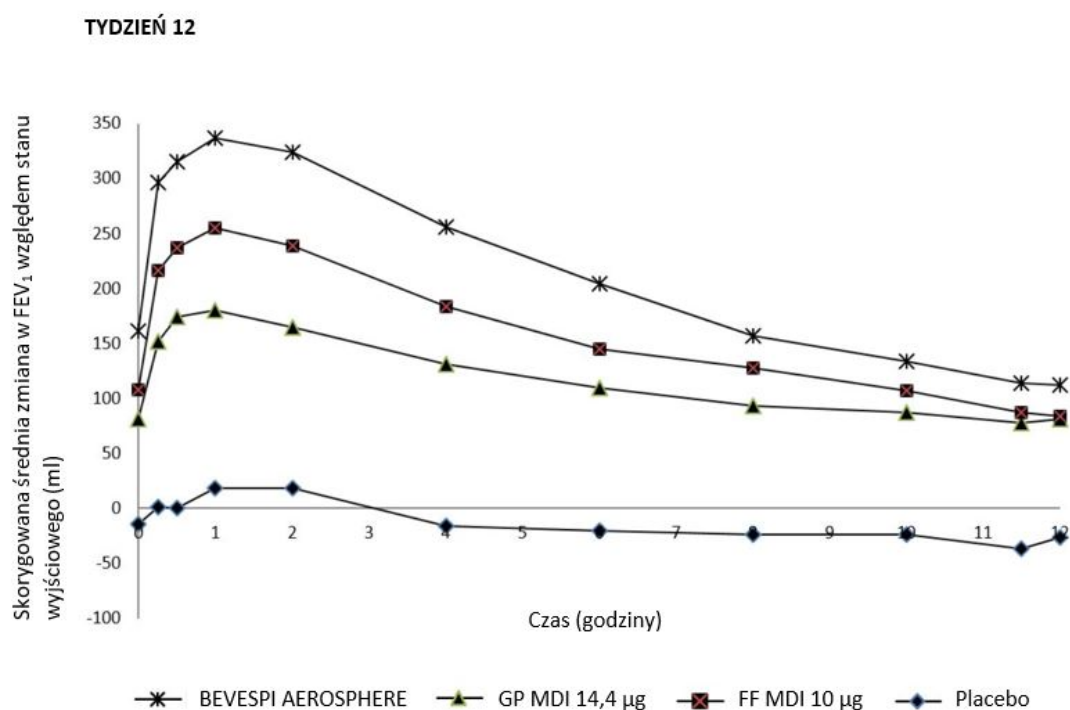
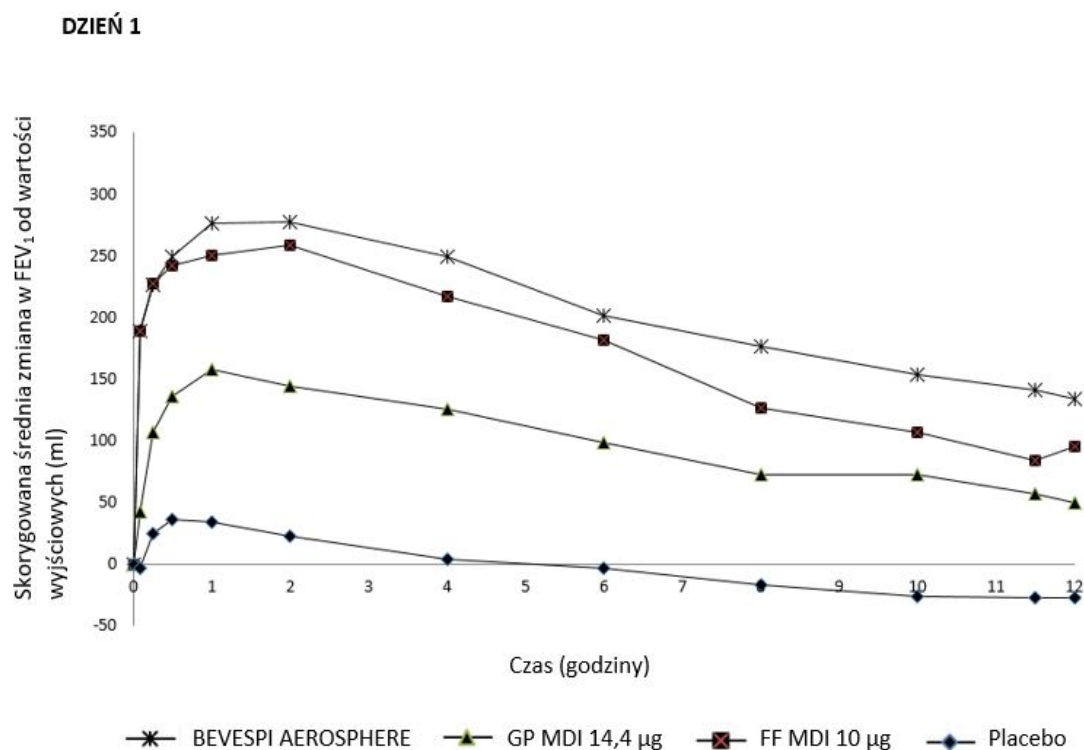
Glikopironium ma podobne powinowactwo do podtypów receptorów muskarynowych M1 do M5. W drogach oddechowych wykazuje działanie farmakologiczne poprzez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich prowadzące do rozszerzenia oskrzeli. Formoterol powoduje bezpośrednio rozluźnienie mięśni gładkich w drogach oddechowych w wyniku zwiększenia ilości cyklicznego AMP poprzez aktywację cyklicznej adenylowej. Skojarzenie tych substancji o różnych mechanizmach działania powoduje efekt addytywny w porównaniu do stosowania każdej z tych substancji oddzielnie.

W wyniku zróżnicowanej gęstości receptorów muskarynowych i receptorów β_2 -adrenergicznych w centralnych i obwodowych drogach oddechowych w płucach, antagoniści receptorów muskarynowych są bardziej skuteczni w rozkurczaniu centralnych dróg oddechowych, a agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych są bardziej skuteczni w rozkurczaniu obwodowych dróg oddechowych; rozkurczenie zarówno centralnych, jak i obwodowych dróg oddechowych dzięki leczeniu skojarzonemu może przyczynić się do korzystnego wpływu produktu na czynność płuc.

Działanie farmakodynamiczne

W trzech 24-tygodniowych badaniach klinicznych fazy III (PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4) produkt leczniczy Bevespi Aerosphere zapewniał, w porównaniu z placebo, poprawę czynności płuc (mierzoną jako poranna najmniejsza natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa [FEV₁] przed przyjęciem leku), z wykazaniem początkiem działania po 5 minutach od podania pierwszej dawki w dniu 1. (poprawa względem placebo o 187 ml, 186 ml i 179 ml odpowiednio w badaniach PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4 [p <0,001]). Średnie działanie rozszerzające oskrzela otrzymane z seryjnych pomiarów FEV₁ w dniu 1. i tygodniu 12. w badaniu PINNACLE 1 przedstawiono na rycinie 1. Wyniki w badaniu PINNACLE 2 były podobne do wyników obserwowanych w badaniu PINNACLE 1.

Rycina 1 – Średnia zmiana FEV₁ względem wartości początkowej w czasie w dniu 1. i tygodniu 12.



Elektrofizjologia serca

W szczegółowym badaniu odstępu QT, kontrolowanym placebo i substancją czynną (moksyflokscacyna) z udziałem 69 zdrowych uczestników nie wykazano istotnego klinicznie wpływu na odstęp QT, wykorzystując próg 10 ms. Największa średnia (90% górna granica przedziału ufności) różnica względem placebo dotycząca początkowego i indywidualnie skorygowanego QT wyniosła 3,1

(4,7) ms dla produktu leczniczego Bevespi Aerosphere (14,4/10 mikrogramów) i 7,6 (9,2) ms dla glikopirionium/formoterolu przy ośmiokrotności zalecanej dawki glikopirionium i czterokrotności zalecanej dawki formoterolu.

Skuteczność kliniczna

Program badań klinicznych produktu leczniczego Bevespi Aerosphere obejmował trzy 24-tygodniowe, randomizowane, kluczowe badania kliniczne fazy III kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 5433 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4).

Wpływ na czynność płuc

W badaniach PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4 produkt leczniczy Bevespi Aerosphere wykazywał poprawę najmniejszej wartości FEV₁ przez 24 tygodnie w porównaniu z placebo, glikopirionium i formoterolem (p<0,0001) (patrz Tabela 2). Nie obserwowano osłabienia działania rozszerzającego oskrzela wraz z upływem czasu. Produkt leczniczy Bevespi Aerosphere wykazywał również poprawę maksymalnej wartości FEV₁ w ciągu 2 godzin po podaniu dawki leku przez 24 tygodnie w porównaniu z placebo, glikopirionium i formoterolem (p<0,0001) (patrz Tabela 2).

Poprawę najmniejszej wartości FEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, płci, stopnia ograniczenia przepływu powietrza, objawów początkowych, palenia tytoniu i stosowania kortykosteroidów wziewnych.

Wpływ na objawy

Duszność:

W badaniach PINNACLE 1 i PINNACLE 2 produkt leczniczy Bevespi Aerosphere powodował poprawę w ocenie wskaźnika nasilenia duszności, co wykazano w wyniku SAC TDI (ang. Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index) przez 24 tygodnie w porównaniu z placebo i glikopirionium (patrz Tabela 2). Poprawę w porównaniu z formoterolem obserwowano w badaniu klinicznym PINNACLE 2 (patrz Tabela 2). W badaniu klinicznym PINNACLE 4 produkt leczniczy Bevespi Aerosphere powodował poprawę w zakresie nasilenia duszności, co wykazano w ocenie nasilenia duszności wg wskaźnika TDI (TDI focal score) przez 24 tygodnie w porównaniu z placebo i glikopirionium (patrz Tabela 2).

Jakość życia zależna od stanu zdrowia:

W badaniach PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4 produkt leczniczy Bevespi Aerosphere powodował poprawę w zakresie jakości życia zależnej od stanu zdrowia i swoistej dla choroby, co obserwowano jako zmniejszenie całkowitego wyniku kwestionariusza szpitala Św. Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) przez 24 tygodnie w porównaniu z placebo i glikopirionium [patrz tabela 2]. Obserwowano poprawę w porównaniu z formoterolem w badaniach PINNACLE 1 i PINNACLE 2.

Tabela 2 Wyniki czynności płuc, jakości życia zależnej od objawów i stanu zdrowia w okresie 24 tygodni

| Porównanie leczenia z produktem leczniczym Bevespi Aerosphere | Różnica między grupami terapeutycznymi (95% przedziały ufności, wartość p) | | | | |
|---|--|--|----------------------------------|--|--|
| | Najmniejsza wartość FEV ₁ (ml) ^a | Maksymalna wartość FEV ₁ (ml) | Wynik SAC-TDI / TDI ^b | Całkowity wynik SGRQ | Codziennie użycie leku doraźnego Ventolin (wziewy/dobę) ^c |
| PINNACLE 1 | | | | | |
| Bevespi Aerosphere (N=526) w porównaniu z | 158 (132, 183) p<0,0001 | 288 (259, 317) p<0,0001 [#] | 0,47 (0,21, 0,72) p=0,0003 | -2,39 (-4,07, -0,71) p=0,0053 [#] | -1,08 (-1,43, -0,73) p<0,0001 [#] |

| | | | | | |
|--|-------------------------------|--|---|---|--|
| placebo (N=219) | | | | | |
| Bevespi Aerosphere (N=526) w porównaniu z glikopironium (N=451) | 60 (39, 80) p<0,0001 | 123 (100, 146) p<0,0001 [#] | 0,27 (0,07, 0,47) p=0,0086 [#] | -1,90 (-3,24, 0,57) p=0,0052 [#] | -0,26 (-0,53, 0,01) p=0,0619 |
| Bevespi Aerosphere (N=526) w porównaniu z fumaraniem formoterolu (N=449) | 64 (44, 84) p<0,0001 | 81 (59, 104) p<0,0001 [#] | 0,16 (-0,03, 0,36) p=0,1060 | -0,75 (-2,08, 0,57) p=0,2640 | -0,01 (-0,27, 0,26) p=0,9683 |
| PINNACLE 2 | | | | | |
| Bevespi Aerosphere (N=510) w porównaniu z placebo (N=223) | 129 (103, 155) p<0,0001 | 278 (249, 308) p<0,0001 | 0,33 (0,11, 0,56) p=0,0041 | -1,66 (-3,34, 0,02) p=0,0534 | -1,04 (-1,37, -0,72) p<0,0001 |
| Bevespi Aerosphere (N=510) w porównaniu z glikopironium (N=439) | 55 (34, 76) p<0,0001 | 129 (106, 153) p<0,0001 | 0,21 (0,03, 0,40) p=0,0199 | -1,28 (-2,62, 0,06) p=0,0605 | -0,57 (-0,83, -0,31) p<0,0001 |
| Bevespi Aerosphere (N=510) w porównaniu z fumaraniem formoterolu (N=437) | 57 (36, 78) p<0,0001 | 76 (52, 99) p<0,0001 | 0,28 (0,10, 0,46) p=0,0028 | -1,22 (-2,56, 0,13) p=0,0760 | -0,29 (-0,55, -0,03) p=0,0274 [#] |
| PINNACLE 4 | | | | | |
| Bevespi Aerosphere (N=551) w porównaniu z placebo (N=235) | 155 (129, 180) p<0,0001 | 293 (265, 321) p<0,0001 | 0,80 (0,47, 1,13) p<0,0001 | -3,50 (-5,18, -1,82) p<0,0001 | -0,98 (-1,47, -0,49) p<0,0001 |
| Bevespi Aerosphere (N=551) w porównaniu z glikopironium (N=474) | 55 (35, 76) p<0,0001 | 141 (119, 163) p<0,0001 | 0,33 (0,07, 0,59) p=0,0125 | -1,62 (-2,94, -0,30) p=0,0165 | -0,77 (-1,16, -0,38) p<0,0001 |
| Bevespi Aerosphere (N=551) w porównaniu z fumaraniem formoterolu (N=480) | 72 (52, 92) p<0,0001 | 97 (75, 119) p<0,0001 | 0,15 (-0,11, 0,41) p=0,2530 | -0,27 (-1,59, 1,05) p=0,6908 | -0,41 (-0,80, -0,03) p=0,0345 [#] |

^N liczba w populacji zgodnej z zamiarem leczenia.

^a pierwszorzędowy punkt końcowy we wszystkich badaniach klinicznych.

^b W badaniach PINNACLE 1 i PINNACLE 2 zastosowano SAC-TDI. W badaniu PINNACLE 4 zastosowano TDI. SAC-TDI był pierwszorzędowym punktem końcowym tylko w badaniach PINNACLE 1 i PINNACLE 2.

^c Z populacji pacjentów stosujących Ventolin jako lek doraźny w badaniu PINNACLE 4.

[#] W tym badaniu zastosowano procedurę statystyczną testowania hierarchicznego, a to porównanie znajdowało się niżej w hierarchii niż porównanie, które nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej. Dlatego istotności statystycznej tego porównania nie można wywnioskować.

Zaostrzenia POChP:

Poszczególne badania kliniczne nie zostały opracowane specjalnie w celu oceny wpływu leczenia na zaostrzenia POChP, a udział pacjentów w badaniu był przerywany w przypadku wystąpienia ciężkiego zaostrzenia lub więcej niż 2 zaostrzeń o nasileniu umiarkowanym.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bevespi Aerosphere we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wziewnym przyjęciu skojarzenia glikopironium i formoterolu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji były podobne do właściwości obserwowanych dla każdej substancji czynnej podawanej oddzielnie. W związku z tym w celu analizy właściwości farmakokinetycznych każdą substancję można rozpatrywać oddzielnie.

Wpływ komory inhalacyjnej

Stosowanie produktu leczniczego Bevespi Aerosphere z komorą inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu u pacjentów z POChP zwiększało całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową na glikopironium (mierzoną jako AUC₀₋₁₂) o 16%, podczas gdy ekspozycja na formoterol pozostawała niezmienną.

Wchłanianie

Po wziewnym podaniu produktu leczniczego Bevespi Aerosphere pacjentom z POChP stężenie maksymalne (C_{max}) glikopironium występowało po około 5 minutach, a stężenie maksymalne (C_{max}) formoterolu występowało w ciągu 20 do 60 minut. Stan stacjonarny osiągnany był w ciągu 2 do 3 dni wielokrotnego podania produktu leczniczego Bevespi Aerosphere, a stopień ekspozycji był około 2,3 razy i 1,5 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki w przypadku odpowiednio glikopironium i formoterolu.

W badaniu dotyczącym depozycji w płucach produktu leczniczego Bevespi Aerosphere przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że średnio 38% dawki nominalnej jest deponowane w płucach. Obserwowano depozycję zarówno w centralnych, jak i obwodowych drogach oddechowych.

Dystrybucja

Glikopironium

Szacowana objętość glikopironium w kompartmentie centralnym (V_c/F) i objętość w kompartmentie obwodowym (V_{p1}/F) wynosi odpowiednio 741 l i 2990 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 2-500 nmol/l wiązanie glikopironium z białkami osocza wynosiło od 43% do 54%.

Formoterol

Szacowana objętość formoterolu w kompartmentcie centralnym (V_c/F) i objętość w kompartmentcie obwodowym (V_{p1}/F) wynosi odpowiednio 1030 l i 647 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 10-500 nmol/L wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosiło od 46% do 58%.

Metabolizm

Glikopironium

Jak wynika z literatury i badania w warunkach *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, metabolizm odgrywa niewielką rolę w całkowitej eliminacji glikopironium. Głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie glikopironium jest CYP2D6.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że glikopironium nie hamuje żadnego podtypu cytochromu P450 oraz że nie indukuje CYP1A2, 2B6 lub 3A4.

Formoterol

Główny metabolizm formoterolu zachodzi na drodze bezpośredniej glukuronidacji i O-demetylacji, po których następuje sprzężanie i powstanie nieaktywnych metabolitów. Drugorzędowe szlaki metaboliczne obejmują deformylację i sprzężanie z siarczanami. CYP2D6 i CYP2C zostały zidentyfikowane jako odpowiedzialne w największym stopniu za O-demetylację.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że formoterol nie hamuje aktywności enzymów CYP450 w stężeniach istotnych terapeutycznie.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym 0,2 mg glikopironium znakowanego radioizotopem, 85% dawki podanego leku wykryto w moczu 48 godzin po podaniu; część radioaktywności wykryto także w żółci. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji glikopironium po podaniu wziewnym uzyskany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 15 godzin.

Wydalenie formoterolu badano u sześciu zdrowych osób po jednoczesnym podaniu doustnym i dożylnym formoterolu znakowanego radioizotopem. W tym badaniu 62% formoterolu znakowanego radioizotopem zostało wydalone z moczem, natomiast 24% zostało wydalone z kałem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji formoterolu po podaniu wziewnym uzyskany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 13 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu wziewnym obserwowano farmakokinetykę liniową glikopironium (zakres dawki: 14,4 do 115,2 µg) i formoterolu (zakres dawki: 2,4 do 19,2 µg).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie dostępnych danych, dostosowanie dawki produktu leczniczego Bevespi Aerosphere u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne glikopironium i formoterolu. Wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na glikopironium i formoterol w okresie do 12 tygodni oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) wynosił od 30 do 196 ml/min, co odzwierciedla stan od umiarkowanych zaburzeń czynności nerek do braku zaburzeń czynności nerek. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₁₂) u pacjentów z POChP z umiarkowanymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30-45 ml/min)

jest o około 30% większa dla glikopirionium w porównaniu z pacjentami z POChP z prawidłową czynnością nerek (eGFR >90 ml/min). U pacjentów z POChP z małą masą ciała i umiarkowanie ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja ogólnoustrojowa na glikopirionium może być około dwukrotnie większa. Nie wykazano wpływu czynności nerek na ekspozycję na formoterol.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Bevespi Aerosphere z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ponieważ formoterol jest eliminowany przede wszystkim na drodze metabolizmu wątrobowego, można oczekiwać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Glikopirionium jest usuwany z krążenia układowego przede wszystkim przez nerki, a zatem nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby prowadziły do niebezpiecznej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Inne szczególne grupy pacjentów

Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej glikopirionium na podstawie danych zebranych od 311 pacjentów z POChP. Właściwości farmakokinetyczne glikopirionium najlepiej opisywał model dwukompartментowy z wchłanianiem pierwszego rzędu i eliminacją liniową. Typowy klirens (CL/F) glikopirionium wyniósł 124 l/h.

Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej formoterolu na podstawie danych zebranych od 437 pacjentów z POChP. Właściwości farmakokinetyczne formoterolu najlepiej opisywał model dwukompartментowy ze stałą szybkością wchłaniania pierwszego rzędu i eliminacją liniową. Typowy klirens (CL/F) formoterolu wyniósł 99 l/h.

Dostosowywanie dawki ze względu na wiek, płeć i masę ciała nie jest konieczne na podstawie parametrów farmakokinetycznych glikopirionium i formoterolu.

Nie obserwowano znaczących różnic pod względem całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla obu związków pomiędzy zdrowymi Japończykami a osobami z krajów zachodnich. Dane na temat właściwości farmakokinetycznych są niewystarczające, aby porównać ekspozycję u osób innego pochodzenia etnicznego lub innych ras.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Danie niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Toksyczność obserwowana w badaniach z zastosowaniem skojarzenia glikopirionium i formoterolu, przeprowadzonych na psach była związana z działaniem farmakologicznym formoterolu, w tym głównie działaniem na układ sercowo-naczyniowy, takim jak przekrwienie, częstoskurcz, zaburzenia rytmu serca oraz uszkodzenia mięśnia sercowego. Są to znane objawy farmakologiczne obserwowane po podaniu dużych dawek agonistów receptorów β -adrenergicznych. Nie obserwowano znamienych działań, które można przypisać glikopirionium.

Badania dotyczące wpływu formoterolu na reprodukcję zwierząt wykazały nieznacznie zmniejszoną płodność u samców szczurów przy dużej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną przeżywalność potomstwa po urodzeniu i mniejszą masę urodzeniową przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania leku w warunkach klinicznych. Jednakże te wyniki eksperymentów na zwierzętach mają małe znaczenie dla człowieka. Niewielkie zwiększenie częstości występowania mięśniaków macicy obserwowano u szczurów i myszy leczonych formoterolem; działanie to uważa się za efekt klasy u gryzoni po długoterminowej ekspozycji na duże dawki agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Badania dotyczące wpływu glikopirionium na reprodukcję zwierząt wykazały zmniejszoną masę płodów szczurów i królików, a małe przyrosty masy ciała potomstwa szczurów przed zakończeniem karmienia piersią obserwowano przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja

osiągana podczas stosowania u ludzi. Podczas 2-letnich badań na szczurach i myszach nie obserwowano dowodów na rakotwórcze działanie leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran
1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina
Wapnia chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie wystawiać na działanie temperatur wyższych niż 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator to inhalator ciśnieniowy odmierzający dawkę, złożony z aluminiowego pojemnika ciśnieniowego z przymocowanym wskaźnikiem dawki, z dołączonym białym plastikowym urządzeniem dawkującym i ustnikiem z pomarańczową nasadką chroniącą przed zakurzeniem. Każdy inhalator jest pakowany osobno w foliową, laminowaną torebkę zawierającą saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz w pudełko tekturowe.

Pudełko zawierające 1 inhalator ze 120 dawkami.
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 inhalatory po 120 dawek każdy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Pojemnika ciśnieniowego nie należy łamać, przebijać ani palić, nawet jeżeli jest pusty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10 maja 2019

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