

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză (doza eliberată în exteriorul dispozitivului, doza eliberată din piesa bucală) conține bromură de glicopiriniu 9 micrograme [glycopyrronium bromide], echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme [formoterol fumarate dihydrate].

Aceasta corespunde unei doze măsurate (adică doza eliberată din valvă) de bromură de glicopiriniu 10,4 micrograme, echivalent cu glicopiriniu 8,3 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,8 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată (inhalatie presurizată)

Suspensie de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bevespi Aerosphere este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de două inhalatii de două ori pe zi (două inhalatii dimineața și două inhalatii seara).

Pacienților trebuie să li se recomande să nu își administreze mai mult de 2 inhalatii de două ori pe zi.

Dacă o doză este omisă, trebuie administrată cât se poate de repede, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Bevespi Aerosphere poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, trebuie utilizat numai dacă beneficiul depășește riscul potențial (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Bevespi Aerosphere poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date relevante privind utilizarea Bevespi Aerosphere la pacienți cu

insuficiență hepatică severă și medicamentul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Bevespi Aerosphere nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația BPOC.

Mod de administrare

Pentru administrare inhalatorie.

Instrucțiuni de utilizare

La acționarea Bevespi Aerosphere, este eliberat din recipientul presurizat un volum de suspensie cu o viteză mare. Atunci când pacientul inhalează prin piesa bucală în același timp cu acționarea inhalatorului, substanța va urma aerul inspirat în căile respiratorii.

Notă: Pacienții trebuie instruiți privind tehnica inhalatorie corectă. Este important să instruiți pacienții să:

- Citească cu atenție instrucțiunile de utilizare din prospect, care este ambalat împreună cu fiecare inhalator.
- Nu utilizeze inhalatorul dacă agentul desicant, care se găsește în interiorul plicului din folie laminată, a curs din ambalaj.
- Armeze inhalatorul prin agitare și acționare în aer de patru ori înainte de prima utilizare sau de două ori dacă inhalatorul nu a mai fost utilizat timp de peste șapte zile, dacă a fost expus la temperaturi scăzute sau dacă a fost scăpat din mână.

Pentru a obține depunerea adecvată a substanțelor active la nivel pulmonar, acționarea trebuie coordonată cu inhalarea.

Pacienții care consideră dificilă coordonarea acționării cu inspirul pot utiliza Bevespi Aerosphere cu un dispozitiv tip spacer, pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului. A fost demonstrată compatibilitatea cu dispozitivul tip spacer Aerochamber Plus Flow-Vu (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru administrare

Nu este indicat pentru simptomele acute

Bevespi Aerosphere nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, adică pentru terapia de criză (urgentă).

Astm bronșic

Bevespi Aerosphere nu trebuie utilizat în tratamentul astmului bronșic.

Bronhospasm paradoxal

Ca și în cazul altor terapii administrate pe cale inhalatorie, administrarea acestui medicament poate duce la bronhospasm paradoxal, care poate pune viața în pericol. Dacă apare bronhospasm paradoxal, administrarea medicamentului trebuie oprită și trebuie avute în vedere alte tratamente.

Efecte cardiovasculare

Efecte cardiovasculare, cum sunt aritmiile cardiace, de exemplu, fibrilația atrială și tahicardia, pot fi observate după administrarea antagoniștilor receptorilor muscarinici și simpatomimeticele, inclusiv glicopironiul și formoterol. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare necontrolate, semnificative clinic, au fost excluși din studiile clinice. Bevespi Aerosphere trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, cum sunt boala cardiacă ischemică, tahiaritmii sau insuficiența cardiacă severă.

De asemenea, se recomandă precauție la pacienții cu tireotoxicoză cu sindrom de interval QTc prelungit cunoscut sau suspectat (vezi pct. 4.5).

Hipopotasemie

Agoniștii β_2 -adrenergici pot determina hipopotasemie semnificativă, care ar putea crește riscul de aritmie. Scăderea potasemiei este de obicei tranzitorie și nu necesită administrarea de suplimente. La pacienții cu BPOC sever, hipopotasemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5).

Hiperglicemie

Administrarea inhalatorie a dozelor mari de agoniși β_2 -adrenergici poate produce creșterea concentrațiilor plasmatice ale glucozei.

Activitate anticolinergică

Din cauza acțiunii anticolinergice, Bevespi Aerosphere trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu simptome de hiperplazie de prostată, retenție urinară sau glaucom cu unghi închis (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală severă

Deoarece glicopironiul este excretat predominant renal, pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, trebuie tratați cu Bevespi Aerosphere numai dacă beneficiul depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Bevespi Aerosphere trebuie utilizat numai dacă beneficiul depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse posibile.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu Bevespi Aerosphere; totuși, se consideră că riscul pentru interacțiuni metabolice este redus pe baza studiilor *in vitro* (vezi pct. 5.2).

Deoarece glicopironiul este eliminat mai ales pe cale renală, ar putea să apară interacțiuni care influențează mecanismele excreției renale. *In vitro*, glicopironiul este substrat pentru transportorii renali OCT2 și MATE1/2K. Efectul cimetidinei, un inhibitor test al OCT2 și MATE1, asupra absorbției și eliminării glicopironiului administrat inhalator a arătat creșterea limitată a expunerii sistemice totale (ASC_{0-t}) cu 22% și o scădere ușoară a clearance-ului renal cu 23% din cauza administrării concomitente cu cimetidina.

Interacțiuni farmacodinamice

Alte antimuscarinice și simpatomimetice

Administrarea concomitentă a Bevespi Aerosphere cu alte medicamente anticolinergice și/sau agoniști β_2 -adrenergici cu durată lungă de acțiune nu a fost studiată și nu este recomandată deoarece reacțiile adverse cunoscute la antagoniști muscarinici cu administrare inhalatorie sau la alți agoniști β_2 -adrenergici pot fi potențate (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Deși *in vivo* nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu Bevespi Aerosphere, studiile realizate nu au adus dovezi clinice ale interacțiunilor în cazul administrării concomitente cu alte medicamente utilizate în BPOC, inclusiv bronhodilatatoare β_2 -adrenergice cu durată scurtă de acțiune, metilxantine, precum și corticosteroidi cu administrare orală și inhalatorie.

Hipopotasemia indusă medicamentos

Tratamentul concomitent cu derivați de metilxantină, corticosteroidi sau diuretice care nu economisesc potasiul poate să potențeze un efect hipopotasemic inițial al agoniștilor β_2 -adrenergici, de aceea, se recomandă prudență la utilizarea lor concomitentă (vezi pct. 4.4).

Blocante β -adrenergice

Blocantele β -adrenergice (inclusiv picături oftalmice) pot reduce sau inhiba efectul agoniștilor β_2 -adrenergici, cum este formoterol. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a blocantelor β -adrenergice cu acțiune selectivă sau neselectivă, cu excepția situațiilor în care există motive întemeiate pentru utilizare. Dacă blocantele β -adrenergice sunt necesare (inclusiv picături oftalmice), este de preferat utilizarea blocantelor β -adrenergice cardio-selective, cu toate că și acestea trebuie administrate cu precauție.

Alte interacțiuni farmacodinamice

Bevespi Aerosphere trebuie administrat cu precauție la pacienți tratați cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date despre utilizarea Bevespi Aerosphere în sarcină.

Studiile clinice cu doză unică au arătat că o cantitate foarte mică de glicopiriniu a trecut bariera placentară. În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale, formoterol și glicopiriniu, administrate separat, au cauzat reacții adverse la doze foarte mari/valori foarte mari ale expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

Bevespi Aerosphere trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă glicopiriniu sau formoterol sunt excretate în laptele uman. S-au raportat dovezi privind transferul glicopiriniului și formoterolului în laptele matern la șobolani.

Administrarea Bevespi Aerosphere la femeile care alăptează trebuie avută în vedere numai dacă beneficiul anticipat pentru pacientă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile la șobolani au arătat efecte adverse asupra fertilității numai la valori ale dozelor de formoterol mai mari decât cele care determină expunerea maximă la om (vezi pct. 5.3). Glicopironiul nu a provocat efecte adverse asupra fertilității la șobolani. Este puțin probabil ca Bevespi Aerosphere administrat în doza recomandată să afecteze fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bevespi Aerosphere nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși amețelile și greața sunt reacții adverse frecvente, care trebuie luate în considerare, atunci când se conduc vehicule și se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță este caracterizat de efectele de clasă ale anticolinergicilor și β_2 -adrenergicelor asociate cu componentele individuale ale combinației. La pacienții tratați cu Bevespi Aerosphere, cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost cefalee (1,9%), greață (1,4%), spasme musculare (1,4%) și amețeli (1,3%).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel se bazează pe studiile clinice și pe experiența după punerea pe piață cu Bevespi Aerosphere și, de asemenea, experiența cu componentele individuale și cu medicamente asemănătoare.

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe

Clasa de aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvența
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată și prurit	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie ¹	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Anxietate	Frecvente
	Agitație Neliniște Insomnie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹ Amețeli	Frecvente
	Tremor ¹	Mai puțin frecvente
	Tahicardie Palpitații	Mai puțin frecvente

Tulburări cardiace	Aritmii (fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară și extrasistole)	
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie ² , greață	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare ¹	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Infecție a tractului urinar	Frecvente
	Retenție urinară ²	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică	Frecvente

¹ Reacții adverse legate de formoterol

² Reacții adverse legate de glicopiriniu

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Un supradozaj cu Bevespi Aerosphere poate produce semne și simptome ale unui efect anticolinergic și/sau β_2 -adrenergic exagerat, dintre care cele mai frecvente includ tulburări de vedere, xerostomie, greață, spasme musculare, tremor, cefalee, palpitații și hipertensiune arterială sistolică.

Dacă apare supradozajul, trebuie administrat tratament de susținere, cu monitorizare adecvată după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive respiratorii, adrenergice în combinație cu anticolinergice, codul ATC: R03AL07.

Mecanism de acțiune

Bevespi Aerosphere conține două bronhodilatatoare: glicopiriniu, un antagonist muscarinic (denumit și anticolinergic) și formoterol, un agonist β_2 -adrenergic cu durată lungă de acțiune și debut rapid al efectului.

Glicopiriniu are afinitate similară pentru subtipurile de receptori muscarinici M1 până la M5. În căile respiratorii, exercită efecte farmacologice prin inhibarea receptorilor M3 din musculatura netedă, determinând bronhodilatație. Formoterol are un efect direct de relaxare a musculaturii netede din căile respiratorii, ca urmare a creșterii concentrației AMP ciclic prin activarea adenilat-ciclazei. Combinația

acestor substanțe cu mecanisme diferite de acțiune are ca rezultat un efect aditiv în ceea ce privește eficacitatea comparativ cu utilizarea fiecărei substanțe în monoterapie.

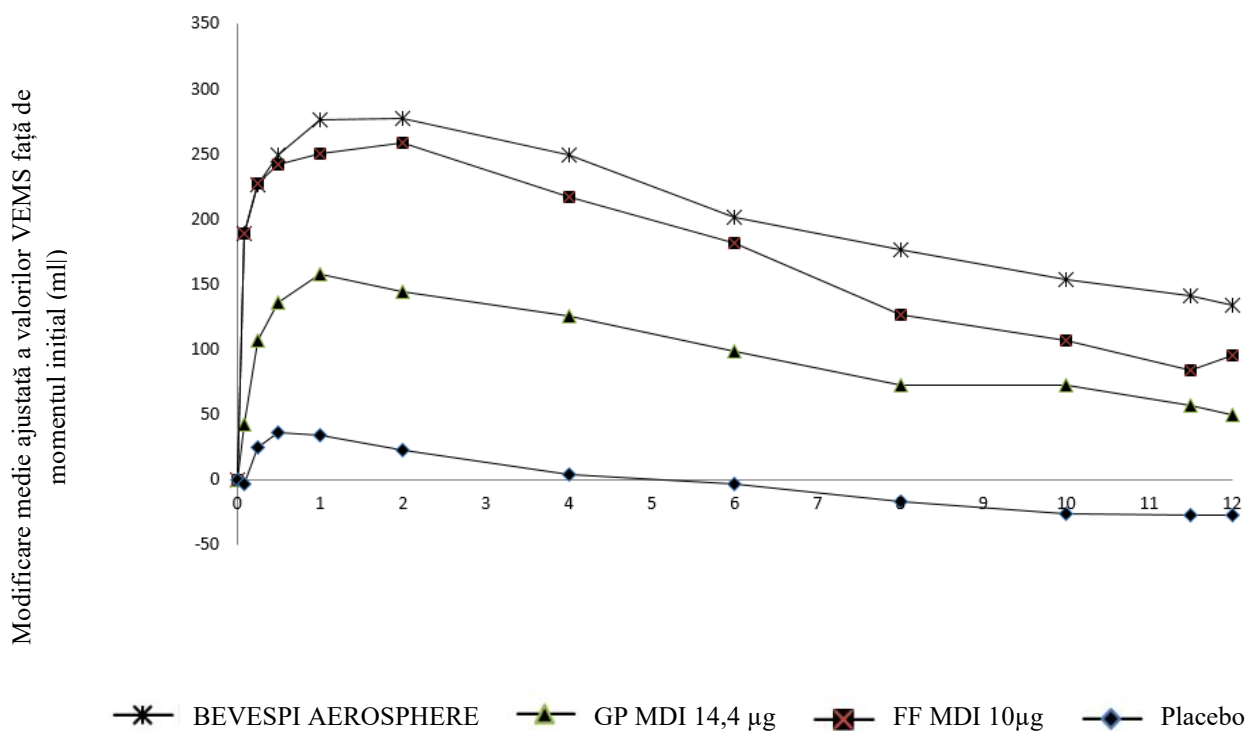
Ca o consecință a densității diferite a receptorilor muscarinici și a receptorilor β_2 -adrenergici la nivelul căilor respiratorii centrale și pulmonare periferice, antagoniștii muscarinici sunt mai eficienți în relaxarea căilor respiratorii centrale, iar agoniștii β_2 -adrenergici în relaxarea căilor respiratorii periferice; în cazul utilizării tratamentului combinat, relaxarea căilor respiratorii, atât la nivel central, cât și periferic, poate să contribuie la efectele benefice asupra funcției pulmonare.

Efecte farmacodinamice

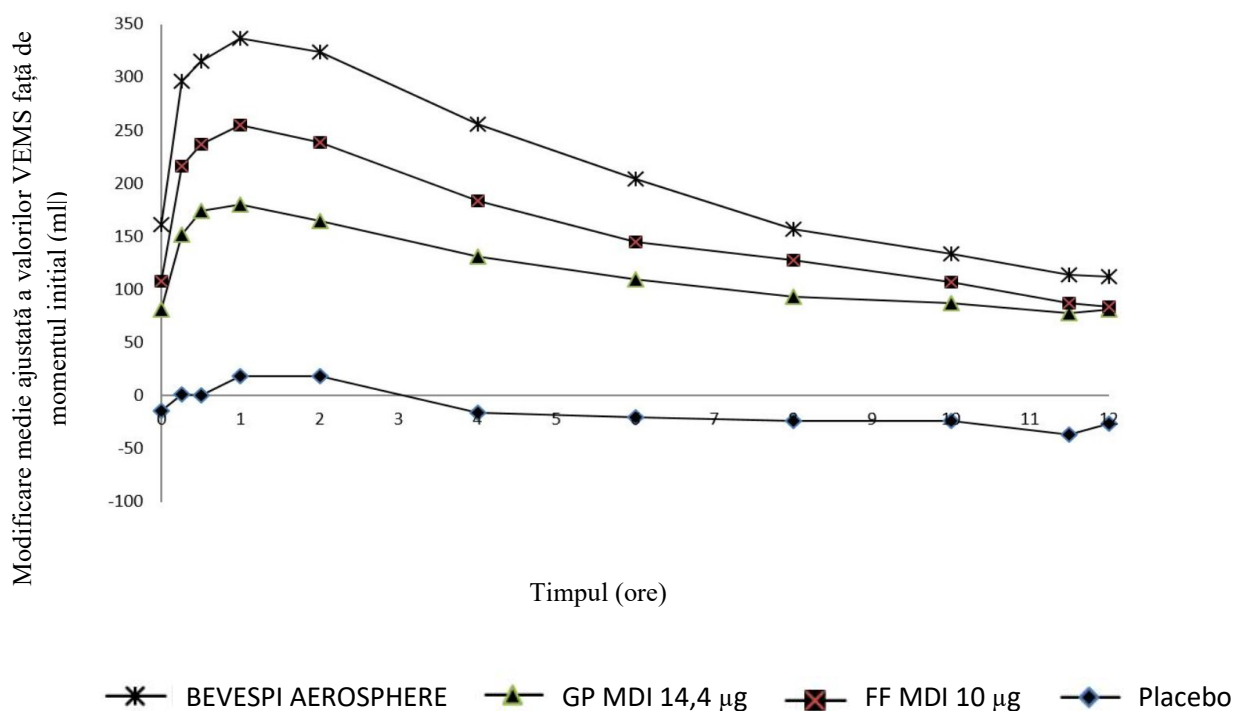
În trei studii clinice de fază III, cu durata de 24 de săptămâni (PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4), Bevespi Aerosphere a determinat îmbunătățiri semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește funcția pulmonară (măsurată prin volumul expirator maxim în prima secundă [VEMS] pre-doză), cu debut al acțiunii demonstrat la 5 minute după administrarea primei doze în Ziua 1 (îmbunătățire față de placebo cu 187 ml, 186 ml și 179 ml în studiile PINNACLE 1, PINNACLE 2 și, respectiv, PINNACLE 4 [$p < 0,001$]). Figura 1 prezintă efectul bronhodilatator mediu derivat din măsurătorile seriate ale valorilor VEMS în Ziua 1 și Săptămâna 12 din studiul PINNACLE 1. În studiul PINNACLE 2, rezultatele au fost similare celor observate în PINNACLE 1.

Figura 1 Modificarea medie a VEMS în timp, în Ziua 1 și în Săptămâna 12

ZIUA 1



SĂPTĂMÂNA 12



Electrofiziologie cardiacă

Un studiu detaliat controlat cu placebo și comparator activ (moxifloxacin) de evaluare a intervalului QT la 69 de voluntari sănătoși nu a demonstrat efectul clinic relevant asupra intervalului QT, utilizând un prag de 10 ms. Cele mai mari diferențe medii (cu o limită superioară de 90% a intervalului de încredere) față de placebo ale valorilor intervalului QT la momentul inițial și corectate individual au fost 3,1 (4,7) ms pentru Bevespi Aerosphere (14,4 /10 micrograme) și 7,6 (9,2) ms pentru combinația glicopiriniu/formoterol cu o doză de glicopiriniu de opt ori mai mare și de formoterol de patru ori mai mare decât cele recomandate.

Eficacitate clinică

Programul de dezvoltare clinică pentru Bevespi Aerosphere a inclus trei studii clinice de înregistrare de fază III, randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele și durată de 24 de săptămâni, efectuate la 5433 pacienți cu BPOC moderat sau sever (PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4).

Efecte asupra funcției pulmonare

În studiile PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a demonstrat îmbunătățiri ale VEMS pre-doză pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu placebo, glicopiriniu și formoterol ($p < 0,0001$) [vezi Tabelul 2]. Nu a fost observată atenuarea efectului bronhodilatator în timp. De asemenea, Bevespi Aerosphere a demonstrat îmbunătățiri ale VEMS la 2 ore post-doză, pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu placebo, glicopiriniu și formoterol ($p < 0,0001$) [vezi Tabelul 2].

Îmbunătățirea VEMS minim a fost observată indiferent de vârstă, sex, gradul limitării fluxului de aer, simptomelor inițiale, statusului de fumător sau utilizării corticosteroizilor inhalatori.

Evoluția simptomelor

Dispnee

În PINNACLE 1 și PINNACLE 2, Bevespi Aerosphere a determinat ameliorarea dispneei, efect demonstrat de scorul focal SAC TDI (Indexul tranzițional de evaluare a dispneei prin auto-

administrare computerizată) pe 24 de săptămâni, comparativ cu placebo și glicopiriniu (vezi Tabelul 2). În PINNACLE 2 a fost observată îmbunătățirea comparativ cu formoterol (vezi Tabelul 2). Îmbunătățirile comparate cu formoterol au fost observate în PINNACLE 2 (vezi Tabelul 2). În PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a determinat ameliorarea dispneei, efect demonstrat de scorul focal TDI pe 24 de săptămâni, comparativ cu placebo și glicopiriniu (vezi Tabelul 2).

Calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate

În PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a determinat îmbunătățirea calității vieții în legătură cu starea de sănătate, specifică bolii, așa cum este indicat de reducerea scorului total SGRQ (Chestionarul St George al simptomelor respiratorii) pe 24 de săptămâni, comparativ cu placebo și glicopiriniu (vezi Tabelul 2). Îmbunătățirile comparate cu formoterol au fost observate în PINNACLE 1 și PINNACLE 2.

Tabelul 2 Funcția pulmonară, evoluția simptomelor și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate pe o perioadă de 24 de săptămâni

Comparațiile tratamentelor din studiu cu Bevespi Aersophere	Diferența datorată tratamentului (interval de încredere 95%, valoare p)				
	VEMS minim (ml) ^a	VEMS maxim (ml)	Scor focal SAC-TDI / TDI ^b	Scor total SGRQ	Utilizare zilnică Ventolin ca tratament de salvare (inhalății/zi) ^c
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N=526) vs placebo (N=219)	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 [#]
Bevespi Aerosphere (N=526) vs glicopiriniu (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) vs fumarat de formoterol (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) vs 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) vs glicopiriniu (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) vs fumarat de formoterol (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) vs 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) vs glicopiriniu (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) vs fumarat de formoterol (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 Număr de pacienți în populația cu intenție de tratament

^a Măsură de evaluare a criteriului principal în toate studiile

^b PINNACLE 1 și PINNACLE 2 au utilizat SAC-TDI. PINNACLE 4 a utilizat TDI. SAC-TDI a fost măsură de evaluare a criteriului principal doar în studiile PINNACLE 1 și PINNACLE 2

^c Din populația care a utilizat terapie de salvare cu Ventolin în PINNACLE 4

[#] În acest studiu a fost utilizată o procedură statistică de ierarhizare și această comparație a fost sub comparația care nu a atins semnificație statistică. Astfel, nu se poate presupune o semnificație statistică pentru această comparație.

Exacerbări BPOC

Studiile individuale nu au fost dezvoltate specific pentru a evalua efectul tratamentelor asupra exacerbărilor BPOC, iar pacienții au fost retrași din studiu dacă prezentau o exacerbare severă sau mai mult de 2 exacerbări moderate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bevespi Aerosphere la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea inhalatorie a combinației de glicopiriniu și formoterol, farmacocinetica fiecărei componente a fost similară cu cea observată atunci când fiecare substanță activă a fost administrată separat. Prin urmare, pentru scopuri farmacocinetice, fiecare componentă va fi considerată separat.

Efectul unui dispozitiv tip spacer

Utilizarea Bevespi Aerosphere cu dispozitivul tip spacer Aerochamber Plus Flow-Vu la pacienții cu BPOC a determinat creșterea cu 16% a expunerii sistemice totale la glicopiriniu (măsurată prin ASC₀₋₁₂), în timp ce expunerea la formoterol a rămas neschimbată.

Absorbție

După administrarea inhalatorie a Bevespi Aerosphere la pacienți cu BPOC, C_{max} pentru glicopiriniu a fost atinsă după 5 minute, iar pentru formoterol în 20-60 de minute. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă în 2-3 zile după administrarea repetată a Bevespi Aerosphere, iar amploarea expunerii este de aproximativ 2,3 ori mai mare pentru glicopiriniu și, respectiv, de 1,5 ori mai mare pentru formoterol decât după prima doză.

Un studiu privind depunerea pulmonară în cazul utilizării Bevespi Aerosphere, realizat la voluntari sănătoși, a demonstrat că, în medie, 38% din doza nominală este depozitată la nivel pulmonar. A fost observată depunerea atât la nivelul căilor respiratorii centrale, cât și periferice.

Distribuție

Glicopiriniu

Valorile V_c/F (volumul compartimentului central) și V_{p1}/F (volumul compartimentului periferic) estimate pentru glicopiriniu sunt 741 l și, respectiv, 2990 l, obținute prin analiză de farmacocinetică populațională. Peste intervalul concentrațiilor de 2-500 nmol/l, legarea glicopiriniu de proteinele plasmatică a fost de 43% până la 54%.

Formoterol

Valorile V_c/F (volumul compartimentului central) și V_{p1}/F (volumul compartimentului periferic) estimate pentru formoterol sunt 1030 l și, respectiv, 647 l, obținute prin analiză de farmacocinetică populațională. Peste intervalul concentrațiilor de 10-500 nmol/l, legarea formoterol de proteinele plasmatică a fost de 46% până la 58%.

Metabolizare

Glicopiriniu

Pe baza datelor din literatură și a unui studiu *in vitro* pe hepatocite de la om, metabolizarea are un rol minor în eliminarea generală a glicopiriniu. S-a observat că CYP2D6 este enzima predominantă implicată în metabolizarea glicopiriniu.

Studiile *in vitro* au arătat că glicopiriniu nu inhibă niciun subtip al izoenzimelor citocromului P450 și nu se observă inducerea CYP1A2, 2B6 sau 3A4.

Formoterol

Calea principală de metabolizare a formoterol este prin glucuronoconjugare directă și O-demetilare, urmate de conjugare la metaboliți inactivi. Căile secundare de metabolizare includ deformilare și conjugare la compuși sulfați. CYP2D6 și CYP2C au fost identificate ca fiind principalele enzime responsabile pentru O-demetilare.

Studiile *in vitro* au arătat că formoterol nu inhibă enzimele CYP450 la concentrațiile relevante terapeutice.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze de 0,2 mg de glicopiriniu marcat radioactiv, 85% din doză a fost recuperată în urină, la 48 de ore post-doză și, de asemenea, a fost recuperată o anumită cantitate marcată radioactiv în secreția biliară. După administrarea inhalatorie, timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare pentru glicopiriniu derivat din analiza de farmacocinetică populațională a fost de 15 ore.

Excreția formoterol a fost studiată la voluntari sănătoși după administrarea simultană de formoterol marcat radioactiv pe cale orală și intravenoasă. În acel studiu, 62% din cantitatea de formoterol marcat radioactiv a fost excretată în urină, iar 24% a fost eliminată prin materiile fecale. După administrarea inhalatorie, timpul de înjumătățire plasmatică terminal pentru formoterol derivat din analiza de cinetică populațională a fost de 13 ore.

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea inhalatorie orală, a fost observată o farmacocinetică liniară pentru glicopiriniu și formoterol (intervalul de doze: 14,4 – 115,2 μg) și formoterol (intervalul de doze: 2,4 – 19,2 μg).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza datelor disponibile, nu este necesară ajustarea dozei de Bevespi Aerosphere la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu au fost desfășurate studii care să evalueze efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii glicopiriniu și formoterol. Efectul insuficienței renale asupra expunerii la glicopiriniu și formoterol până la 12 săptămâni a fost evaluat într-o analiză de farmacocinetică populațională. Rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a variat între 30 și 196 ml/min, ceea ce reprezintă afectare moderată până la fără afectare renală. La pacienții cu BPOC și insuficiență renală moderată sau severă (RFGe de 30-45 ml/min), expunerea sistemică (ASC_{0-12}) la glicopiriniu este cu aproximativ 30% mai mare, comparativ cu pacienții cu BPOC și funcție renală normală (RFGe >90 ml/min). Pacienții cu BPOC având greutate corporală redusă, cât și insuficiență renală moderată sau severă ar putea avea o expunere sistemică de aproximativ două ori mai mare la glicopiriniu. S-a observat că funcția renală nu a afectat expunerea la formoterol.

Insuficiență hepatică

Nu au fost realizate studii de farmacocinetică cu Bevespi Aerosphere la pacienți cu insuficiență hepatică. Totuși, având în vedere că formoterol este eliminat în principal prin metabolizare hepatică, se poate anticipa creșterea expunerii la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Glicopiriniu este eliminat din circulația sistemică în principal prin excreție renală, astfel, nu se anticipează ca afectarea hepatică să determine expunere sistemică nesigură.

Alte grupe speciale de pacienți

O analiză de farmacocinetică populațională a fost realizată pentru glicopiriniu pe baza datelor colectate de la 311 pacienți cu BPOC. Farmacocinetica glicopiriniu a fost descrisă cel mai bine de un model cu dispoziție bi-compartimentală, cu absorbție de prim ordin și eliminare liniară. Clearance-ul tipic (Cl/F) al glicopiriniu a fost 124 l/oră.

O analiză de farmacocinetică populațională a fost realizată pentru formoterol pe baza datelor colectate de la 437 pacienți cu BPOC. Farmacocinetica formoterol a fost descrisă cel mai bine de un model cu dispoziție bi-compartimentală, cu o rată constantă de prim ordin a absorbției și eliminare liniară. Clearance-ul tipic (Cl/F) al formoterol a fost 99 l/oră.

Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza efectului indus de vârstă, sex și greutate asupra parametrilor farmacocinetici ai glicopiriniu și formoterol.

Nu au existat diferențe majore în ceea ce privește expunerea sistemică totală (ASC) pentru ambele componente între pacienții din Japonia și cei din țările din Vest. Nu sunt disponibile date suficiente de farmacocinetică pentru a compara expunerea pentru alte etnii sau rase.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Toxicitatea observată în studiile la animale, efectuate la câini cu combinația glicopiriniu și formoterol, a fost asociată cu efectele farmacologice ale formoterol, inclusiv efecte manifestate în special la nivelul sistemului cardiovascular, constând în hiperemie, tahicardie, aritmii și leziuni miocardice. Acestea sunt manifestări farmacologice cunoscute observate după administrarea unor doze mari de agoniști β -adrenergici. Nu au fost observate efecte semnificative asociate cu glicopiriniu.

Studiile cu formoterol efectuate la animale, care au evaluat toxicitatea asupra funcției de reproducere, au arătat scăderea ușoară a fertilității la șobolanii masculi la expunere sistemică crescută și pierderi de implant, precum și scăderea supraviețuirii în perioada imediat post-natală și a greutateii la naștere la expuneri sistemice semnificativ mai mari decât cele obținute în utilizarea clinică. Totuși, aceste rezultate din studiile la animale au o relevanță redusă la om. A fost observată creșterea ușoară a incidenței leiomiomelor uterine la șobolani și șoareci tratați cu formoterol; un efect considerat de clasă, care apare la șobolani după expunerea pe termen lung la doze mari de agoniști β_2 -adrenergici.

Studiile cu glicopiriniu efectuate la animale, care au evaluat toxicitatea asupra funcției de reproducere, au arătat reducerea greutateii fetale la șobolani și iepuri, precum și creștere redusă în greutate a puilor de șobolan înainte de finalizarea perioadei de alăptare, la expuneri sistemice considerabil mai mari decât cele atinse în timpul utilizării clinice. Nu au fost observate semne de carcinogenitate în studii efectuate la șobolani și șoareci, pe o perioadă de 2 ani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Norfluran
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină
Clorură de calciu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.

A nu se perfora containerul presurizat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul este un inhalator cu doze măsurate, presurizate, compus dintr-un container presurizat din aluminiu cu un indicator de doze atașat, ambalat împreună cu un element de acționare din plastic de culoare albă și o piesă bucală cu capac portocaliu. Fiecare inhalator este ambalat individual într-un plic din folie laminată, care conține un recipient cu desicant, plicul fiind împachetat într-o cutie.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1 inhalator cu 120 de doze.

Ambalaj multiplu conținând 360 (3 inhalatoare cu câte 120) de doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Containerul presurizat nu trebuie spart, perforat sau ars, chiar dacă pare gol.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Decembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Septembrie 2023

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

22 Februarie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>