

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEVESPİ AEROSPHERE® 7.2 mcg/5.0 mcg basınçlı inhalasyon süspansiyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hastaya ulaşan her püskürtme:

Glikopironyum.....7,2 mikrogram/püskürtme

Formoterol fumarat dihidrat.....5 mikrogram/püskürtme

içerir.

Her püskürtme (hasta tarafından inhale edilen), 7,2 mikrogram glikopironyuma eşdeğer 9 mikrogram glikopironyum bromür ve 5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat içerir.

Bu, 8,3 mikrogram glikopironyuma eşdeğer 10,4 mikrogram glikopironyum bromüre ve 5,8 mikrogram formoterol fumarat dihidrattan oluşan bir ölçülü doza karşılık gelir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon süspansiyonu.

Turuncu toz kapaklı beyaz plastik püskürtme kabına yerleştirilmiş, doz göstergesi bulunan alüminyum tüp içinde beyaz süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BEVESPİ AEROSPHERE®, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan erişkin hastalarda semptomların hafifletilmesi için idame bronkodilatör tedavisi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

Önerilen doz, günde iki kez iki inhalasyondur (sabah iki inhalasyon ve akşam iki inhalasyon).

Hastalara günde iki kez iki inhalasyondan fazla ilaç almamaları tavsiye edilmelidir.

Eğer bir doz unutulursa, mümkün olan en kısa süre içinde alınmalı ve bir sonraki doz normal saatinde alınmalıdır. Hastalar unutulmuş bir dozu dengelemek için çift doz almamalıdır.

Uygulama şekli:

BEVESPİ AEROSPHERE® inhalasyon yoluyla kullanılır.

Kullanma talimatları:

BEVESPİ AEROSPHERE®'in püskürtülmesi ile belirli bir hacimde süspansiyon tüpten yüksek hızla dışarıya çıkar. Hasta, inhaleleri püskürtüp aynı anda ağızlıktan inhale ettiğinde, madde, solunan havayla solunum yollarına taşınır.

Not: Hastalara doğru inhalasyon tekniği öğretilmelidir. Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan kullanma talimatında belirtilen kullanım ile ilgili talimatlar dikkatle okunmalıdır.
- Folyo poşetin içinde bulunan kurutucu madde paketin dışına sızmış ise, inhaler kullanılmamalıdır.
- İnhaler çalkalanarak ve ilk kullanımdan önce dört kez ya da yedi günden daha uzun süredir kullanılmadığında iki kez havaya püskürtülerek kullanıma hazırlanmalıdır.

İnhalelerin kullanımı:

- Ağızlığın kapağı çıkartılmalıdır.
- İnhaler dik tutulmalı ve içeriğinin uygun şekilde karışması için her kullanımdan önce çalkalanmalıdır.
- Verilebildiği kadar nefes verilmelidir.
- Ağızlık ağıza yerleştirilmeli ve kafa geriye yaslanmalıdır. Yavaş ve derin nefes alırken, tüp püskürtme kabı içinde hareket etmeyi durdurana ve ilaç buharı serbest bırakılana kadar doz göstergesinin ortasındaki düğmeye basılmalıdır. Nefes almaya devam edilmeli ve yaklaşık 10 saniye ya da hastanın kendini rahat hissettiği süre boyunca nefes tutulmalıdır. İnhalerleri püskürtüp aynı anda nefes almak, etkin maddelerin akciğerlere ulaşmasını sağlar. Normal nefes alıp vermeye geri dönülmelidir.
- İnhaler tekrar çalkalanmalı ve uygulama adımları tekrar edilmelidir.
- Kullanıldıktan sonra ağızlığın kapağı değiştirilmelidir.
- İnhaler, hasta kullanma talimatında açıklandığı şekilde, ilk 3 hafta boyunca haftada bir kez temizlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

BEVESPİ AEROSPHERE®, hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Ağır derecede böbrek yetmezliği olan veya diyalize ihtiyaç duyan son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ancak, beklenen yarar ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden daha fazla olduğunda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BEVESPİ AEROSPHERE®'in, çocuklarda ve ergenlerde (18 yaş altı) KOAH endikasyonu için kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

BEVESPI AEROSPHERE® , glikopironyuma, formoterol fumarat dihidrata veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım

BEVESPI AEROSPHERE® astım hastalığının tedavisinde kullanılmamalıdır. BEVESPI AEROSPHERE®’in astım tedavisinde kullanımı ile ilgili klinik çalışma yürütülmemiştir.

Paradoksal bronkospazm

BEVESPI AEROSPHERE® , diğer inhale ilaçlarda olduğu gibi, yaşamı tehdit edici bir durum olan paradoksal bronkospazma yol açabilir. Eğer bu durum meydana gelirse, derhal inhale, kısa etkili bir bronkodilatörle tedavi uygulanmalıdır. BEVESPI AEROSPHERE® ile tedavi durdurulmalı ve diğer tedaviler düşünülmelidir.

Akut kullanıma yönelik değildir

BEVESPI AEROSPHERE® , akut bronkospazm epizodlarının tedavisi için yani, kurtarma tedavisi olarak endike değildir.

Kardiyovasküler etkiler

Glikopironyum/formoterol dahil olmak üzere muskarinik reseptör antagonistlerinin ve sempatomimetiklerin uygulanmasından sonra, kardiyak aritmiler (örn., atriyal fibrilasyon ve taşikardi) gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Klinik açıdan anlamlı düzeyde kontrol edilemeyen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. BEVESPI AEROSPHERE® ; iskemik kalp hastalığı, taşiaritmi veya şiddetli kalp yetmezliği gibi şiddetli kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm beta-2-agonistlerde olduğu gibi uzun QT sendromu veya uzamış QT aralığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hipokalemi ve Hiperglisemi

Beta-2-agonist tıbbi ürünleri, advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeline sahip intraselüler şant yoluyla bazı hastalarda önemli hipokalemi oluşturabilmektedir. Serum potasyumundaki düşüş genel olarak takviye gerektirmeden geçicidir. Şiddetli KOAH’lı hastalarda hipoksi ve eşzamanlı tedavi hipokaleminin şiddetini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Beta-2-agonist tıbbi ürünleri bazı hastalarda geçici hiperglisemi meydana getirebilmektedir. KOAH’lu gönüllülerde BEVESPI AEROSPHERE®’nin değerlendirildiği 24 haftalık ve 28 haftalık güvenlilik uzatma çalışmasının iki klinik araştırmasında serum glukoz veya potasyum üzerinde tedavi etkisi kanıtı bulunmamaktadır.

Ani Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

BEVESPI AEROSPHERE®’in bileşenleri olan glikopronyum veya formoterol fumarat uygulamasının ardından ani aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonlara işaret eden belirtiler, özellikle de anjiyoödem (soluk alma veya yutkunmada güçlükleri, dilde, dudaklarda ve yüzde şişkinliği içerir), ürtiker veya deri döküntüsü ortaya çıktığı takdirde BEVESPI AEROSPHERE® derhal durdurulmalıdır ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

Dar Açılı Glokomda Kötüleşme

BEVESPI AEROSPHERE® dar açılı glokom görülen hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Reçete yazanlar ve hastalar akut dar açılı glokom belirtileri ve semptomları (örneğin gözde ağrı veya rahatsızlık, bulanık görme, konjonktival konjesyon ve korneal ödemden kaynaklanan kızamık gözlerle ilişkili renkli görüntüler ve haleler) konusunda tetikte olmalıdır. Hastalara bu belirtiler veya semptomlardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde derhal doktora başvurmaları söylenmelidir.

Üriner Retansiyonda Kötüleşme

BEVESPI AEROSPHERE® üriner retansiyon görülen hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Reçete yazanlar ve hastalar, özellikle de prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu görülen hastalar, üriner retansiyonun belirtileri ve semptomları (örneğin idrar yapmada güçlük, idrar yaparken ağrı) konusunda tetikte olmalıdır. Hastalara bu belirtiler veya semptomlardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde derhal doktora başvurmaları söylenmelidir.

Hastalık ve Akut Episodlarda Kötüleşme

Yaşamı tehdit edici bir durum olabilen akut şekilde kötüleşen KOAH görülen hastalarda BEVESPI AEROSPHERE® başlatılmamalıdır. Akut şekilde kötüleşen KOAH görülen hastalarda BEVESPI AEROSPHERE® konusunda araştırma yapılamamıştır. Bu ortamda BEVESPI AEROSPHERE® kullanılması uygun değildir.

BEVESPI AEROSPHERE® akut semptomlarda rahatlama sağlamak amacıyla, yani akut bronkospazm episodlarının tedavisine yönelik kurtarma terapisi olarak, kullanılmamalıdır. BEVESPI AEROSPHERE® akut semptomlarda rahatlama sağlanması konusunda araştırılmamıştır ve bu amaca yönelik olarak ekstra dozlar kullanılmamalıdır. Akut semptomlara inhale kısa etkili beta2-agonisti ile tedavi uygulanmalıdır.

BEVESPI AEROSPHERE®'e başlanırken, düzenli olarak (örneğin günde dört defa) inhale, kısa etkili beta2-agonistleri almakta olan hastalara bu ilaçları düzenli olarak kullanmayı bırakmaları ve yalnızca akut solunum semptomlarında semptomatik rahatlama sağlamak için kullanmaları söylenmelidir. Hekim BEVESPI AEROSPHERE® reçetelerken aynı zamanda bir de inhale, kısa etkili beta2-agonisti reçetelemelidir ve hastaya bunun nasıl kullanılması gerektiğini anlatmalıdır. İn hale, kısa etkili beta2-agonisti kullanımının artması hastalığın kötüleştiğine işaret eder ve derhal tıbbi değerlendirme yapılmasını gerektirir.

KOAH akut şekilde birkaç saat içinde veya kronik şekilde birkaç gün ya da daha uzun bir süre içinde kötüleşebilir. BEVESPI AEROSPHERE® bronkokonstriksiyon semptomlarını artık kontrol altına alamıyorsa veya hastanın inhale, kısa etkili beta2-agonistinin etkisi azalıyorsa veya hasta olağandan daha fazla inhale, kısa etkili beta2-agonisti inhalasyonuna ihtiyaç duyuyorsa bunlar hastalığın kötüleştiğini gösteren işaretler olabilir. Bu durumda hasta ve KOAH tedavisi rejimi bir an önce yeniden değerlendirilmelidir. BEVESPI AEROSPHERE® dozunun önerilen dozun üzerine çıkacak şekilde artırılması bu durumda uygun değildir.

BEVESPI AEROSPHERE®'nin Aşırı Kullanımı ve Diğer Uzun Etkili Beta2-Agonistleri ile Birlikte kullanımı

Beta2-agonistleri içeren diğer ilaçlar gibi BEVESPI AEROSPHERE® de önerilenden daha sık şekilde, önerilenden daha yüksek dozlarda veya uzun etkili beta agonistler (LABA) içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır, aksi takdirde doz aşımı meydana gelebilir. İnhalasyon semptomimetik ilaçların aşırı kullanımı ile birlikte klinik açıdan anlamlı kardiyovasküler etkiler ve ölümler bildirilmiştir. BEVESPI AEROSPHERE® kullanan hastalar uzun etkili beta agonist (LABA) içeren başka bir ilacı hiçbir sebeple kullanmamalıdır.

Antikolinergik aktivite

Antikolinergik aktivitesi nedeniyle, BEVESPI AEROSPHERE®; semptomatik prostat hiperplazisi, üriner retansiyonu ya da dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Glikopironyumun çoğu böbrekler yoluyla atıldığından, diyalize ihtiyaç duyan son evre böbrek hastalığı olan hastalar dahil olmak üzere ağır derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak) olan hastalar, BEVESPI AEROSPHERE® ile yalnızca, beklenen yarar ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden daha fazla olduğunda tedavi edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği

Formoterol esasen metabolizma yoluyla elimine edildiğinden, ağır derecede karaciğer sirozu olan hastalarda maruziyet artışı beklenebilir.

Semptomimetik aminler içeren tüm ilaçlar gibi BEVESPI AEROSPHERE® de, konvülsif rahatsızlığı olan veya tirotoksikoz olan ve nadiren semptomimetik aminlere yanıt veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İntravenöz olarak uygulandığında ilgili beta-2agonist albuterol dozları, önceden var olan diabetes mellitus ve ketoasidozu kötüleştirdiği bildirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BEVESPI AEROSPHERE® ile klinik ilaç-ilac etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir; ancak *in vitro* çalışmalara dayalı olarak metabolik etkileşim potansiyelinin düşük olduğu düşünülmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

KOAH tıbbi ürünleri

BEVESPI AEROSPHERE®'in diğer antikolinergik ve/veya uzun etkili beta-2adrenajik agonistleri içeren tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanması çalışılmamıştır ve bu tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir. Herhangi bir uygulama yoluyla ilave adrenajik ilaçlar uygulanacak olduğu takdirde bunlar dikkatli şekilde kullanılmalıdır, çünkü BEVESPI AEROSPHERE®'in bir bileşeni olan formoterolün sempatik etkileri güçlenebilir.

Metabolik Etkileşimler

Formoterol CYP450 enzimlerini ilgili konsantrasyonlarda terapötik olarak inhibe etmez. Glikopironyum CYP450 enzimlerini ilgili konsantrasyonlarda terapötik olarak inhibe edemez veya indirgemez.

BEVESPI AEROSPHERE® ile resmi *in vivo* ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiş olsa da, yapılan çalışmalar, kısa etkili beta-2-adrenerjik bronkodilatörler, metilksantinler ve oral ve inhale steroidler dahil olmak üzere, diğer KOAH tıbbi ürünleri ile eşzamanlı kullanım durumunda etkileşime dair klinik kanıt olmadığına işaret etmektedir.

Antikolinerjikler

Eşzamanlı kullanılan antikolinerjik ilaçların ilave etkileşime girme potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle, antikolinerjik advers etkilerde bir artışa neden olabileceğinden, BEVESPI AEROSPHERE®'in antikolinerjik içeren diğer ilaçlarla eşzamanlı şekilde uygulanmasından kaçınılmalıdır.

İlaçla indüklenen hipokalemi

Metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu özellikte olmayan diüretikler ile eşzamanlı tedavi, beta-2-adrenerjik agonistlerin başlangıçtaki olası hipokalemik etkisini kuvvetlendirebileceğinden eşzamanlı kullanım sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Beta-2-adrenerjik blokerler

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri (beta-blokerler) ve BEVESPI AEROSPHERE® eşzamanlı olarak uygulandığında birbirleri ile etkileşime girebilir. Beta-blokerler yalnızca beta-2-agonistlerinin terapötik etkilerini bloke etmez, aynı zamanda KOAH hastalarında şiddetli bronkospazma da neden olabilir. Bu nedenle KOAH hastalarına normalde beta-blokerlerle tedavi uygulanmamalıdır. Fakat belirli koşullar altında (örneğin miyokard enfarktüsünün ardından profilaktik olarak) KOAH hastalarında beta-bloker kullanımının kabul edilebilir bir alternatifi olmayabilir. Bu durumda kardiyoselektif beta-blokerler düşünülebilir fakat bunlar dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Potasyum Tutucu Olmayan Diüretikler

Beta-2-agonistleri, özellikle de önerilen beta-2-agonisti dozu aşıldığında, potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (kulp diüretikleri veya tiyazid diüretikler gibi) uygulanmasından kaynaklanabilen EKG değişikliklerini ve/veya hipokalemiyi akut şekilde kötüleştirebilir. KOAH'lı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen 24 haftalık iki plasebo kontrollü çalışma sırasında gönüllülerin yaklaşık %17'si potasyum tutucu olmayan diüretikler almıştır. Potasyum tutucu olmayan diüretikler alan gönüllülerdeki advers olayların insidansının BEVESPI AEROSPHERE® ile plasebo tedavisi grupları arasında benzer olduğu görülmüştür. Ek olarak, 24 haftalık iki çalışma sırasında potasyum tutucu olmayan diüretikler alan gönüllülerde plaseboya kıyasla BEVESPI AEROSPHERE® ile serum potasyum düzeyleri üzerinde tedavi etkisine işaret eden bir kanıt ortaya çıkmamıştır. Bununla birlikte, BEVESPI AEROSPHERE® ile potasyum tutucu olmayan diüretikler birlikte kullanılırken dikkatli olunması önerilmektedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, QTc aralığını uzatan ilaçlar

Diğer beta-2-agonistlerde olduğu gibi, BEVESPI AEROSPHERE® de, adrenerjik agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ya da QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlar tarafından artabileceğinden; bu ilaçlarla tedavi edilmekte olan hastalarda son derece dikkatli kullanılmalıdır. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar, ventriküler aritmi riskinde artışla ilişkili olabilir.

Diğer farmakodinamik etkileşimler

BEVESPI AEROSPHERE®, QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BEVESPI AEROSPHERE®'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

BEVESPI AEROSPHERE®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

İnsanlarda yürütülen tekli doz çalışmalarında, çok düşük miktarlarda glikopironyumun plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Çok yüksek sistemik maruziyet düzeylerinin kullanıldığı hayvanlar üzerinde yürütülen üreme çalışmalarında, formoterol advers etkilere neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

BEVESPI AEROSPHERE® gebelik döneminde ancak, beklenen yarar ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden daha fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Glikopironyumun ya da formoterolün insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarda, anne sütünde düşük miktarlarda formoterol tespit edilmiştir. Bebeklerini emziren kadınlarda BEVESPI AEROSPHERE®'in kullanılması yalnızca, anne açısından beklenen yarar bebeğin maruz kalacağı herhangi bir olası riskten daha fazla olduğunda düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar ve köpekler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, yalnızca glikopironyuma ve formoterole maksimum insan maruziyetinden daha yüksek doz düzeylerinde maruziyette fertilitede hafif azalmalar olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Önerilen dozda uygulanan BEVESPI AEROSPHERE®'in insanlarda fertilitayı etkilemesi olası değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BEVESPI AEROSPHERE®'in araç ve makine kullanma üzerinde etkisi yoktur ya da etki ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, sersemlik veya mide bulantısının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma yetisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin sunumu, BEVESPI AEROSPHERE®'in klinik çalışmalarını ve de her bir bileşen ve bileşenlerle ilişkili ürünler ile elde edilen deneyimi temel almaktadır.

Güvenlilik profilinin özeti

BEVESPI AEROSPHERE® ile güvenlilik deneyimi, önerilen terapötik dozda 52 haftaya kadar maruziyetten oluşmaktadır.

BEVESPI AEROSPHERE® ile tedavide, her bir bileşene karşı ortaya çıkan advers reaksiyonlara benzer advers reaksiyonlar görülmüştür. BEVESPI AEROSPHERE®, glikopironyum ve formoterol içerdiğinden, kombinasyonda, bu bileşenlerin her biri ile ilişkili tipte ve şiddette advers reaksiyonlar beklenebilir.

Güvenlilik profili, kombinasyonun her bir bileşeni ile ilişkili antikolinergik ve beta-2-adrenerjik sınıf etkileri ile karakterizedir. Ürün ile ilişkili yaygın advers reaksiyonlar (BEVESPI AEROSPHERE® için hastaların en az %1'inde ve plaseboda daha yüksek oranda bildirilmiş olanlar) kas spazmı, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu ve anksiyetedir ve genel olarak hafif şiddettedirler.

Advers reaksiyonların listesi

BEVESPI AEROSPHERE® için pivotal program, iki tane 24 haftalık akciğer fonksiyonu çalışması ve bunu takiben 28 haftalık uzun süreli bir güvenlilik uzatma çalışması içinde 3710 KOAH hastasını kapsamıştır. Toplam 1036 gönüllü pivotal çalışmalarda en az bir doz BEVESPI AEROSPHERE® kullanmıştır.

Advers reaksiyonların sıklıkları şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete

Yaygın olmayan: Ajitasyon, huzursuzluk, uykusuzluk (insomni)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik ,baş ağrısı¹

Yaygın olmayan: Tremor¹,

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Dar açılı glokomda kötüleşme (Bkz. Bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyonlar, kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Paradoksal bronkospazm (Bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu², bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmları¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu (Bkz. Bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Göğüs ağrısı

- 1: Formoterol ile ilişkili advers reaksiyon
- 2: Glikopironyum ile ilişkili advers reaksiyon

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BEVESPI AEROSPHERE®'in doz aşımı, antikolinergik ve/veya beta-2adrenerejik belirti ve semptomların artmasına neden olabilir. Bu belirti ve semptomların en yaygın olanları, bulanık görme, ağız kuruluğu, mide bulantısı, kas spazmı, tremor, baş ağrısı, palpasyonlar ve sistolik hipertansiyonu içerir.

Eğer doz aşımı meydana gelirse, hasta, gerektiğinde uygun takiple birlikte destekleyici şekilde tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar; antikolinergikler ile kombine adrenerejikler

ATC kodu: R03AL07

Etki mekanizması:

BEVESPI AEROSPHERE® iki bronkodilatör içerir: biri uzun etkili muskarinik antagonist (antikolinergik olarak da isimlendirilir) olan glikopironyum ve diğeri hızlı etki başlangıcına sahip uzun etkili beta-2-adrenerejik agonist olan formoteroldür.

Glikopironyum, M1 ila M5 arasındaki muskarinik reseptör alt tiplerine karşı benzer bir afiniteye sahiptir. Solunum yollarında, düz kaslardaki M3 reseptörünün inhibisyonu yoluyla farmakolojik etkilerini göstererek bronkodilatasyona yol açar. Formoterol, adenilat siklaz aktivasyonu yoluyla siklik AMP'deki (adenozin monofosfat) artışın sonucu olarak solunum yolu düz kaslarının doğrudan gevşemesine neden olur. Farklı etki mekanizmalarına sahip bu maddelerin kombinasyonu, bileşenlerin tek başına uygulandığı durumla karşılaştırıldığında ilave etki ile sonuçlanır.

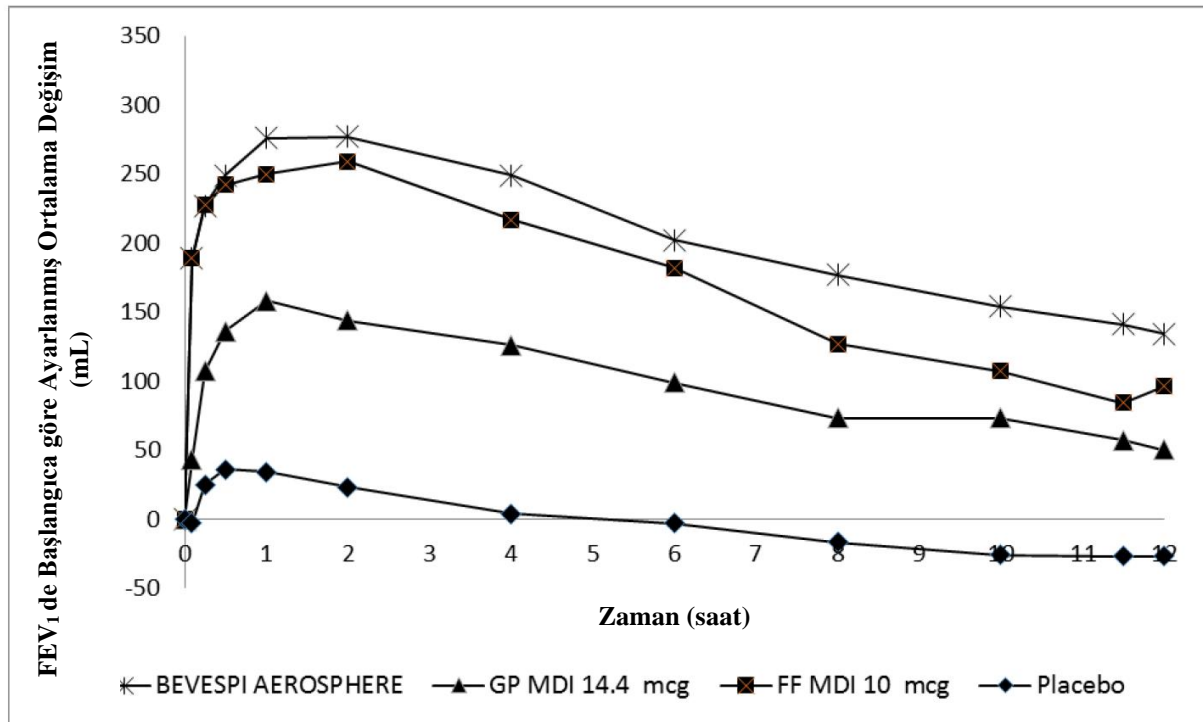
Akciğerlerin merkezi ve periferik solunum yollarında muskarinik reseptörlerin ve beta-2-adrenoseptörlerin farklı yoğunlukta olmasının bir sonucu olarak, muskarinik antagonistler, merkezi solunum yollarının gevşetilmesinde ve beta-2-adrenerejik agonistler, periferik solunum yollarının gevşetilmesinde daha etkilidir. Bu şekilde kombinasyon tedavisiyle hem merkezi hem de periferik solunum yollarının gevşetilmesi, ilacın akciğer fonksiyonları üzerindeki yararlı etkilerine katkı sağlayabilir.

Farmakodinamik etkiler:

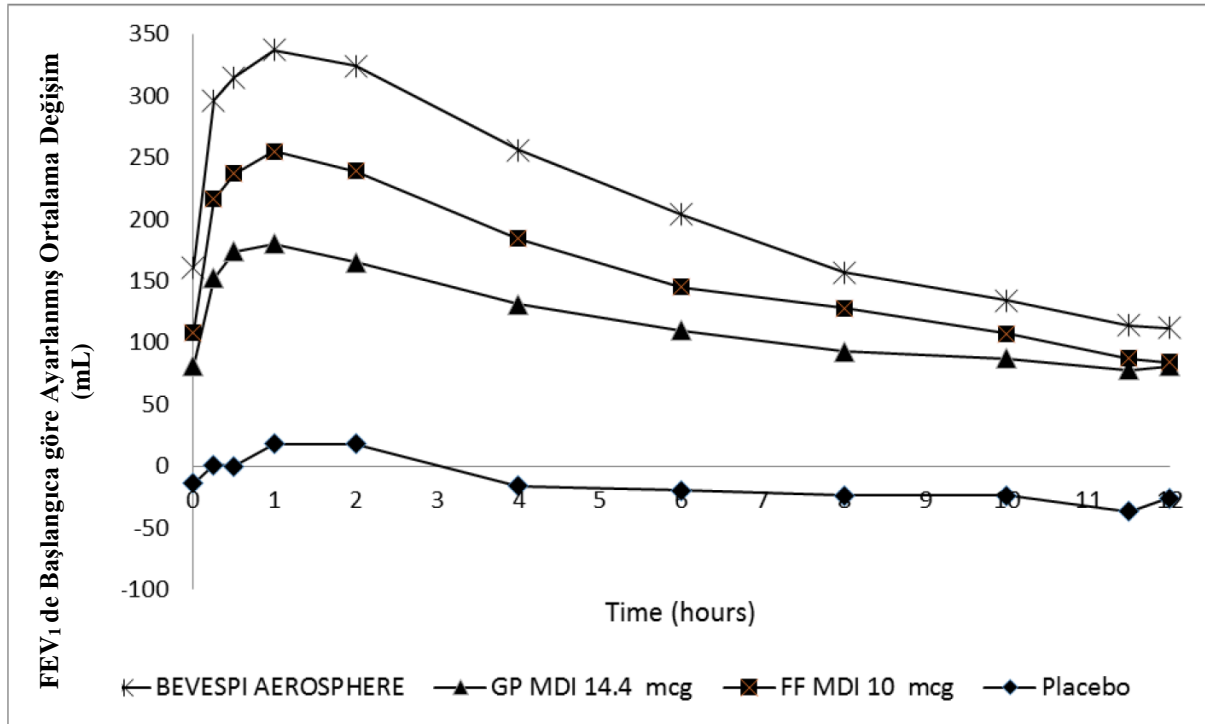
BEVESPI AEROSPHERE® , iki Faz III, 24 haftalık çalışmada (PINNACLE 1 ve PINNACLE 2) plasebo ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarında klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (sabah doz öncesi çukur birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmi [FEV₁] değeri ile ölçüldüğü şekilde); Birinci günde ilk dozun uygulanmasını takiben etkinin 5. dakikada başladığı gösterilmiştir (PINNACLE 1 ve PINNACLE 2 çalışmasında plaseboya göre iyileşme sırasıyla 187 mL ve 186 mL'dir [p<0.001]). PINNACLE 1 ve 2'de, 1. günde ve 12. haftada bir hasta alt grubunda (n=718 ve n=585) 12 saatlik doz uygulaması aralığı boyunca seri halde spirometri değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. 12. haftada BEVESPI AEROSPHERE® , plasebo, glikopironyum (GP) ve formoterol (FF) ile karşılaştırıldığında FEV₁ AUC₀₋₁₂'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır. PINNACLE 1'den elde edilen bulgular Şekil 1'de gösterilmektedir. PINNACLE 2'den elde edilen bulgular, PINNACLE 1'de gözlenen bulgulara benzerdir.

Şekil 1: 1. günde ve 12. haftada zaman içinde FEV₁'de başlangıca göre ortalama değişim

1. GÜN



12. HAFTA



Zaman (saat)

Plasebo ile karşılaştırıldığında, doz uygulamasını takiben ilk 2 saat içinde FEV₁'deki ortalama doruk iyileşmeler, 24 haftalık dönemde PINNACLE 1 ve PINNACLE 2'de ($p < 0.001$) sırasıyla 288 mL ve 278 mL'dir. BEVESPI AEROSPHERE®'in etkisinde zaman içinde taşifilaksi olduğuna dair kanıt yoktur.

Tedavinin 29. gününde plasebo ile karşılaştırıldığında 24 saatlik akciğer fonksiyonlarının (FEV₁ ile ölçülen) değerlendirilmesi amacıyla toplam 123 hastada iki adet 4 haftalık çapraz geçiş çalışması yürütülmüştür. İlk çalışmada BEVESPI AEROSPHERE®, plasebo ile karşılaştırıldığında, FEV₁ AUC₀₋₂₄, FEV₁ AUC₀₋₁₂ ve FEV₁ AUC₁₂₋₂₄'te sırasıyla 265 mL, 251 mL ve 277 mL olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ($p < 0.0001$) göstermiştir. İkinci çalışmada BEVESPI AEROSPHERE®, plasebo ile karşılaştırıldığında sırasıyla 249 mL, 255 mL ve 242 mL olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ($p < 0.0001$) göstermiştir. BEVESPI AEROSPHERE® aynı zamanda, inspiratuar kapasite 29. günde ölçüldüğünde, doz sonrası sabah ve akşam ortalama doruk İnspiratuar Kapasitede sırasıyla 248 mL ve 312 mL (ilk çalışma) ile 335 mL ve 381 mL (ikinci çalışma) olmak üzere plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ($p < 0.0001$) sağlamıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji

69 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen, plasebo ve aktif kontrollü (moksifloksasin) kapsamlı bir QT (TQT) çalışmasında, QT aralığı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki oluşturduğu gösterilememiştir. BEVESPI AEROSPHERE® ve supraterapötik glikopironyum/formoterol dozu (8 kat/4 kat eksez doz) için başlangıca göre ve bireysel olarak düzeltilmiş QT'de (QTcI) plaseboya göre en büyük ortalama farklılıklar (%95 üst güven sınırı) sırasıyla 3,1 (4,7) ms ve 7,6 (9,2) ms'dir ve 10 ms olarak belirlenmiş klinik olarak anlamlı eşğin dışındadır.

Kalp atım hızında doza bağılı bir artış gözlenmiştir. Başlangıca göre düzeltilmiş kalp atım hızında, BEVESPİ AEROSPHERE® ve bir supratrapötik glikopironyum/formoterol dozu (8 kat/4 kat eksez doz) uygulamasından 10 dakika sonra gözlenen plaseboya göre en büyük ortalama (%90 üst güven sınırı) farklılıklar sırasıyla 3,3 (4,9) atım/dak ve 7,6 (9,5) atım/dak'dır.

Ek olarak, günde iki kez BEVESPİ AEROSPHERE® kullanmış toplam 229 hastada, 24 saatlik Holter takibinde kardiyak ritim üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiler gözlenmemiştir.

Klinik etkililik:

BEVESPİ AEROSPHERE® için yürütölen klinik geliştirme programı, orta ila çok şiddetli KOAH'ı olan 3699 hasta üzerinde gerçekleştirölen iki adet 24 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu pivotal Faz III çalışmasını kapsamıştır (PINNACLE 1 ve PINNACLE 2). Bu iki çalışmada, günde iki kez uygulanan BEVESPİ AEROSPHERE®, glikopironyum 14,4 mcg, formoterol 10.0 mcg ve plasebo değerlendirilmiştir. PINNACLE 1'de aynı zamanda açık etiketli bir aktif kontrol kolu olarak tiotropiyum da vardır.

Akciğer fonksiyonları üzerindeki etkiler

BEVESPİ AEROSPHERE®, plasebo ve her bir bileşen (glikopironyum ve formoterol) ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarında (FEV₁) istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli iyileşmeler sağlamıştır.

PINNACLE 1'de BEVESPİ AEROSPHERE®; plasebo, glikopironyum ve formoterole göre 24 haftalık dönemde çukur FEV₁'de sırasıyla 158 mL, 60 mL ve 64 mL olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (p<0.0001). BEVESPİ AEROSPHERE® ayrıca, plasebo, glikopironyum ve formoterole göre 24 haftalık dönemde dozdan sonraki 2 saat içinde doruk FEV₁'de 288 mL, 123 mL ve 81 mL olmak üzere iyileşmeler sağlamıştır (p<0.0001).

PINNACLE 2'de BEVESPİ AEROSPHERE®; plasebo, glikopironyum ve formoterole göre 24 haftalık dönemde çukur FEV₁'de sırasıyla 129 mL, 55 mL ve 57 mL olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (p<0.0001). BEVESPİ AEROSPHERE® ayrıca, plasebo, glikopironyum ve formoterole göre 24 haftalık dönemde dozdan sonraki 2 saat içinde doruk FEV₁'de 278 mL, 129 mL ve 76 mL olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (p<0.0001).

Yaş, cinsiyet, solunum yolu sınırlamasının derecesi, GOLD evresi, sigara kullanımı ya da inhale kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak çukur FEV₁'de iyileşmeler olmuştur.

Semptomatik sonuçlar

Nefes darlığı:

PINNACLE 1'de BEVESPİ AEROSPHERE®, Kendi Kendine Uygulanan Bilgisayarlı Geçiş Dispne İndeksi (SAC TDI) fokal skorundaki artıştan da göröleceğı gibi, plasebo ile karşılaştırıldığında 24 haftalık dönemde nefes darlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır (0,47 birim, p=0.0003).

Glikopironyum ve formoterol ile karşılaştırıldığında 24 haftalık dönemde SAC TDI fokal skorundaki iyileşmeler sırasıyla 0,27 birim (p=0,0086) ve 0,16 birimdir (p=0,1060).

PINNACLE 2'de, plasebo, glikopironyum ve formoterol ile karşılaştırıldığında 24 haftalık dönemde SAC TDI fokal skorundaki istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sırasıyla 0,33 birim (p=0,0041), 0,21 birim (p=0,0199) ve 0,28 birimdir (p=0,0028).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi:

PINNACLE 1'de BEVESPI AEROSPHERE® , St. George'un Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak ölçülen hastalığa özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde, plasebo (-2,39 birim; p=0,0053), glikopironyum (-1,90 birim; p=0,0052) ve formoterol (-0,75 birim; p=0,2640) ile karşılaştırıldığında 24 haftalık dönemde meydana gelen iyileşmelerin de gösterdiği gibi düzelmeler sağlamıştır. SGRQ yanıt verme oranı (skorda en az 4 puan iyileşme olarak tanımlanmıştır), BEVESPI AEROSPHERE®, glikopironyum, formoterol ve plasebo için sırasıyla %39, %33, %37 ve %31'dir ve glikopironyum, formoterol ve plasebo ile karşılaştırıldığında BEVESPI AEROSPHERE® için olasılıklar oranı sırasıyla 1,27 (%95 GA 0,97, 1,66), 1,07 (%95 GA 0,82, 1,40) ve 1,39'dur (%95 GA 0,99, 1,97).

PINNACLE 2'de de benzer bulgular gözlenmiştir. BEVESPI AEROSPHERE®; plasebo (-1,66 birim; p=0,0534), glikopironyum (-1,28 birim; p=0,0605) ve formoterol (-1,22 birim; p=0,0760) ile karşılaştırıldığında 24 haftalık dönemde toplam skorda iyileşmeler sağlamıştır. Yanıt verme oranı, BEVESPI AEROSPHERE®, glikopironyum, formoterol ve plasebo için sırasıyla %44, %36, %37 ve %36'dır ve glikopironyum, formoterol ve plasebo ile karşılaştırıldığında BEVESPI AEROSPHERE® için olasılıklar oranı sırasıyla 1,37 (%95 GA 1,05, 1,79), 1,33 (%95 GA 1,02, 1,74) ve 1,35'tir (%95 GA 0,97, 1,88).

KOAH alevlenmeleri:

PINNACLE 1 ve PINNACLE 2'nin birleştirilmiş analizinde BEVESPI AEROSPHERE®, plasebo (Tehlike Oranı [TO]=0,736 [p=0,0154]), glikopironyum (TO=0,781 [p=0,0159]) ve formoterol (TO=0,861 [p=0,1588]) ile karşılaştırıldığında orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi riskini azaltmıştır ve plasebo (Oran Oranı [OO]=0,79 [p=0,0876]), glikopironyum (OO=0,87 [p=0,1965]) ve formoterol (OO=0,90 [p=0,3581]) ile karşılaştırıldığında orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin oranı daha düşük olmuştur.

Kurtarıcı ilaç kullanımı:

PINNACLE 1'de BEVESPI AEROSPHERE®, 24 haftanın üzerinde kurtarıcı ilaç kullanımını, plasebo ile karşılaştırıldığında gün başına 1,08 nefes (p<0,0001), glikopironyum ile karşılaştırıldığında gün başına 0,26 nefes (p=0,0619) ve formoterol ile karşılaştırıldığında 0,01 nefes (p=0,9683) azaltmıştır.

PINNACLE 2'de gün başına nefes sayısındaki azalmalar benzerdir: BEVESPI AEROSPHERE® plasebo ile karşılaştırıldığında 1,04 (p<0,0001), glikopironyum ile karşılaştırıldığında 0,57 (p<0,0001) ve formoterol ile karşılaştırıldığında 0,29'dur (p=0,0274).

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı, KOAH'ta tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında BEVESPI AEROSPHERE® ile çalışma sonuçlarını sunma zorunluluğundan muaf tutmuştur (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Glikopironyum ve formoterol kombinasyonunun inhalasyonunu takiben, her bir bileşenin farmakokinetiği, etkin maddelerin her birinin ayrı olarak uygulandığı durumda gözlenen

farmakokinetiğe benzerdir. Dolayısıyla farmakokinetik açıdan her bir bileşen ayrı olarak düşünülebilir.

In vitro bir çalışmada, BEVESPI AEROSPHERE® aerosol performansının, minimal çalkalama dahil olmak üzere çeşitli hasta çalkalama teknikleri kullanıldığında tutarlı olduğu görülmüştür. Ayrıca çalkalama ile püskürtme arasında 60 saniyeye kadar olan gecikmelerde dahi ilacın taşınması tutarlı kalmıştır.

Emilim:

KOAH olan gönüllülerde BEVESPI AEROSPHERE®'in inhalasyon yoluyla uygulanmasını takiben, 5. dakikada glikopironyum C_{maks} değerine ve 20 ila 60 dakika içinde formoterol C_{maks} değerine ulaşılmıştır. 2-3 günlük tekrarlı BEVESPI AEROSPHERE® doz uygulaması sonrasında kararlı duruma ulaşılmıştır ve maruziyetin kapsamı, glikopironyum ve formoterol için ilk dozdan sonra sırasıyla yaklaşık 2,3 kat ve 1,5 kat daha fazladır.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde BEVESPI AEROSPHERE® ile yapılan bir akciğer birikim çalışmasında, nominal dozun ortalama %38'inin akciğerlerde biriktiği gösterilmiştir. Birikim, hem merkezi hem de periferik olarak, aerodinamik partikül boyutu dağılımının genişliği ile tutarlıdır.

Dağılım:

Glikopironyum

Tahmini glikopironyum V_c/F (merkezi bileşenin hacmi) ve V_2/F (periferik bileşenin hacmi), popülasyon farmakokinetik analizine göre sırasıyla 710 L ve 1900 L'dir. 2-500 nmol/L konsantrasyon aralığında, glikopironyumun plazma proteinlerine bağlanma oranı %43 ila %54 aralığındadır.

Formoterol

Tahmini formoterol V_c/F (merkezi bileşenin hacmi) ve V_2/F (periferik bileşenin hacmi), popülasyon farmakokinetik analizine göre sırasıyla 970 L ve 480 L'dir. 10-500 nmol/L konsantrasyon aralığında, formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %46 ila %58 aralığındadır.

Biyotransformasyon:

Glikopironyum

Literatüre ve bir *in vitro* insan hepatosit çalışmasına dayalı olarak metabolizma, genel glikopironyum eliminasyonunda küçük bir rol oynamaktadır. CYP2D6'nın, glikopironyum metabolizmasında rol oynayan baskın bir enzim olduğu bulunmuştur.

In vitro çalışmalar, glikopironyumun herhangi bir sitokrom P450 alt tipini inhibe etmediğini ve CYP1A2, 2B6 veya 3A4 indüksiyonu olmadığını göstermektedir.

Formoterol

Formoterolün primer metabolizması, doğrudan glukuronidasyon ve O-demetilasyon ve bunu takiben inaktif metabolitlere konjugasyondur. Sekonder metabolik yollar deformilasyon ve sülfat konjugasyonunu içerir. CYP2D6 ve CYP2C'nin esas O-demetilasyondan sorumlu oldukları belirlenmiştir.

In vitro çalışmalar, terapötik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda formoterolün CYP450 enzimlerini inhibe etmediğine işaret etmektedir.

Eliminasyon:

0.2 mg radyoişaretli glikopironyumun IV yoldan uygulanmasını takiben, geri kazanılan dozun %85'i dozdan 48 saat sonra idrarda ve radyoaktivitenin bir kısmı da safrada geri kazanılmıştır. Glikopironyumun popülasyon farmakokinetik analizi yoluyla belirlenen, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 15 saattir.

Formoterolün atılımı, oral ve IV yollar aracılığıyla radyoişaretli formoterolün eşzamanlı olarak uygulanmasını takiben dört sağlıklı gönüllüde çalışılmıştır. Bu çalışmada, radyoişaretli formoterolün %62'si idrarla atılırken, %24'ü dışkı yoluyla elimine edilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi yoluyla belirlenen, formoterol terminal eliminasyon yarılanma ömrü 13 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Oral inhalasyondan sonra glikopironyum (doz aralığı: 14,4 ila 115,2 mcg) ve formoterol (doz aralığı: 2,4 ila 19,2 mcg) için doğrusal farmakokinetik gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Diğer özel popülasyonlar:

KOAH olan toplam 311 gönüllüden toplanan verilere dayalı olarak, glikopironyumun popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Glikopironyumun farmakokinetiği en iyi, birinci derece emilim ve doğrusal eliminasyonun olduğu iki kompartmanlı dispozisyon modeli ile tanımlanmıştır. Glikopironyumun tipik klerensi (KL/F) 143 L/saat'tir.

KOAH olan toplam 437 gönüllüden toplanan verilere dayalı olarak, formoterolün popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Formoterolün farmakokinetiği en iyi, birinci derece emilim hız sabiti ve doğrusal eliminasyonun olduğu iki kompartmanlı dispozisyon modeli ile tanımlanmıştır. Formoterolün tipik klerensi (KL/F) 98 L/ saat'tir..

Glikopironyum ve formoterolün farmakokinetik parametreleri üzerinde yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken ve vücut ağırlığının etkisine dayalı olarak doz ayarlamaları gerekli değildir.

Yaşlılar:

Mevcut verilere dayalı olarak, geriyatrik hastalarda BEVESPI AEROSPHERE®'in dozunun ayarlanması gerekli değildir.

KOAH için BEVESPI AEROSPHERE® ile ilgili doğrulayıcı çalışmalar, 65 yaş ve üzeri 1680 gönüllüyü kapsamıştır; bunların 290'ı 75 yaş ve üzeridir. Bu gönüllüler ve daha genç gönüllüler arasında güvenilirlik veya etkililik açısından genel farklılıklar gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin glikopironyumun ve formoterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar yürütülmemiştir. Böbrek yetmezliğinin, 12 haftaya kadar glikopironyum ve formoterole maruziyet üzerindeki etkisi, bir popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 34 ila 128 mL/dak/1,73 m² aralığında değişmektedir ve bu da orta derecede böbrek yetmezliği ile böbrek yetmezliğinin olmadığı durum arasında temsil etmektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR 34 mL/dak/1,73 m²) olan KOAH'lı gönüllülerde sistemik maruziyet (AUC₀₋₁₂), böbrek fonksiyonları normale yakın (eGFR 83 mL/dak/1,73 m²) olan KOAH'lı

gönüllülerle karşılaştırıldığında glikopironyum için yaklaşık %50 daha yüksektir. Böbrek fonksiyonlarının, formoterole maruziyeti etkilemediği tespit edilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda BEVESPI AEROSPHERE® ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte, formoterol esasen karaciğer metabolizması ile elimine edildiğinden, ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyet artışı beklenebilir. Glikopironyumun sistemik dolaşımdan esas klerens mekanizması böbrekle atılım olduğundan, karaciğer yetmezliğinin güvenli olmayan sistemik maruziyetlere yol açması beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara ve üreme üzerinde anlamlı toksisite olmamasına dayalı olarak, insanlara özgü spesifik bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur.

Glikopironyum ve formoterol kombinasyonu ile hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda gözlenen toksisite, formoterolün farmakolojik etkileri ile ilişkilidir ve formoterol içeren diğer onaylanmış ilaçlarla tutarlıdır. Formoterolün klinik dozunun yüksek katları ile yapılan bazı toksisite çalışmaları, büyük oranda kardiyovasküler sistem üzerinde, hiperemi, taşikardi, aritmiler ve miyokardiyal lezyonlardan oluşan etkilere işaret etmiştir. Bunların, yüksek dozlarda beta-adrenoseptör agonisti uygulamasından sonra gözlenen farmakolojik klinik tablolar olduğu bilinmektedir. Glikopironyum ile yürütülen toksisite çalışmaları, inhalasyon toksisitesi çalışmalarında yaygın olarak gözlenen minör, adaptif yanıtlara işaret etmiştir.

Formoterol ile hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda fertilitede bir miktar azalma olduğunu ve klinik kullanımda ulaşılanlardan dikkate değer oranda daha yüksek sistemik maruziyetlerde implantasyon kayıplarının yanı sıra, doğum sonrası erken sağkalımda ve doğum ağırlığında azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu hayvan deneylerinden elde edilen bulguların insanlar açısından anlamı küçüktür. Formoterol ile tedavi edilen sıçanlar ve farelerde rahim leiomyomlarının insidansında hafif bir artış gözlenmiştir; bunun, yüksek dozlarda beta-adrenoseptör agonistlerine uzun süreli maruziyetten sonra kemirgenlerde görülen bir sınıf etkisi olduğu düşünülmektedir.

Glikopironyum ile yürütülen yayımlanmış hayvan üreme çalışmaları teratojenik etkilere işaret etmemiş; bununla birlikte doza bağlı bir şekilde konsepsiyon oranlarında azalmaya yol açmıştır. Köpeklerde yayımlanmış diğer çalışmalar, bunun, yüksek glikopironyum dozlarından belirgin hale gelen azalmış seminal sekresyondan kaynaklanabileceğine işaret etmektedir.

BEVESPI AEROSPHERE® ile gerçekleştirilen inhale toksikoloji çalışmaları, yardımcı maddelere dayandırılabilen herhangi bir toksisite kanıtına işaret etmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Poröz partiküller (Kalsiyum klorür ve 1,2-distearoil-sn-glisero-3-fosfokolin (DSPC) içerir)
Hidrofloroalkan (HFA-134a)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mrü

24 ay

Poşet ilk açıldıktan sonra 3 ay içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Isı ya da çıplak alev yakınında kullanmayınız ya da saklamayınız.

En iyi sonuçların alınması için bu ilaç kullanılmadan önce oda sıcaklığında olmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

BEVESPI AEROSPHERE® , beyaz plastik bir püskürtme kabı gövdesi ve turuncu bir toz kapağı olan ağızlık ile temin edilen, üzerinde doz göstergesi bulunan bir alüminyum tüp içinde, basınçlı ölçülü doz inhaleridir. Her bir inhaler, nem çekici bir saşe içeren folyo lamine poşetler içindedir ve karton kutu içinde ambalajlanmaktadır.

Her bir inhaler 120 püskürtme sağlar.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 34330 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/596

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.10.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ