

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bevespi Aerosphere® 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 9 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium, und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis (d. h. die Dosis, die über das Ventil abgegeben wird) von 10,4 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 8,3 Mikrogramm Glycopyrronium, und 5,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension (Druckgasinhalation).

Weißer Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bevespi Aerosphere ist für die bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Sprühstöße 2-mal täglich (zwei Sprühstöße am Morgen und zwei Sprühstöße am Abend).

Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht mehr als 2 Sprühstöße 2-mal täglich anzuwenden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die folgende Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung kann Bevespi Aerosphere in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte es nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung kann Bevespi Aerosphere in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von Bevespi Aerosphere bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor. Das Arznei-

mittel sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Bevespi Aerosphere bei Kindern und Jugendlichen (im Alter unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Hinweise zur Anwendung

Bei der Betätigung von Bevespi Aerosphere wird Suspension mit hoher Geschwindigkeit aus dem Druckbehälter ausgestoßen. Wenn der Patient während der Betätigung des Inhalators durch das Mundstück inhaliert, gelangen die Wirkstoffe über die eingeatmete Luft in die Atemwege des Patienten.

Hinweis: Die Patienten sind in die korrekte Inhalationstechnik einzuweisen. Es ist wichtig, den Patienten anzuweisen:

- die Hinweise zur Anwendung in der Packungsbeilage, die jedem Inhalator beiliegt, sorgfältig durchzulesen.
- den Inhalator nicht zu verwenden, wenn das Trockenmittel, das sich im Folienbeutel befindet, aus seiner Verpackung ausgetreten ist.
- den Inhalator funktionsbereit zu machen, indem er ihn schüttelt und vor der erstmaligen Anwendung vier Sprühstöße in die Luft abgibt oder zwei Sprühstöße, wenn der Inhalator länger als sieben Tage nicht mehr benutzt wurde, niedrigen Temperaturen ausgesetzt war oder fallen gelassen wurde.

Um eine angemessene Verteilung der Wirkstoffe in der Lunge zu erreichen, muss die Betätigung des Inhalators mit der Inhalation koordiniert werden.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, das Auslösen der Inhalation mit dem Einatmen zu koordinieren, können Bevespi Aerosphere mit einem Spacer (Inhalationshilfe) anwenden, um die richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen. Die Kompatibilität mit dem *Aerochamber Plus Flow-Vu* Spacer wurde nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

Bevespi Aerosphere ist nicht zur Behandlung von akuten Bronchospasmus-Anfällen, d. h. als Notfalltherapie, indiziert.

Asthma

Bevespi Aerosphere sollte nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann die Anwendung dieses Arzneimittels zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss die Behandlung mit dem Arzneimittel abge-

brochen und eine andere Therapie in Betracht gezogen werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen, wie kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie, können nach Anwendung von Muskarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Glycopyrronium oder Formoterol, auftreten. Patienten mit einer klinisch signifikanten unkontrollierten Herz-Kreislauf-Erkrankung wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bevespi Aerosphere sollte bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. ischämische Herzerkrankung, Tachyarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Auch bei Patienten mit Thyreotoxikose oder bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypokaliämie

β₂-Adrenozeptoragonisten können eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann. Die Verringerung des Serumkaliums ist normalerweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch eine Hypoxie und Begleitbehandlung verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperglykämie

Eine Inhalation hoher Dosen von β₂-Adrenozeptoragonisten kann zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen.

Anticholinerge Wirkung

Aufgrund seiner anticholinergen Wirkung sollte Bevespi Aerosphere bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollten Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich solcher mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, nur dann mit Bevespi Aerosphere behandelt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung, sollte Bevespi Aerosphere nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sollten auf potenzielle Nebenwirkungen hin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Bevespi Aerosphere durchgeführt. Basierend auf *In-vitro*-Studien wird jedoch das Potenzial für metabo-

lische Wechselwirkungen als gering eingestuft (siehe Abschnitt 5.2).

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, können Wechselwirkungen potenziell mit Arzneimitteln auftreten, die Einfluss auf die Mechanismen der renalen Exkretion haben. *In-vitro* ist Glycopyrronium ein Substrat der renalen Transporter OCT2 und MATE1/2K. Gleichzeitig angewendetes Cimetidin (ein Test-Inhibitor von OCT2 und MATE1) zeigte als Wirkung auf die Disposition von inhaliertem Glycopyrronium einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtkonzentration ($AUC_{0-\infty}$) um 22 % und eine leichte Abnahme der renalen Clearance um 23 %.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Andere Anticholinergika und Sympathomimetika

Eine gleichzeitige Anwendung von Bevespi Aerosphere mit anderen anticholinergen Arzneimitteln und/oder langwirksamen β_2 -Adrenozeptoragonisten wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da diese die bekannten Nebenwirkungen von inhalativen Muskarinrezeptorantagonisten oder β_2 -Adrenozeptoragonisten verstärken könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Obgleich mit Bevespi Aerosphere keine formalen *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt wurden, zeigen Studien keine klinische Evidenz von Wechselwirkungen, wenn es zusammen mit anderen COPD-Arzneimitteln, einschließlich kurzwirksamer β_2 -adrenerger Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oraler und inhalativer Steroide, angewendet wird.

Arzneimittelinduzierte Hypokaliämie

Eine gleichzeitige Therapie mit Methylxanthinderivaten, Steroiden oder nichtkaliumsparenden Diuretika kann die mögliche initiale hypokaliämische Wirkung von β_2 -Adrenozeptoragonisten verstärken. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker

Betablocker (einschließlich Augentropfen) können die Wirkung von β_2 -Adrenozeptoragonisten wie Formoterol abschwächen oder hemmen. Eine gleichzeitige Anwendung von nichtselektiven oder selektiven Betablockern sollte vermieden werden, sofern keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung vorliegen. Wird die Anwendung von Betablockern notwendig (einschließlich Augentropfen), so sollten kardioselektive Betablocker bevorzugt werden, wobei auch bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist.

Andere pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bevespi Aerosphere sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bevespi Aerosphere bei Schwangeren vor.

Einzeldosis-Studien bei Menschen zeigten, dass sehr geringe Mengen Glycopyrronium die Plazentaschranke passiert haben. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien haben sowohl Formoterol als auch Glycopyrronium, einzeln gegeben, unerwünschte Wirkungen bei sehr hohen Dosen/systemischen Expositionsspiegeln gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bevespi Aerosphere sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrronium oder Formoterol in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten liegen Hinweise auf einen Übergang von Glycopyrronium und Formoterol in die Milch vor.

Die Anwendung von Bevespi Aerosphere bei stillenden Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Säugling (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Studien an Ratten haben Beeinträchtigungen der Fertilität nur bei Dosen gezeigt, die oberhalb der maximalen Humanexposition von Formoterol lagen (siehe Abschnitt 5.3). Glycopyrronium hat zu keinen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität von Ratten geführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Bevespi Aerosphere die Fertilität beim Menschen beeinträchtigt, wenn es in der empfohlenen Dosis angewendet wird.

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

Bevespi Aerosphere hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindelgefühl und Übelkeit sind jedoch häufig auftretende Nebenwirkungen und sollten daher beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil ist durch anticholinerge und β_2 -adrenerge Klasseneffekte charakterisiert, die mit den einzelnen Bestandteilen der Kombination in Zusammenhang stehen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Bevespi Aerosphere erhielten, waren Kopfschmerzen (1,9 %), Übelkeit (1,4 %), Muskelspasmen (1,4 %) und Schwindel (1,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf klinischen Studien und Erfahrungen mit Bevespi Aerosphere nach Zulassung sowie auf Erfahrungen mit den Einzelwirkstoffen und entsprechenden Produkten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag und Pruritus	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie ¹	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Häufig
	Agitiertheit	Gelegentlich
	Unruhe Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ¹ Schwindelgefühl	Häufig
	Tremor ¹	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitationen Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, supra-ventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit ² , Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen ¹	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnwegsinfektion	Häufig
	Harnverhalt ²	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerz	Häufig

¹ Nebenwirkung von Formoterol

² Nebenwirkung von Glycopyrronium

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Bevespi Aerosphere kann zu übersteigerten anticholinergen und/oder β_2 -adrenergen Anzeichen und Symptomen führen. Am häufigsten sind verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrampf, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen und systolische Hypertonie.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und bei Bedarf entsprechend überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, ATC-Code: R03AL07

Wirkmechanismus

Bevespi Aerosphere enthält zwei Bronchodilatoren: den langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten Glycopyrronium (auch als Anticholinergikum bezeichnet) und den langwirksamen β_2 -Adrenozeptoragonisten Formoterol mit einem raschem Wirkungseintritt.

Glycopyrronium besitzt eine ähnliche Affinität zu den Muskarin-Rezeptoren der Subtypen M1 bis M5. In den Atemwegen entwickelt der Wirkstoff seine pharmakologische Wirkung durch Hemmung der M3-Rezeptoren in den Zellen der glatten Muskulatur und führt so zu einer Bronchodilatation. Durch die Aktivierung von Adenylatcyclase und die infolgedessen vermehrte Bildung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) verursacht Formoterol eine direkte Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur. Die Kombination der beiden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus führt zu einer additiven Wirkung im Vergleich zur Anwendung einer der Einzelwirkstoffe.

Aufgrund der unterschiedlichen Dichte der Muskarin-Rezeptoren und β_2 -Adrenozeptoren in den zentralen und peripheren Atemwegen der Lunge haben die Muskarinrezeptor-Antagonisten eine stärker relaxierende Wirkung auf die Muskeln der zentralen Atemwege und die β_2 -Sympathomimetika haben eine stärker relaxierende Wirkung auf die Muskeln der peripheren Atemwege. Eine Relaxation sowohl der zentralen als auch der peripheren Atemwege durch die Kombinationstherapie trägt wahrscheinlich zur günstigen Wirkung auf die Lungenfunktion bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

In drei 24-wöchigen Phase-3-Studien (PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4) führte Bevespi Aerosphere zu Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber Placebo (gemessen anhand des morgendlichen Talwertes der expiratorischen Einsekundenkapazität [FEV₁] vor der Inhalation). Der Wirkungseintritt wurde 5 Minuten nach Anwendung der ersten Dosis an Tag 1 nachgewiesen (die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4 jeweils 187 ml, 186 ml bzw. 179 ml [$p < 0,001$]). Der durchschnittliche bronchodilatatorische Effekt, abgeleitet aus seriellen FEV₁-Messungen an Tag 1 und in Woche 12 aus PINNACLE 1, ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Ergebnisse aus PINNACLE 2 waren ähnlich wie in PINNACLE 1.

Elektrophysiologie des Herzens

In einer placebo- und aktiv-kontrollierten (Moxifloxacin-) Thorough-QT-Studie (TQT-Studie) an 69 gesunden Probanden wurde bei Anwendung eines Schwellenwertes von 10 ms kein klinisch relevanter Effekt auf das QT-Intervall gezeigt. Die größte mittlere Differenz (Obergrenze 90 %-KI) gegenüber Placebo in Bezug auf das Baseline- und individuell korrigierte QT-Intervall betrug 3,1 (4,7) ms

unter Bevespi Aerosphere (14,4 Mikrogramm/10 Mikrogramm) und 7,6 (9,2) ms für Glycopyrronium/Formoterol, wobei die Dosis dem 8-Fachen der empfohlenen Glycopyrronium-Dosis und dem 4-Fachen der empfohlenen Formoterol-Dosis entsprach.

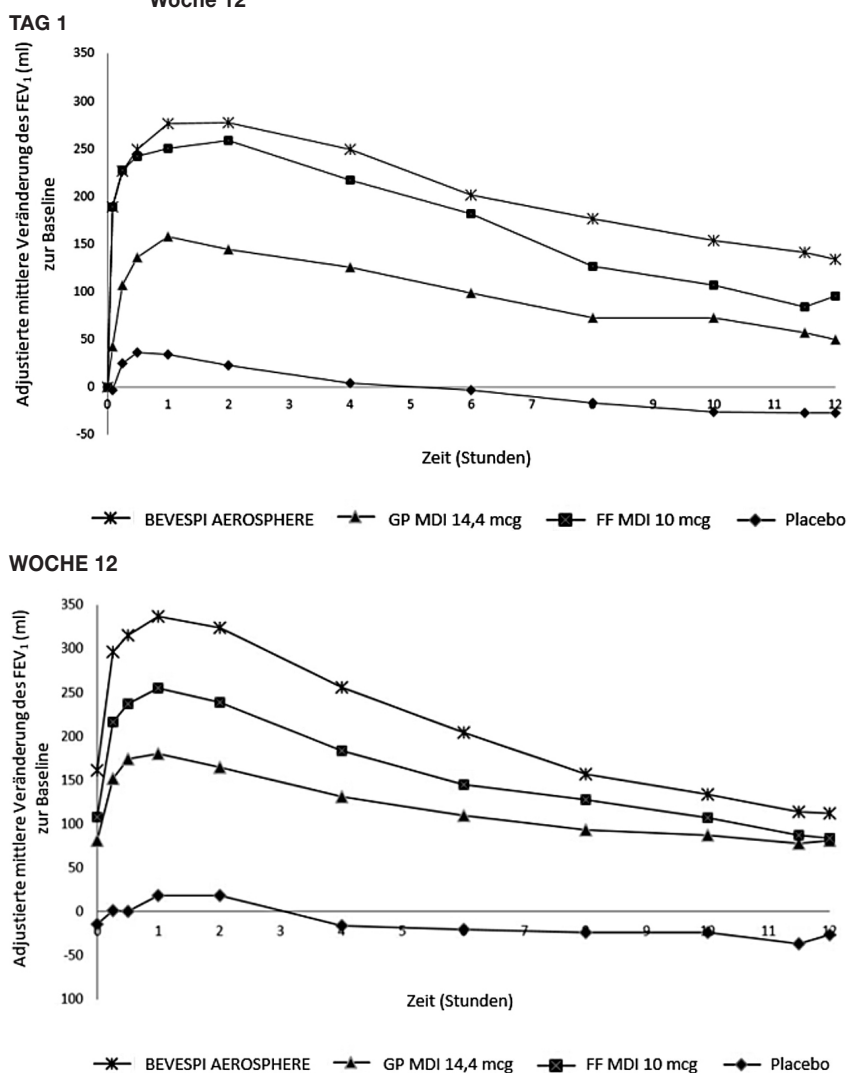
Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm für Bevespi Aerosphere umfasste drei 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebokontrollierte, pivotal Phase-3-Studien mit Parallelgruppen an 5.433 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4).

Wirkung auf die Lungenfunktion

In den Studien PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4 zeigte Bevespi Aerosphere Verbesserungen des FEV₁-Talwertes über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo, Glycopyrronium und Formoterol ($p < 0,0001$) [siehe Tabelle 2]. Es trat keine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung über die Zeit ein. Bevespi Aerosphere zeigte zudem Verbesserungen des maximalen FEV₁ innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo, Glycopyrronium und Formoterol ($p < 0,0001$) [siehe Tabelle 2 auf Seite 4].

Abbildung 1 – Mittlere Veränderung des FEV₁ zur Baseline über die Zeit an Tag 1 und in Woche 12



Verbesserungen des FEV₁-Talwertes wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Grad der Atemwegsverengung, Baseline-Symptomen, Raucher-Status oder Anwendung inhalativer Kortikosteroide festgestellt.

Ergebnisse in Bezug auf die Symptomatik

Kurzatmigkeit

In PINNACLE 1 und PINNACLE 2 führte Bevespi Aerosphere zu Verbesserungen der Kurzatmigkeit, nachgewiesen anhand des Gesamtscores des SAC TDI (*Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index Focal Score*) über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo und Glycopyrronium (siehe Tabelle 2). Verbesserungen im Vergleich zu Formoterol wurden in PINNACLE 2 beobachtet (siehe Tabelle 2). In PINNACLE 4 führte Bevespi Aerosphere zu einer Verbesserung der Kurzatmigkeit, nachgewiesen mittels des TDI-*(Transitional Dyspnoea Index)*-Gesamtscores über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo und Glycopyrronium (siehe Tabelle 2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4 führte Bevespi Aerosphere zu einer Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über 24 Wochen anhand der Reduktion des Gesamtscores des Fragebogens *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) im Vergleich zu Placebo und Glycopyrronium (siehe Tabelle 2). Es wurden Verbesserungen gezeigt im Vergleich zu Formoterol in PINNACLE 1 und PINNACLE 2.

COPD-Exazerbationen

Die einzelnen Studien waren nicht speziell daraufhin ausgerichtet, die Therapieeffekte auf COPD-Exazerbationen zu untersuchen und Patienten, bei denen eine schwere Exazerbation oder mehr als 2 mittelschwere Exazerbationen auftraten, wurden von den Studien ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bevespi Aerosphere eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Er-

gebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Inhalation der Kombination aus Glycopyrronium und Formoterol wurde für jeden Wirkstoff eine ähnliche Pharmakokinetik beobachtet wie bei separater Anwendung der Einzelwirkstoffe. Zur Beurteilung der Pharmakokinetik kann somit jeder der beiden Wirkstoffe für sich betrachtet werden.

Wirkung eines Spacers

Wenn COPD-Patienten Bevespi Aerosphere mit dem Spacer *Aerochamber Plus Flow-Vu* anwendeten, erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber Glycopyrronium (gemessen mittels AUC₀₋₁₂) um 16 %, während die Exposition gegenüber Formoterol unverändert blieb.

Resorption

Nach Inhalation von Bevespi Aerosphere durch COPD-Patienten wurde die C_{max} von

Tabelle 2 Ergebnisse zu Lungenfunktion, symptomatischer und gesundheitsbezogener Lebensqualität über 24 Wochen

Therapie-Vergleiche mit Bevespi Aerosphere	Therapieunterschiede (95 %-Konfidenzintervalle, p-Werte)				
	FEV ₁ -Talwert (ml) ^a	FEV ₁ -Höchstwert (ml)	SAC-TDI/TDI-Gesamtscore ^b	SGRQ-Gesamtscore	Tägl. Salbutamol-Notfallarzneimittel (Inhalationen/Tag) ^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. Glycopyrronium (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. Formoterolhemifumarat (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. Glycopyrronium (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. Formoterolfumarat (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. Glycopyrronium (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. Formoterolfumarat (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 Patienten-Anzahl in der *Intent-to-Treat*-Population

^a Primärer Endpunkt in allen Studien

^b PINNACLE 1 und PINNACLE 2 verwendeten SAC-TDI. PINNACLE 4 verwendete TDI. SAC-TDI war nur in PINNACLE 1 und PINNACLE 2 ein primärer Endpunkt.

^c Daten von Patienten, die Salbutamol als Notfallarzneimittel in PINNACLE 4 anwendeten.

[#] In dieser Studie wurde ein hierarchisch strukturiertes statistisches Testverfahren angewendet und dieser Vergleich lag unter dem Vergleich, der keine statistische Signifikanz erreichte. Daher kann aus diesem Vergleich keine statistische Signifikanz abgeleitet werden.

Glycopyrronium nach ungefähr 5 Minuten und die C_{max} von Formoterol innerhalb von 20 bis 60 Minuten erreicht. Das Fließgleichgewicht (*Steady State*) wurde innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach wiederholter Anwendung von Bevespi Aerosphere erreicht. Das Ausmaß der Exposition ist für Glycopyrronium ca. 2,3-fach und für Formoterol ca. 1,5-fach höher als nach der ersten Dosis.

In einer Lungendepositionsstudie mit Bevespi Aerosphere an gesunden Freiwilligen wurde gezeigt, dass durchschnittlich 38 % der Nominaldosis in der Lunge deponiert werden. Es wurde sowohl eine zentrale als auch eine periphere Deposition beobachtet.

Verteilung

Glycopyrronium

Das geschätzte Vc/F (Volumen des zentralen Kompartiments) und Vp1/F (Volumen des peripheren Kompartiments) für Glycopyrronium beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 741 l bzw. 2990 l. Im Konzentrationsbereich von 2–500 nmol/l bewegt sich die Plasmaproteinbindung von Glycopyrronium zwischen 43 % und 54 %.

Formoterol

Das geschätzte Vc/F (Volumen des zentralen Kompartiments) und Vp1/F (Volumen des peripheren Kompartiments) für Formoterol beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 1030 l bzw. 647 l. Im Konzentrationsbereich von 10–500 nmol/l bewegt sich die Plasmaproteinbindung von Formoterol zwischen 46 % und 58 %.

Biotransformation

Glycopyrronium

Basierend auf der Literatur und den Ergebnissen einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten spielt die Metabolisierung bei der Gesamtelimination von Glycopyrronium eine untergeordnete Rolle. CYP2D6 erwies sich als das wichtigste Enzym für die Metabolisierung von Glycopyrronium.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Glycopyrronium keinen der Untertypen von Cytochrom-P450 inhibiert und dass keine Induktion von CYP1A2, 2B6 oder 3A4 auftritt.

Formoterol

Formoterol wird hauptsächlich durch direkte Glukuronidierung sowie O-Demethylierung und nachfolgende Konjugation zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Sekundäre Stoffwechselwege sind die Deformylierung und Sulfatkonjugation. CYP2D6 und CYP2C wurden als vorrangig für die O-Demethylierung verantwortlich identifiziert.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Formoterol die CYP450-Isoenzyme in therapeutisch relevanter Konzentration nicht hemmt.

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer 0,2-mg-Dosis radioaktiv markierten Glycopyrroniums wurden 85 % der Dosis 48 Stunden nach der Gabe im Urin nachgewiesen. Ein Teil der radioaktiven Dosis wurde auch in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium nach oraler Inhalation betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 15 Stunden.

Die Ausscheidung von Formoterol wurde an sechs gesunden Teilnehmern untersucht, die radioaktiv markiertes Formoterol gleichzeitig peroral und intravenös erhielten. In dieser Studie wurden 62 % des radioaktiv markierten Formoterols über den Urin und 24 % über die Fäzes ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Formoterol nach oraler Inhalation betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 13 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität

Nach oraler Inhalation zeigten Glycopyrronium (Dosisbereich: 14,4 bis 115,2 Mikrogramm) und Formoterol (Dosisbereich: 2,4 bis 19,2 Mikrogramm) eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Auf Grundlage der verfügbaren Daten ist bei geriatrischen Patienten für Bevespi Aerosphere keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Glycopyrronium und Formoterol durchgeführt. Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Glycopyrronium und Formoterol über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen wurden in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) variierte von 30–196 ml/min, was dem Bereich einer mittelschweren bis nicht vorliegenden Nierenfunktionsstörung entsprach. Die systemische Exposition (AUC_{0-12}) gegenüber Glycopyrronium war bei Teilnehmern mit COPD und mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30–45 ml/min) um etwa 30 % höher als bei Teilnehmern mit COPD und normaler Nierenfunktion (eGFR > 90 ml/min). COPD-Patienten mit sowohl niedrigem Körpergewicht als auch mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung haben möglicherweise eine etwa doppelt so hohe systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium. Die Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die Exposition von Formoterol.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Studien zu Bevespi Aerosphere durchgeführt. Da Formoterol jedoch primär über die Leber ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung von einer erhöhten Exposition ausgegangen werden. Glycopyrronium wird primär über die Nieren aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer bedenklichen systemischen Exposition führen könnte.

Andere besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Glycopyrronium wurde anhand von Daten durchgeführt, die über insgesamt 311 Teilnehmer mit COPD erhoben wurden. Die Pharmakokinetik von Glycopyrronium konnte am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Verlauf einer Resorption nach einer Kinetik 1. Ordnung und einer linearen Elimination beschrieben werden. Die typische

Clearance (CL/F) von Glycopyrronium betrug 124 l/h.

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Formoterol wurde anhand von Daten durchgeführt, die über insgesamt 437 Teilnehmer mit COPD erhoben wurden. Die Pharmakokinetik von Formoterol konnte am besten in einem Zwei-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Verlauf einer Resorption nach einer Kinetik 1. Ordnung und einer linearen Elimination beschrieben werden. Die typische Clearance (CL/F) von Formoterol betrug 99 l/h.

Basierend auf dem Einfluss von Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht auf die pharmakokinetischen Parameter von Glycopyrronium und Formoterol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei beiden Einzelwirkstoffen gab es keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die systemische Gesamtexposition (AUC) zwischen gesunden Japanern und kaukasischen Teilnehmern. Es liegen keine hinreichenden pharmakokinetischen Daten für einen Vergleich von Expositionen bei Menschen anderer ethnischer Zugehörigkeit oder Herkunft vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Toxizitäten, die in Studien mit der Kombination aus Glycopyrronium und Formoterol bei Hunden beobachtet wurden, standen mit der pharmakologischen Aktivität von Formoterol in Verbindung, einschließlich Auswirkungen, die vor allem das Herzkreislauf-System betrafen, wie Hyperämie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und Myokardläsionen. Dies sind bekannte pharmakologische Reaktionen nach Anwendung hoher Dosen von β -Adrenozeptor-Agonisten. Es wurden keine signifikanten Effekte beobachtet, die Glycopyrronium zuzuschreiben waren.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol zeigten bei hoher systemischer Exposition bei männlichen Ratten eine leicht reduzierte Fertilität und Implantationsverluste als auch eine Abnahme des frühen postnatalen Überlebens und des Geburtsgewichts bei systemischen Expositionen, die deutlich über denen liegen, die bei der klinischen Anwendung erreicht werden. Die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien haben jedoch nur eine geringe Relevanz für die Anwendung am Menschen. Bei Ratten und Mäusen, die Formoterol erhielten, wurde eine leichte Zunahme der Inzidenz von Leiomyomen des Uterus beobachtet, ein Effekt, der als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeiteexposition mit hohen Dosen von β_2 -Adrenozeptor-Agonisten angesehen wird.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Glycopyrronium haben eine Reduktion des fetalen Gewichts bei Ratten und Kaninchen gezeigt und bei Rattennachkommen wurde vor der Entwöhnung eine nur geringe Ge-

wichtszunahme bei systemischen Expositionen beobachtet, die deutlich höher waren als solche, die in der klinischen Anwendung erreicht werden. In 2-Jahres-Studien mit Ratten und Mäusen wurde kein Hinweis auf eine Karzinogenität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran
 Colfoscerilstearat
 Calciumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate
 Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.
 Das Druckbehältnis nicht durchstechen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator zur Abgabe von abgemessenen Dosen besteht aus einem Druckbehältnis aus Aluminium mit einer integrierten Dosisanzeige, eingesetzt in ein weißes Plastikgehäuse mit einem Mundstück und einer orangen Schutzkappe. Jeder Inhalator ist einzeln in einen Folienbeutel, der einen Beutel mit Trockenmittel enthält, und einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:
 Packung mit 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen.
 Mehrfachpackung mit 360 (3 Inhalatoren mit jeweils 120) Sprühstößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Druckbehältnis darf nicht zerbrochen, durchstoßen oder verbrannt werden, selbst wenn es anscheinend leer ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
 SE-151 85 Södertälje
 Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1339/001
 EU/1/18/1339/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. Dezember 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen [N 2].
 Mehrfachpackung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 120 Sprühstößen.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
 Friesenweg 26
 22763 Hamburg
 Tel.: +49 40 809034100
 Produktanfragen: 0800 22 88 660
 E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt