МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Бевеспи Аэросфера

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бевеспи Аэросфера

Международное непатентованное или группировочное наименование: гликопиррония бромид + формотерол

Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированный

Состав

Каждая доставляемая доза[1] содержит:

Действующие вещества: гликопиррония бромид микронизированный 9,0 мкг (в пересчете на гликопирроний 7,2 мкг), формотерола фумарата дигидрат микронизированный 5,0 мкг (в пересчете на безводный формотерола фумарат 4,8 мкг);

Вспомогательные вещества: пористые частицы[a] 261,6 мкг, норфлуран (HFA-134a) 62,7 мкг.

[a] 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и кальция хлорид образуют пористые частицы.

[1] Для контроля качества лекарственного препарата термин «доза» соответствует одному высвобождению лекарственного препарата. Терапевтическая доза составляет 2 высвобождения лекарственного препарата.

Описание

Ингалятор:

Баллон с обжимным клапаном и индикатором доз, закрепленным на баллоне с помощью этикетки. Стрелка на индикаторе доз располагается справа от значения «120». Баллон снабжен распыляющим устройством белого цвета с защитным оранжевым колпачком.

Содержимое баллона:

Порошок белого цвета.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006069-040220
СОГЛАСОВАН

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство комбинированное (β_2-адреномиметик селективный + М-холиноблокатор)

Код АТХ: R03AL07

Фармакологические свойства

Механизм действия

Препарат Бевеспи Аэросфера содержит два бронходилататора: гликопирроний, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (антихолинергик), и формотерол, агонист β_2-адренорецепторов длительного действия с быстрым началом действия.

Гликопирроний обладает схожим сродством к подтипам M1–M5 мускариновых рецепторов. В дыхательных путях его фармакологическое действие обусловлено ингибированием M3-рецепторов гладкой мускулатуры, что приводит к бронходилатации. Формотерол вызывает расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей вследствие повышения уровня циклического аденозинмонофосфата за счет активации аденилатциклазы. Комбинация этих веществ с различными механизмами действия обеспечивает аддитивный эффект по сравнению с применением отдельных компонентов.

Вследствие различной плотности мускариновых и β_2-адренорецепторов в центральных и периферических дыхательных путях, антагонисты мускариновых рецепторов более эффективны в расслаблении центральных дыхательных путей, а агонисты β_2-адренорецепторов – периферических дыхательных путей; таким образом, применение комбинированной терапии может усиливать благоприятное воздействие на функцию легких.

Фармакодинамика

В трех клинических исследованиях III фазы препарат Бевеспи Аэросфера обеспечил улучшение функции легких (оцениваемую по утреннему минимальному объему форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) до приема препарата) по сравнению с плацебо, с началом действия через 5 минут после приема первой дозы в первый день (улучшение по сравнению с плацебо на 187 мл, 186 мл и 179 мл в исследованиях PINNACLE 1, PINNACLE 2 и PINNACLE 4, соответственно ($p<0,001$)).

Электрофизиология сердца

В исследовании по оценке влияния на интервал QT, с плацебо и активным контролем (моксифлоксацин), с участием 69 здоровых добровольцев не было продемонстрировано клинически значимого влияния на интервал QT при применении порогового значения 10 мс. Наибольшее среднее различие (90% верхний доверительный предел) с плацебо по исходному и индивидуально скорректированному значениям QT составило 3,1 (4,7) мс при применении препарата Бевеспи Аэросфера (14,4/10 мкг) и 7,6 (9,2) мс при применении гликопиррония/формотерола в дозе, превышающей рекомендуемую дозу гликопиррония в

восемь раз и рекомендуемую дозу формотерола в четыре раза.

Клиническая эффективность

Программа клинической разработки препарата Бевеспи Аэросфера включала три 24-недельных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых опорных исследования у 5433 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) от умеренной до очень тяжелой степени (PINNACLE 1, PINNACLE 2 и PINNACLE 4).

Влияние на функцию легких

В исследованиях PINNACLE 1, PINNACLE 2 и PINNACLE 4 препарат Бевеспи Аэросфера обеспечивал статистически значимое улучшение минимального $ОФВ_1$ в течение 24 недель по сравнению с плацебо (на 158 мл, 129 мл и 155 мл, соответственно), гликопирронием (на 60 мл, 55 мл и 55 мл, соответственно) и формотерола фумаратом (на 64 мл, 57 мл и 72 мл, соответственно) ($p<0.0001$). Ослабления бронхорасширяющего действия с течением времени не отмечено. Препарат Бевеспи Аэросфера также обеспечивал улучшение пикового $ОФВ_1$ через 2 часа после приема препарата в течение 24 недель по сравнению с плацебо (на 288 мл, 278 мл и 293 мл, соответственно), гликопирронием (на 123 мл, 129 мл и 141 мл, соответственно) и формотерола фумаратом (на 81 мл, 76 мл и 97 мл, соответственно).

Улучшение минимального $ОФВ_1$ отмечалось независимо от возраста, пола, степени ограничения воздушного потока, симптомов на исходном уровне, статуса курения или применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

Исходы в отношении симптомов

Одышка

В исследованиях PINNACLE 1 и PINNACLE 2 препарат Бевеспи Аэросфера обеспечивал статистически значимое улучшение в отношении одышки, о чем свидетельствовала оценка транзиторного индекса одышки на основании компьютеризированной версии для самостоятельного заполнения (SAC TDI) в течение 24 недель по сравнению с плацебо (на 0,47 и 0,33 единиц, соответственно) и улучшение по сравнению с гликопирронием (на 0,27 и 0,21 единиц, соответственно). Улучшение по сравнению с формотеролом (на 0,28 единиц) отмечалось в исследовании PINNACLE 2. В исследовании PINNACLE 4 препарат Бевеспи Аэросфера обеспечивал статистически значимое улучшение в отношении одышки, о чем свидетельствовала оценка транзиторного индекса одышки (TDI) в течение 24 недель по сравнению с плацебо (на 0,80 единиц) и гликопирронием (на 0,33 единиц).

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

В исследованиях PINNACLE 1 и PINNACLE 2 препарат Бевеспи Аэросфера обеспечивал улучшение качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, продемонстрированное

снижением общего балла по шкале Респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) в течение 24 недель по сравнению с плацебо (на -2,39 и -1,66 единиц, соответственно) и гликопирронием (на -1,90 и -1,28 единиц, соответственно). В исследованиях PINNACLE 1 и PINNACLE 2 отмечено улучшение также по сравнению с формотеролом. В исследовании PINNACLE 4 препарат Бевеспи Аэросфера обеспечивал статистически значимое улучшение качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, о чем свидетельствовало снижение общего балла по SGRQ в течение 24 недель по сравнению с плацебо (на -3,50 единицы, $p<0,0001$) и гликопирронием (на -1,62 единиц, $p=0,0165$).

Обострения ХОБЛ

Отдельные исследования не были специально разработаны для оценки влияния терапии на обострения ХОБЛ и пациенты исключались из исследований при развитии тяжелого обострения или более 2 обострений средней тяжести.

Применение препаратов экстренной терапии

Препарат Бевеспи Аэросфера снижал потребность в препарате экстренной терапии в течение 24 недель в сравнении с плацебо, гликопирронием и формотерола фумаратом.

Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики гликопиррония и формотерола при их ингаляционном применении в комбинации были схожи с наблюдаемыми при применении отдельных компонентов. Исходя из этого фармакокинетические свойства каждого действующего вещества будут представлены отдельно.

Абсорбция

После ингаляции препарата Бевеспи Аэросфера у пациентов с ХОБЛ максимальная концентрация (Cmax) гликопиррония достигалась в течение приблизительно 5 минут, а Cmax формотерола – в течение 20-60 минут. Равновесная концентрация достигается в течение 2-3 дней повторного применения препарата Бевеспи Аэросфера, и степень экспозиции гликопиррония и формотерола примерно в 2,3 и 1,5 раза выше, соответственно, чем после приема первой дозы.

Исследование распределения в легких препарата Бевеспи Аэросфера у здоровых добровольцев показало, что в среднем 38% номинальной дозы распределяется в легких. Отмечено центральное и периферическое распределение.

Распределение

Гликопирроний

Расчетные значения Vc/F (объем распределения в центральном компартменте) и Vp1/F (объем распределения в периферическом компартменте) гликопиррония составляют 741 л и 2990 л, соответственно, на основании анализа популяционной фармакокинетики. В диапазоне концентраций 2-500 нмоль/л связывание гликопиррония с белками плазмы составляло от 43% до 54%.

Формотерол

Расчетные значения Vc/F и Vp1/F формотерола составляют 1030 л и 647 л, соответственно, на основании анализа популяционной фармакокинетики. В диапазоне концентраций 10-500 нмоль/л связывание формотерола с белками плазмы составляло от 46% до 58%.

Биотрансформация

Гликопирроний

Согласно данным в литературе и результатам *in vitro* исследования на гепатоцитах человека, метаболизм играет незначительную роль в общей элиминации гликопиррония. Установлено, что CYP2D6 является основным изоферментом, участвующем в метаболизме гликопиррония.

Исследования *in vitro* показали, что гликопирроний не ингибирует ни один из подтипов изоферментов цитохрома P450 и не индуцирует изоферменты CYP1A2, 2B6 или 3A4.

Формотерол

Основными путями метаболизма формотерола являются прямая глюкуронизация и O-деметилирование с последующей конъюгацией до неактивных метаболитов. Вторичные пути метаболизма включают деформилирование и конъюгацию с сульфатами. Установлено, что основными изоферментами, отвечающими за O-деметилирование, являются CYP2D6 и CYP2C.

Исследования *in vitro* показали, что формотерол в терапевтически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты цитохрома CYP450.

Выведение

После внутривенного введения 0,2 мг меченого радиоактивным изотопом гликопиррония 85% дозы выводилось с мочой в течение 48 часов после введения, небольшое количество радиоактивности также выводилось с желчью. Терминальный период полувыведения гликопиррония после ингаляции, установленный в анализе популяционной фармакокинетики, составлял 15 часов.

Выведение формотерола изучалось у шести здоровых добровольцев после одновременного перорального и внутривенного введения меченого радиоактивным изотопом формотерола. В этом исследовании 62% меченого радиоактивным изотопом формотерола выводилось с

мочой, а 24% – с фекалиями. Терминальный период полувыведения формотерола после ингаляции, установленный в анализе популяционной фармакокинетики, составлял 13 часов.

Линейность/нелинейность

После пероральной ингаляции наблюдалась линейная фармакокинетика гликопиррония (диапазон доз: от 14,4 до 115,2 мкг) и формотерола (диапазон доз: от 2,4 до 19,2 мкг).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

На основании имеющихся данных не требуется корректировать дозу препарата Бевеспи Аэросфера у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек

Исследования по оценке влияния нарушения функции почек на фармакокинетику гликопиррония и формотерола не проводились. В ходе анализа популяционной фармакокинетики оценивали влияние нарушения функции почек на экспозицию гликопиррония и формотерола в течение 12 недель. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) варьировала от 30 до 196 мл/мин, что соответствует нарушению функции почек средней степени и отсутствию нарушения функции почек. Системная экспозиция (AUC_{0-12}) гликопиррония у пациентов с ХОБЛ и нарушением функции почек средней или тяжелой степени (рСКФ 30-45 мл/мин) примерно на 30% выше, чем у пациентов с ХОБЛ и нормальной функцией почек (рСКФ >90 мл/мин). У пациентов с ХОБЛ с сопутствующими низкой массой тела и нарушением функции почек средней или тяжелой степени системная экспозиция гликопиррония может увеличиваться приблизительно в два раза. Не отмечено влияния функции почек на экспозицию формотерола.

Нарушение функции печени

Исследования фармакокинетики препарата Бевеспи Аэросфера у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Однако, поскольку формотерол, главным образом, выводится посредством печеночного метаболизма, можно ожидать повышения экспозиции у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Гликопирроний выводится из системного кровотока в основном почками, поэтому не ожидается, что нарушение функции печени приведет к небезопасной системной экспозиции.

Другие особые популяции

Анализ популяционной фармакокинетики гликопиррония проводили на основе данных, полученных у 311 пациентов с ХОБЛ. Фармакокинетику гликопиррония наилучшим образом характеризует модель распределения в двух компартментах с абсорбцией первого порядка и линейным выведением. Типичный клиренс (CL/F) гликопиррония составлял 124 л/ч.

Анализ популяционной фармакокинетики формотерола проводили на основе данных, полученных у 437 пациентов с ХОБЛ. Фармакокинетику формотерола наилучшим образом характеризует модель распределения в двух компартментах с постоянной скоростью абсорбции первого порядка и линейным выведением. Типичный клиренс (CL/F) формотерола составлял 99 л/ч.

Возраст, пол, раса/этническое происхождение и масса тела

Не требуется корректировать дозу препарата, исходя из влияния возраста, пола и массы тела на параметры фармакокинетики гликопиррония и формотерола.

Не отмечено значительных различий общей системной экспозиции (AUC (площадь под кривой «концентрация-время»)) обоих веществ между здоровыми добровольцами-японцами и добровольцами-европеоидами. Для сравнения экспозиции у пациентов других рас или этнического происхождения фармакокинетических данных недостаточно.

Показания к применению

Препарат Бевеспи Аэросфера показан в качестве поддерживающей бронходилатирующей терапии с целью облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому вспомогательному веществу препарата.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: тиреотоксикоз, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, тахиаритмия и сердечная недостаточность тяжелой степени, удлинение интервала QT, сопутствующее применение лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, симптоматическая гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, закрытоугольная глаукома, нарушение функции печени тяжелой степени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата Бевеспи Аэросфера у беременных женщин отсутствуют.

Исследования у человека с однократным применением препарата показали, что очень небольшое количество гликопиррония проникает через плацентарный барьер. В

исследованиях репродуктивной функции у животных формотерол и гликопирроний каждый в отдельности вызывали нежелательные эффекты при применении в очень высоких дозах/очень высокой системной экспозиции.

При беременности препарат Бевеспи Аэросфера следует применять только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникают ли гликопирроний или формотерол в грудное молоко у женщин. Сообщалось о получении данных проникновения гликопиррония и формотерола в грудное молоко у крыс.

Применение препарата Бевеспи Аэросфера у кормящих грудью женщин возможно, только если ожидаемая польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца.

Фертильность

Исследования у крыс выявили неблагоприятное влияние на фертильность только при применении в дозах, значительно превышающих максимальную экспозицию формотерола у человека. Гликопирроний не оказывал неблагоприятное влияние на фертильность у крыс. Маловероятно, что применение препарата Бевеспи Аэросфера в рекомендуемой дозе будет влиять на фертильность у человека.

Способ применения и дозы

Способ применения

Для ингаляционного применения.

Пациенты должны быть обучены принципам правильного применения препарата и внимательно прочитать инструкцию по использованию препарата.

Дозы

Рекомендуемая доза – две ингаляции два раза в сутки (две ингаляции утром и две ингаляции вечером).

Пациенты не должны использовать более двух ингаляций два раза в сутки.

В случае пропуска приема дозы пропущенную дозу необходимо принять как можно скорее, а следующую дозу принять в обычное время. Не следует принимать двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется корректировать дозу препарата у пожилых пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени препарат Бевеспи Аэросфера можно применять в рекомендуемой дозе. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, препарат следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени препарат Бевеспи Аэросфера можно применять в рекомендуемой дозе. Нет данных о применении препарата Бевеспи Аэросфера у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, поэтому применять его у таких пациентов следует с осторожностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети и подростки

Отсутствует опыт применения препарата Бевеспи Аэросфера у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) по показанию ХОБЛ.

Инструкция по использованию препарата Бевеспи Аэросфера

Внимательно прочитайте данный раздел перед началом применения препарата Бевеспи Аэросфера и при использовании новой упаковки препарата.

Части ингалятора Бевеспи Аэросфера (см. Рисунок 1):

- Ингалятор Бевеспи Аэросфера представляет собой баллон, помещенный в распыляющее устройство, с индикатором доз.
  - **Не** используйте распыляющее устройство ингалятора Бевеспи Аэросфера с баллоном лекарственного препарата от другого ингалятора.
  - **Не** используйте баллон препарата Бевеспи Аэросфера с распыляющим устройством другого лекарственного препарата.

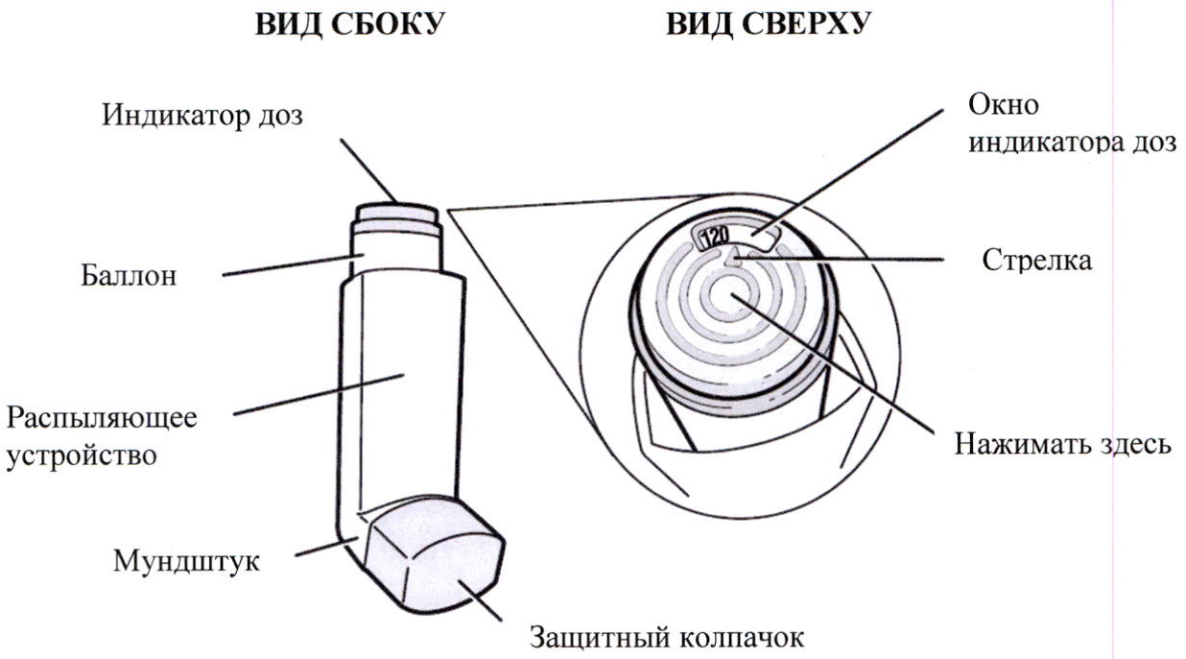


Рисунок 1

- Ингалятор Бевеспи Аэросфера имеет индикатор доз, расположенный сверху баллона (**см. Рисунок 1**). Окно индикатора доз показывает, сколько доз препарата у Вас осталось. При каждом нажатии на центр индикатора доз происходит высвобождение дозы препарата.

Перед первым использованием Бевеспи Аэросфера убедитесь в том, что стрелка на индикаторе доз располагается справа от значения «120» в окне индикатора доз (**см. Рисунок 1**).

- Стрелка будет указывать на 120 после 10 высвобождений доз из ингалятора Бевеспи Аэросфера. Это означает, что в баллоне осталось 120 доз препарата (**см. Рисунок 2a**).
- Стрелка будет расположена между 100 и 120 после того, как Вы совершите еще 10 высвобождений доз. Это означает, что в баллоне осталось 110 доз препарата (**см. Рисунок 2b**).
- Стрелка будет указывать на 100 после того, как Вы совершите еще 10 высвобождений доз. Это означает, что в баллоне осталось 100 доз препарата (**см. Рисунок 2c**).

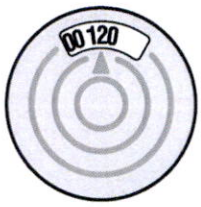


Рисунок 2a
120 доз

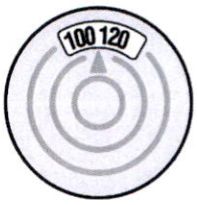


Рисунок 2b
110 доз

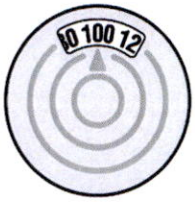


Рисунок 2c
100 доз

- Окно индикатора доз продолжит движение после каждых 10 высвобождений дозы препарата. Число в окне индикатора доз будет меняться после каждых 20 высвобождений дозы препарата.

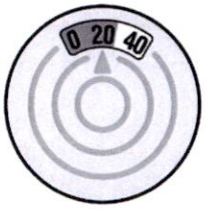


Рисунок 2d

- Фон в окне индикатора доз станет красным, как показано в виде затемненной полосы, когда в ингаляторе останется только 20 доз (**см. Рисунок 2d**).

Перед началом использования ингалятора Бевеспи Аэросфера:

- Перед использованием ингалятор Бевеспи Аэросфера должен быть комнатной температуры.
- Ингалятор Бевеспи Аэросфера поставляется в пакете из ламинированной алюминиевой фольги, содержащем пакетик с десикантом (осушителем).
  - Достаньте ингалятор Бевеспи Аэросфера из пакета из ламинированной алюминиевой фольги.
  - Выбросьте пакет и пакетик с десикантом. Не ешьте и не вдыхайте содержимое пакетика с десикантом.

Подготовка ингалятора Бевеспи Аэросфера:

Перед первым использованием ингалятора Бевеспи Аэросфера Вы должны подготовить его к использованию.

- Снимите защитный колпачок с мундштука (**см. Рисунок 3**). Перед использованием убедитесь в отсутствии посторонних частиц в мундштуке.

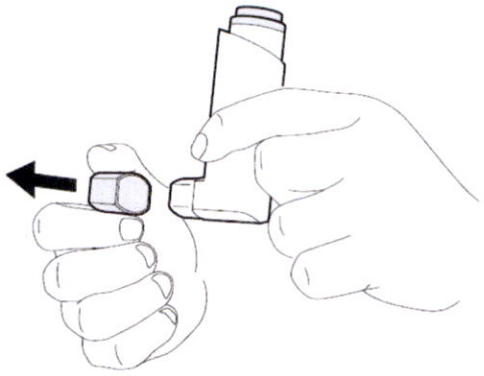


Рисунок 3

- Держите ингалятор вертикально, повернув в сторону от Вашего лица, и хорошо встряхните (**см. Рисунок 4**).

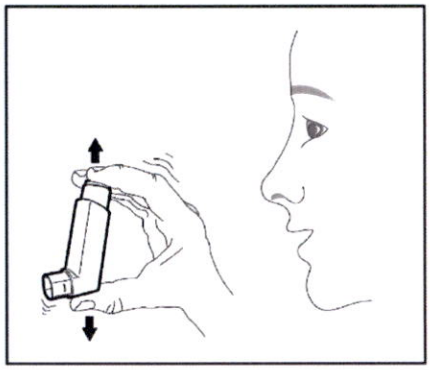


Рисунок 4

- Для высвобождения дозы препарата из мундштука нажмите с усилием на центр индикатора доз до тех пор, пока баллон не опустится в распыляющее устройство до упора (**см. Рисунок 5**). Вы можете услышать слабый щелчок индикатора доз, поскольку он отсчитывает дозы в процессе использования.

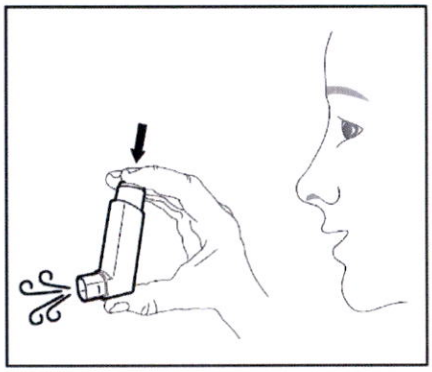


Рисунок 5

- **Повторите этапы подготовки ингалятора еще 3 раза (см. Рисунок 4 и Рисунок 5).** Хорошо встряхните ингалятор перед каждым высвобождением дозы при подготовке ингалятора.
- После проведения процедуры подготовки ингалятора 4 раза стрелка на индикаторе доз должна располагаться справа от значения «**120**», теперь Ваш ингалятор готов к

использованию.

Использование ингалятора Бевеспи Аэросфера:

Шаг 1: Снимите защитный колпачок с мундштука (**см. Рисунок 6**).

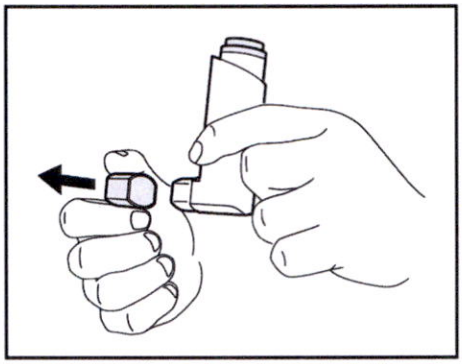


Рисунок 6

Шаг 2: Хорошо встряхните ингалятор перед каждым использованием (**см. Рисунок 7**).

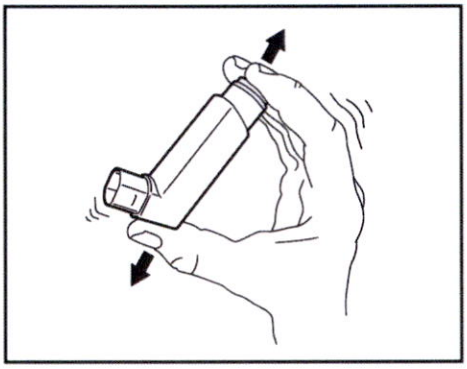


Рисунок 7

Шаг 3: Держите ингалятор мундштуком по направлению к Вам и сделайте максимально глубокий выдох через рот, не вызывающий дискомфорта (**см. Рисунок 8**).

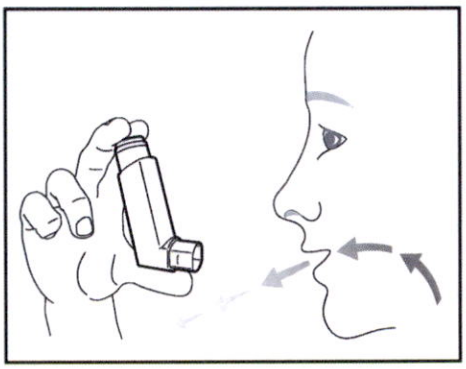


Рисунок 8

Шаг 4: Обхватите мундштук губами и наклоните голову назад, удерживая язык под мундштуком (**см. Рисунок 9**).

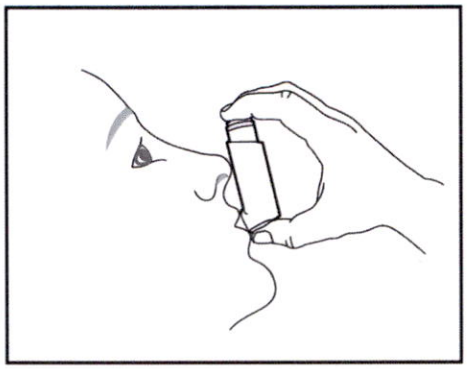


Рисунок 9

Шаг 5: Делая глубокий и медленный вдох, нажмите на центр индикатора доз до тех пор, пока баллон не опустится в распыляющее устройство до упора, и произойдет высвобождение дозы препарата (**см. Рисунок 10**). После этого прекратите нажатие на индикатор доз.

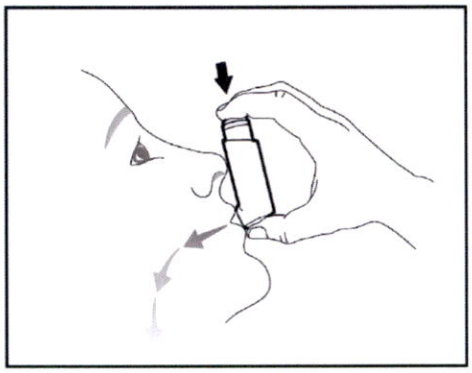


Рисунок 10

Шаг 6: После того, как Вы завершили вдох, уберите мундштук ингалятора из полости рта. Задержите дыхание так долго, чтобы это было комфортно, в течение до 10 секунд (**см. Рисунок 11**).



Рисунок 11

Шаг 7: Сделайте плавный выдох (**см. Рисунок 12**). **Повторите шаги со 2 по 7**, чтобы провести вторую ингаляцию препарата Бевеспи Аэросфера.

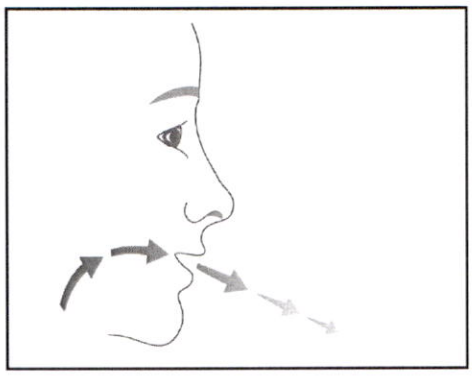


Рисунок 12

Шаг 8: Наденьте защитный колпачок на мундштук сразу после использования (**см. Рисунок 13**).

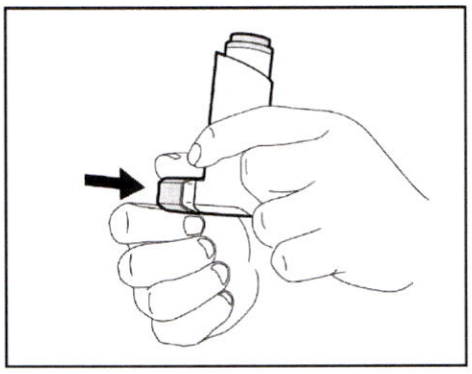


Рисунок 13

Как очищать ингалятор Бевеспи Аэросфера:

Очищайте ингалятор 1 раз в неделю в течение первых 3 недель. Очень важно сохранять Ваш ингалятор чистым, чтобы частицы препарата не накапливались и не заблокировали мундштук распыляющего устройства (**см. Рисунок 14**).

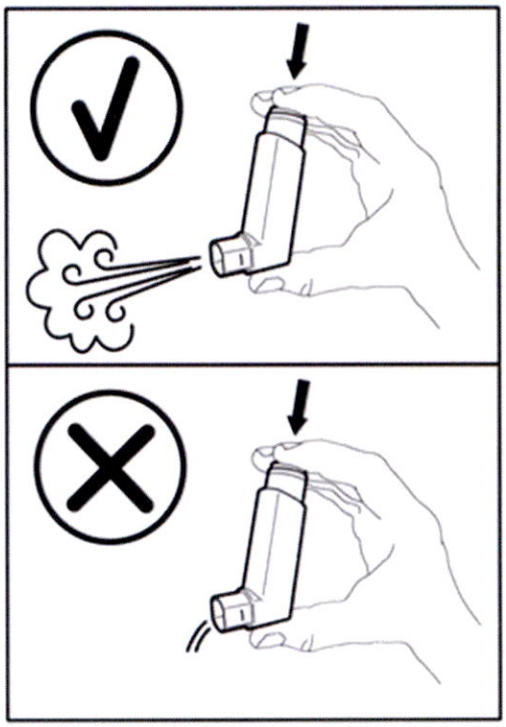


Рисунок 14

Шаг 1: Вытащите баллон из распыляющего устройства (**см. Рисунок 15**). **Не** очищайте баллон и **не** мочите его.

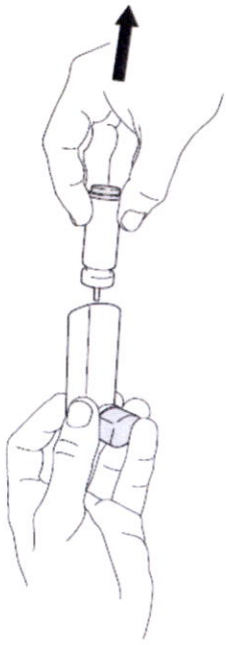


Рисунок 15

Шаг 2: Снимите защитный колпачок с мундштука.

Шаг 3: Держите распыляющее устройство под краном и промывайте теплой водой в течение приблизительно 30 секунд. Переверните распыляющее устройство и промойте его еще раз через мундштук в течение приблизительно 30 секунд (**см. Рисунок 16**).

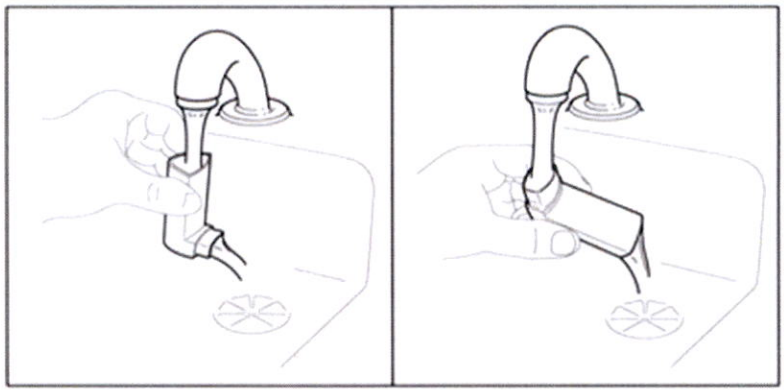


Рисунок 16

Шаг 4: Максимально стряхните воду с распыляющего устройства.

Шаг 5: Осмотрите распыляющее устройство и мундштук, чтобы убедиться, что остатки лекарственного препарата полностью смыты. При наличии скопившихся частиц препарата повторите Шаги с 3 по 5 из раздела «***Как очищать ингалятор Бевеспи Аэросфера***».

Шаг 6: Оставьте распыляющее устройство на ночь для высушивания (**см. Рисунок 17**). **Не** помещайте баллон обратно в распыляющее устройство, пока оно мокрое.

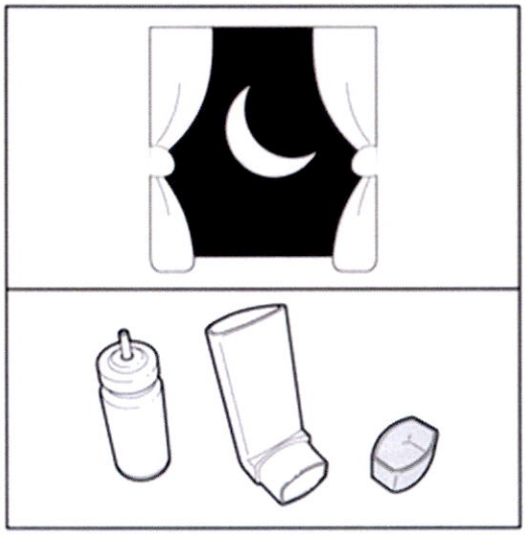


Рисунок 17

Шаг 7: Когда распыляющее устройство высохнет, аккуратно вставьте баллон в распыляющее устройство (**см. Рисунок 18**). Не надавливайте на баллон слишком сильно. Это может привести к высвобождению дозы препарата.

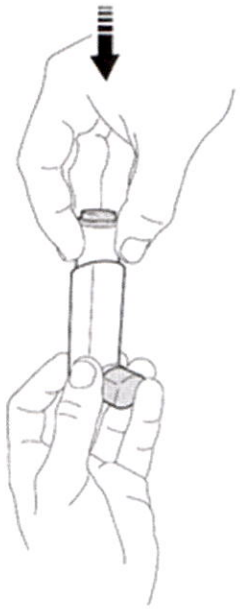


Рисунок 18

Шаг 8: Повторно подготовьте Ваш ингалятор **Бевеспи Аэросфера** к использованию после каждой чистки. Для того чтобы повторно подготовить ингалятор к использованию, хорошо встряхните его и нажмите на центр индикатора доз 2 раза, чтобы сделать 2 высвобождения препарата в воздух в сторону от Вашего лица. Теперь Ваш ингалятор готов к использованию.

Если Вы не использовали ингалятор Бевеспи Аэросфера более 7 дней, или если ингалятор подвергался воздействию низких температур или падал, Вам необходимо повторно подготовить его к использованию.

Для того чтобы повторно подготовить ингалятор к использованию, хорошо встряхните его и нажмите на центр индикатора доз 2 раза, чтобы сделать 2 высвобождения препарата в воздух в сторону от Вашего лица. Теперь Ваш ингалятор готов к использованию.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Профиль безопасности характеризуется наличием эффектов класса антихолинергических средств и β_2-адреномиметиков, обусловленных отдельными веществами, входящими в состав комбинированного препарата. В ходе программы клинической разработки препарата (включала 1588 пациентов, получавших препарат Бевеспи Аэросфера) наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями были головная боль (1,9%), тошнота (1,4%), мышечные спазмы (1,4%) и головокружение (1,3%).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Табличный перечень нежелательных реакций составлен на основании опыта применения препарата Бевеспи Аэросфера в клинических исследованиях и опыта применения его отдельных компонентов.

Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Класс систем органов	**Термин предпочтительного употребления**	**Частота**
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, включая сыпь и зуд	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия[1]	Нечасто
Нарушения психики	Тревожность	Часто
	Возбуждение, беспокойство, бессонница	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль[1], головокружение	Часто
	Тремор[1]	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия, ощущение сердцебиения, нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия)	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту[2], тошнота	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы[1]	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочи[2]	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Боль в груди	Часто

[1] Нежелательная реакция связана с применением формотерола.

[2] Нежелательная реакция связана с применением гликопиррония.

Передозировка

Передозировка препарата Бевеспи Аэросфера может привести к усилению признаков и

симптомов антихолинергического и/или β_2-адренергического действия, наиболее частые из которых включают нечеткость зрения, сухость во рту, тошноту, мышечный спазм, тремор, головную боль, ощущение сердцебиения и систолическую гипертензию.

В случае передозировки следует проводить поддерживающее лечение и, при необходимости, соответствующий мониторинг.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия

Клинические исследования лекарственных взаимодействий препарата Бевеспи Аэросфера не проводились, однако такие взаимодействия на уровне метаболизма считаются маловероятными, исходя из данных исследований *in vitro* (см. раздел «Фармакокинетика»). Поскольку гликопирроний выводится в основном почками, имеется потенциал для развития взаимодействия с лекарственными средствами, влияющими на механизмы почечной экскреции. В условиях *in vitro* гликопирроний является субстратом транспортеров OCT2 и MATE1/2K в почках. При оценке влияния циметидина, модельного ингибитора OCT2 и MATE1, на распределение ингаляционного гликопиррония при их совместном применении наблюдалось ограниченное увеличение общей системной экспозиции (AUC_{0-t}) на 22% и небольшое снижение (на 23%) почечного клиренса.

Фармакодинамические взаимодействия

Другие антимускариновые и симпатомиметические средства

Сопутствующее применение препарата Бевеспи Аэросфера с другими лекарственными препаратами, содержащими антихолинергик и/или β_2-адреномиметик длительного действия, не изучалось и не рекомендуется, поскольку это может привести к усилению известных нежелательных реакций ингаляционного антагониста мускариновых рецепторов или β_2-адреномиметика (см. разделы «Особые указания» и «Передозировка»).

Несмотря на то, что формальных *in vivo* исследований лекарственных взаимодействий с препаратом Бевеспи Аэросфера не проводили, в исследованиях не получено клинических доказательств взаимодействий при совместном применении с другими лекарственными средствами для лечения ХОБЛ, включая β_2-адреномиметики короткого действия, метилксантины и пероральные и ингаляционные глюкокортикостероиды.

Гипокалиемия, вызванная лекарственными средствами

Сопутствующая терапия производными метилксантина, глюкокортикостероидами или калийнесберегающими диуретиками может усиливать возможный гипокалиемический эффект β_2-адреномиметиков, поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении с этими средствами (см. раздел «Особые указания»).

β-адреноблокаторы

β-адреноблокаторы (включая глазные капли) могут ослаблять или ингибировать эффект β_2-адреномиметиков, таких как формотерол. Совместного применения как неселективных, так и селективных β-адреноблокаторов следует избегать при отсутствии веских причин для их применения. При необходимости терапии β-адреноблокаторами (включая глазные капли) предпочтение следует отдавать кардиоселективным β-адреноблокаторам, хотя их также следует применять с осторожностью.

Другие фармакодинамические взаимодействия

Следует с осторожностью применять препарат Бевеспи Аэросфера у пациентов, получающих лекарственные средства, удлиняющие интервал QTc (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Особые указания

Бронхиальная астма

Препарат Бевеспи Аэросфера не должен применяться для лечения бронхиальной астмы.

Парадоксальный бронхоспазм

В клинических исследованиях при применении препарата Бевеспи Аэросфера в рекомендуемой дозе развития парадоксального бронхоспазма не наблюдали. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить применение препарата и рассмотреть возможность альтернативной терапии.

Препарат не предназначен для купирования острых приступов

Препарат Бевеспи Аэросфера не показан для терапии острых эпизодов бронхоспазма, т.е. в качестве неотложной терапии.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

После применения антагонистов мускариновых рецепторов и симпатомиметиков, в т.ч. гликопиррония и формотерола, могут наблюдаться явления со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как нарушение сердечного ритма (например, фибрилляция предсердий и тахикардия). Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями с неудовлетворительным контролем исключались из клинических исследований. У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, тахиаритмия или сердечная недостаточность тяжелой степени, препарат Бевеспи Аэросфера следует применять с осторожностью.

Также необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с тиреотоксикозом и установленным или подозреваемым удлинением интервала QTc (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипокалиемия

β_2-адреномиметики могут вызвать значительную гипокалиемию, которая может повышать предрасположенность к развитию аритмий. Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно носит временный характер и не требует дополнительной терапии. У пациентов с ХОБЛ тяжелой степени гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и сопутствующей терапией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипергликемия

Ингаляции высоких доз β_2-адреномиметиков могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови.

Антихолинергическая активность

Вследствие антихолинергической активности препарат Бевеспи Аэросфера следует с осторожностью применять у пациентов с симптоматической гиперплазией предстательной железы, задержкой мочи или закрытоугольной глаукомой (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»).

Нарушение функции почек

Поскольку гликопирроний выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, препарат Бевеспи Аэросфера следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени препарат Бевеспи Аэросфера следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы «С осторожностью» и «Фармакокинетика»). Следует проводить наблюдение за такими пациентами на предмет развития нежелательных реакций.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Бевеспи Аэросфера не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако при управлении транспортными средствами и работе с механизмами необходимо учитывать, что при применении препарата часто отмечаются головокружение и тошнота.

Форма выпуска

Аэрозоль для ингаляций дозированный, 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза.

По 10,7 г (120 доз) в ингалятор. По 1 ингалятору в пакет из ламинированной алюминиевой фольги, содержащий десикант. По 1 пакету с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

После первого вскрытия пакета – 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

АстраЗенека Дюнкерк Продакшн

224 Авеню де ла Дордонь, 59640 Дюнкерк, Франция

AstraZeneca Dunkerque Production

224 Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, France

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве

и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

© AstraZeneca 2018

Директор отдела регистрации препаратов,
Россия и Евразия



подпись

Раскуражев А.Б.
ФИО