

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild aktivering (levererad mängd, ur munstycket) innehåller 9 mikrogram glykopyrtroniumbromid som är ekvivalent med 7,2 mikrogram glykopyrtronium och 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Det motsvarar en uppmätt dos av glykopyrtroniumbromid på 10,4 mikrogram som är ekvivalent med 8,3 mikrogram glykopyrtronium och 5,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, suspension (inhalationsspray).

Vit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bevespi Aerosphere är indicerat som bronkdilaterande underhållsbehandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är två inhalationer två gånger dagligen (två inhalationer på morgonen och två inhalationer på kvällen).

Patienter bör rådas till att inte ta mer än 2 inhalationer två gånger dagligen.

Om en dos glöms bort bör den tas så snart som möjligt och nästa dos bör tas vid den vanliga tidpunkten. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för den glömda dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2)

Nedsatt njurfunktion

Bevespi Aerosphere kan användas vid den rekommenderade dosen hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller dialyskrävande terminal njursvikt bör läkemedlet endast användas om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Bevespi Aerosphere kan användas vid rekommenderad dos hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga relevanta uppgifter om användning av Bevespi Aerosphere hos patienter

med svårt nedsatt leverfunktion och läkemedlet bör användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Bevespi Aerosphere hos barn och ungdomar (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringsätt

Används för inhalation.

Användarinstruktioner

När tryckbehållaren aktiveras frigörs en puff av suspensionen med hög hastighet. När patienten andas in genom munstycket samtidigt som inhalatorn aktiveras, följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

Obs: Patienter ska instrueras om korrekt inhalationsteknik. Det är viktigt att patienten får instruktioner om att:

- Noggrant läsa igenom bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- Inte använda inhalatorn om torkmedlet inuti foliepåsen har läckt ut ur sin påse.
- Förbereda inhalatorn genom att skaka den och spruta ut fyra puffar i luften (sk. priming) innan den används för första gången, eller spruta ut två puffar i luften när inhalatorn inte använts på sju dagar, om den har utsatts för låga temperaturer eller om den har tappats i golvet.

För att få tillräcklig lungdeponering av de aktiva substanserna ska aktiveringen av läkemedlet koordineras med inandningen.

Patienter som har problem med att koordinera aktiveringen av läkemedlet med inandningen kan använda Bevespi Aerosphere tillsammans med en spacer för att försäkra sig om korrekt administrering av läkemedlet. Det är demonstrerat kompatibilitet med Aerochamber Plus Flow-Vu spacer (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Bevespi Aerosphere ska inte användas för behandling av astma.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm har inte observerats med Bevespi Aerosphere i kliniska studier vid den rekommenderade dosen. Om paradoxal bronkospasm skulle inträffa ska behandlingen med läkemedlet avslutas och andra behandlingsalternativ övervägas.

Ej för akut användning

Bevespi Aerosphere är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm, det vill säga är inte avsett för behandling vid behov.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter, såsom hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer och takykardi, kan ses efter administrering av muskarinreceptorantagonister och sympatomimetika, inklusive glykopyrrolonium eller formoterol. Patienter med kliniskt signifikant okontrollerad kardiovaskulär sjukdom blev exkluderade i de kliniska studierna. Bevespi Aerosphere ska användas med försiktighet hos patienter med allvarliga kardiovaskulära störningar, såsom ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmier eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet ska också iaktas hos patienter med tyreotoxikos eller känd förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.5).

Hypokalemi

β_2 -adrenerga agonister kan ge signifikant hypokalemi, vilket kan öka känsligheten för hjärtarytmier. Minskningen i serumkalium är vanligtvis övergående, vilket inte kräver tillskott. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemin förstärkas av hypoxi och samtidig behandling (se avsnitt 4.5).

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser β_2 -adrenerga agonister kan ge ökning i plasmaglukos.

Antikolinerg aktivitet

På grund av dess antikolinerga aktivitet ska Bevespi Aerosphere användas med försiktighet hos patienter med symtomatisk prostatahyperplasi, urinretention eller med trångvinkelglaukom (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom glykopyrrolonium övervägande utsöndras via njurarna ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), inklusive de med dialyskrävande terminal njursvikt, endast behandlas med Bevespi Aerosphere om den förväntade nyttan överväger den möjliga risken (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska Bevespi Aerosphere endast användas om den förväntade nyttan överväger den möjliga risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska kontrolleras för potentiella biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har inte gjorts med Bevespi Aerosphere. Potentialen för metaboliska interaktioner anses dock vara låg baserat på *in vitro* studier (se avsnitt 5.2).

Eftersom glykopyrrolonium huvudsakligen elimineras via njurarna kan läkemedelsinteraktioner potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer. *In vitro* glykopyrrolonium är substrat för transportproteinerna OCT2 och MATE1/2K i njurarna. Effekten av cimetidin, en prob hämmare av OCT2 och MATE1, på inhalerat glykopyrrolonium ledde till en begränsad ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{0-t}) med 22 % och en liten minskning av njurclearance med 23 % på grund av samtidig administrering av cimetidin.

Farmakodynamiska interaktioner

Andra antimuskariner och sympatomimetika

Samtidig användning av Bevespi Aerosphere med andra antikolinerga läkemedel och/eller läkemedel som innehåller långverkande β_2 -adrenerga agonister, har inte studerats och rekommenderas inte eftersom det kan förstärka kända biverkningar av inhalede muskarin-antagonister eller β_2 -adrenerga agonister (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.9).

Trots att inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har gjorts *in vivo* med Bevespi Aerosphere, har studier gjorts där inga kliniska tecken på interaktioner vid samtidig användning av andra KOL-läkemedel har kunnat ses, inklusive kortverkande β_2 -adrenerga bronkodilatorer, metylxantiner och orala och inhalede steroider.

Läkemedelsinducerad hypokalemi

Samtidig användning av metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka den möjliga, initiala hypokalemiska effekten av β_2 -adrenerga agonister. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).

β -adrenerga blockerare

β -adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) kan försvaga eller motverka effekten av β_2 -adrenerga agonister, såsom formoterol. Samtidig användning av antingen icke-selektiva eller selektiva β -adrenerga blockerare bör undvikas om det inte finns tvingande skäl till användning. Om β -adrenerga blockerare krävs (inklusive ögondroppar) ska kardioselektiva β -adrenerga blockerare väljas i första hand och även de ska administreras med försiktighet.

Andra farmakodynamiska interaktioner

Bevespi Aerosphere ska administreras med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data på användning av Bevespi Aerosphere hos gravida kvinnor.

I enkeldosstudier på människa såg man att mycket små mängder glykopyrronium passerade placentabarriären. I studier på djur har man sett att formoterol och glykopyrronium var och en för sig har orsakat biverkningar vid mycket höga doser/systemiska exponeringsnivåer vid reproduktionsstudier (se avsnitt 5.3).

Bevespi Aerosphere bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger de möjliga riskerna.

Amning

Det är okänt om glykopyrronium eller formoterol utsöndras i bröstmjolk. Glykopyrronium och formoterol har visats passera över i mjölken hos digivande råttor.

Administrering av Bevespi Aerosphere till ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än den eventuella risken för barnet (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Studier på råttor har visat negativa effekter på fertiliteten, endast vid dosnivåer högre än den maximala humana exponeringen för formoterol (se avsnitt 5.3). Glykopyrronium orsakade inga negativa effekter på fertilitet hos råttor. Det är osannolikt att Bevespi Aerosphere som ges med rekommenderad dos skulle påverka fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bevespi Aerosphere har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och illamående är dock vanligt förekommande biverkningar och bör beaktas vid körning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen kännetecknas av antikolinerga och β_2 -adrenerga klasseffekter relaterade till de enskilda komponenterna i kombinationen. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i det kliniska utvecklingsprogrammet (som omfattade 1 588 patienter som fick Bevespi Aerosphere) var huvudvärk (1,9 %), illamående (1,4 %), muskelspasmer (1,4 %) och yrsel (1,3 %).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna som anges i tabellen baseras på upptäckter som gjorts i kliniska studier med Bevespi Aerosphere och erfarenhet av de enskilda komponenterna och relaterade produkter.

Frekvensen av biverkningarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar sorterade efter frekvens och organsystem

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive utslag och klåda	Mindre vanliga
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperglykemi ¹	Mindre vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	Oro	Vanliga
	Agitation	Mindre vanliga
	Rastlöshet Insomni	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk ¹ Yrsel	Vanliga
	Tremor ¹	Mindre vanliga
<i>Hjärtat</i>	Takykardi Palpitationer Hjärtarytmier (förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystoli)	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	Muntorrhet ² Illamående	Vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Muskelspasmer ¹	Vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Urinretention ²	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Bröstmärta	Vanliga

¹ biverkningen är relaterad till formoterol

² biverkningen är relaterad till glykopyrronium

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

En överdos av Bevespi Aerosphere kan leda till överdrivna antikolinerga och/eller β_2 -adrenerga tecken och symtom. De vanligaste är dimsyn, torr mun, illamående, muskelspasmer, tremor, huvudvärk, palpitationer och systolisk hypertoni.

Om överdosering inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar: adrenergika i kombination med antikolinergika, ATC-kod: R03AL07.

Verkningsmekanism

Bevespi Aerosphere innehåller två bronkodilatorer: glykopyrronium som är en långverkande muskarinantagonist (även kallad antikolinergika) och formoterol som är en långverkande β_2 -adrenerg agonist med snabbt insättande effekt.

Glykopyrronium har liknande affinitet till muskarinreceptorerna av subtyperna M1 till M5. Dess farmakologiska effekt i luftvägarna utgörs av hämning av M3-receptorn vid den glatta muskulaturen, vilket leder till bronkodilation. Formoterol verkar direkt avslappande på den glatta muskulaturen i luftvägarna som en följd av ökningen av cykliskt AMP genom aktivering av adenylatcyklas. Kombinationen av dessa substanser med olika verkningsmekanismer resulterar i en additiv effekt jämfört med användning av endera komponenten ensam.

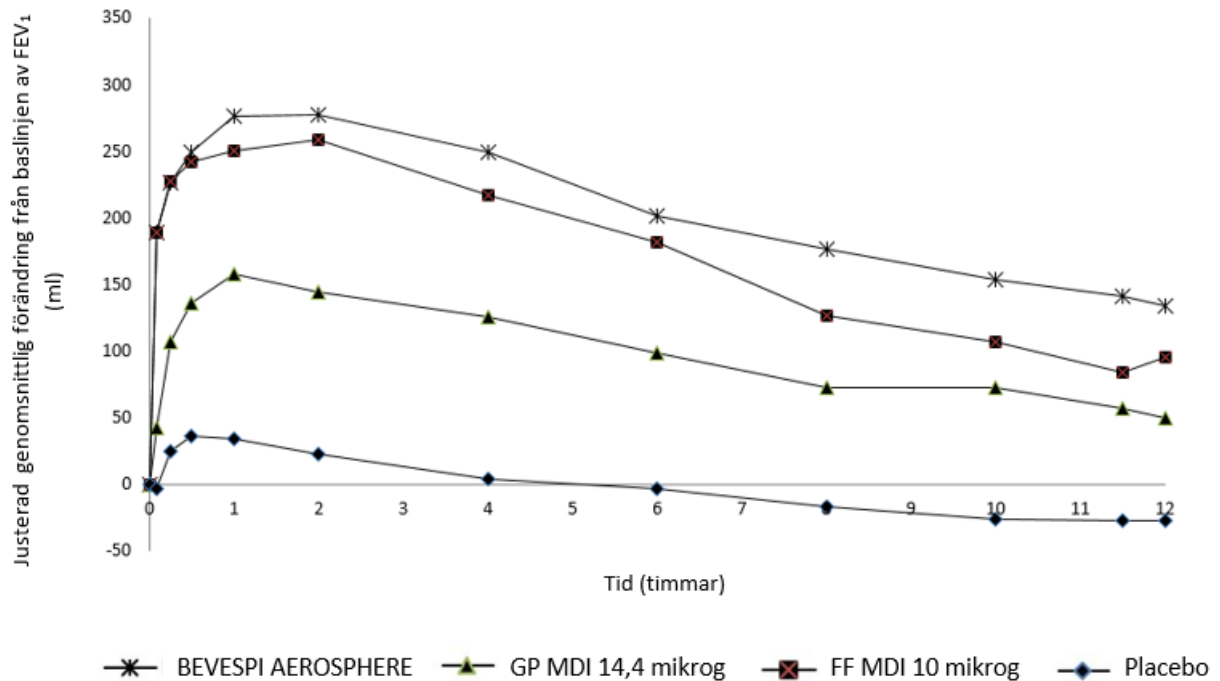
På grund av den differentiella densiteten av muskarinreceptorer och β_2 -adrenoceptorer i de centrala och perifera luftvägarna i lungorna, ger muskarinantagonister effektivare avslappning av de centrala luftvägarna och β_2 -adrenerga agonister ger effektivare avslappning av de perifera luftvägarna. Relaxationen av både de centrala och perifera luftvägarna med kombinationsbehandling kan bidra till dess positiva effekt på lungfunktionen.

Farmakodynamisk effekt

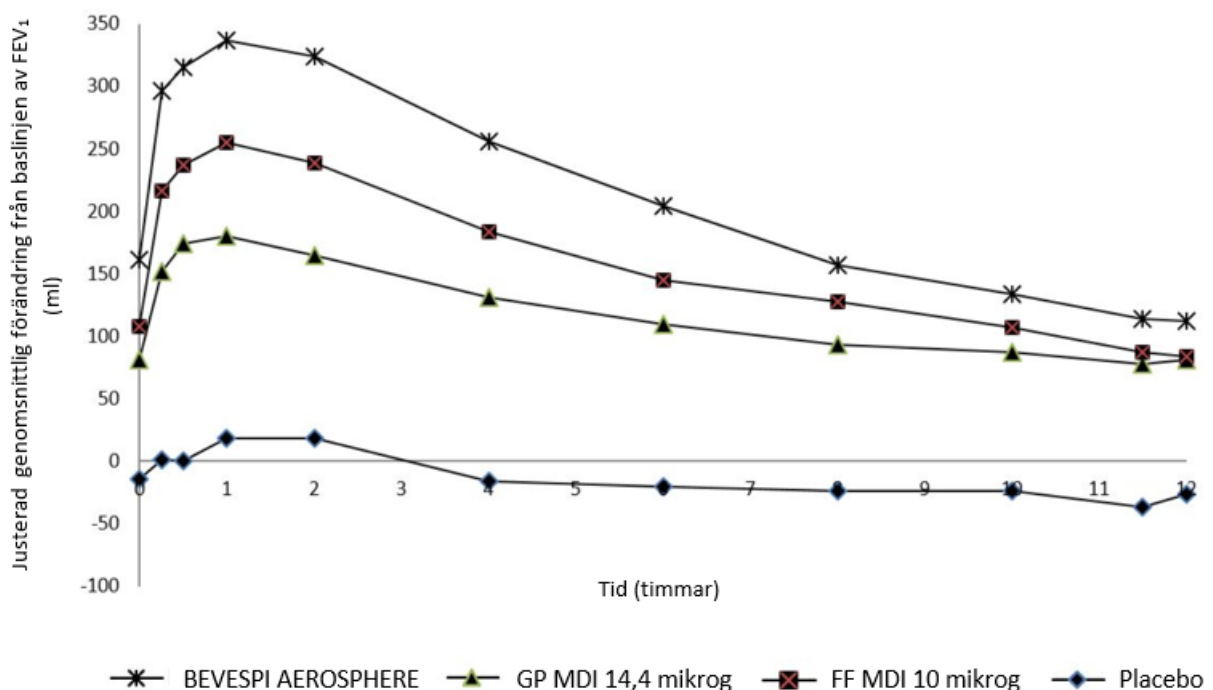
I tre stycken 24 veckors fas III-studier (PINNACLE 1, PINNACLE 2 och PINNACLE 4) visade Bevespi Aerosphere förbättringar av lungfunktionen jämfört med placebo (mätt som forcerad expiratorisk volym på 1 sekund [FEV₁], före doseringen på morgonen, dalvärdet), med en påvisat snabbt insättande effekt vid 5 minuter efter administrering av den första dosen på dag 1 (förbättring jämfört med placebo med 187 ml, 186 ml och 179 ml i PINNACLE 1, PINNACLE 2 respektive PINNACLE 4 [p < 0,001]). Den genomsnittliga bronkodilaterande effekten som härleddes från seriella FEV₁-mätningar vid dag 1 och vecka 12 från PINNACLE 1 visas i figur 1. Resultaten i PINNACLE 2 var liknande de som observerades i PINNACLE 1.

Figur 1- Genomsnittlig förändring från baslinjen av FEV₁ över tid på dag 1 och vid vecka 12

Dag 1



Vecka 12



Kardiologisk elektrofysiologi

En placebo- och aktivt-kontrollerad (moxifloxacin) grundlig QT-studie hos 69 friska individer visade ingen kliniskt relevant effekt på QT-intervallet med ett tröskelvärde på 10 ms. De största, genomsnittliga (90 % övre konfidensintervall) skillnaderna från placebo i baselinje- och individuellt korrigerad QT var 3,1 (4,7) ms för Bevespi Aerosphere (14,4 /10 mikrogram) och 7,6 (9,2) ms för

glykopyrrolonium/formoterol med åtta gånger den rekommenderade dosen glykopyrrolonium och fyra gånger den rekommenderade dosen av formoterol.

Klinisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Bevespi Aerosphere inkluderade tre 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella grupp-pivotala fas III-studier på 5 433 patienter med moderat till mycket svår KOL (PINNACLE 1, PINNACLE 2 och PINNACLE 4).

Effekter på lungfunktion

I studierna PINNACLE 1, PINNACLE 2 och PINNACLE 4 förbättrade Bevespi Aerosphere lägsta (dalvärdet) FEV₁ under 24 veckor, jämfört med placebo, glykopyrrolonium och formoterol (p < 0,0001) [se tabell 2]. Ingen effektminskning skedde av bronkodilatorns effekt över tid. Bevespi Aerosphere visade också förbättringar i toppvärdet på FEV₁ inom 2 timmar efter dosering under 24 veckor jämfört med placebo, glykopyrrolonium och formoterol (p < 0,0001) (se tabell 2).

Förbättringarna i dalvärdet för FEV₁ var oberoende av ålder, kön, grad av luftflödesbegränsning, baslinjesymtom, rökning-status eller användning av inhaleda kortikosteroider.

Symtomatiska resultat

Andfåddhet:

I PINNACLE 1 och PINNACLE 2 gav Bevespi Aerosphere förbättringar av andfåddhet, vilket visades av Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index (SAC TDI) fokaloäng under 24 veckor jämfört med placebo och glykopyrrolonium (se tabell 2). Förbättringar jämfört med formoterol observerades i PINNACLE 2 (se tabell 2). I PINNACLE 4 gav Bevespi Aerosphere förbättringar av andfåddhet, vilket visades av TDI-fokaloäng under 24 veckor jämfört med placebo och glykopyrrolonium (se tabell 2).

Hälsorelaterad livskvalitet:

I PINNACLE 1, PINNACLE 2 och PINNACLE 4 gav Bevespi Aerosphere en förbättring av den sjukdomsspecifika, hälsorelaterade livskvaliteten, indikerat som en minskning av St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalpoäng under 24 veckor jämfört med placebo och glykopyrrolonium (se tabell 2). Förbättringar sågs jämfört med formoterol i PINNACLE 1 och PINNACLE 2.

Tabell 2 Lungfunktion, symtomatisk och hälsorelaterad livskvalitet utfall under 24 veckor

Behandlings-jämförelser med Bevespi Aerosphere	Behandlingsskillnader (95 % konfidensintervall, p-värde)				
	Lägsta FEV ₁ (ml) ^a	Högsta FEV ₁ (ml)	SAC-TDI/TDI fokaloäng ^b	SRGQ totalpoäng	Behovsmedicinering med Ventolin (inhalationer/dag) ^c
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N = 526) jämfört med 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) jämfört med glykopyrrolonium (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	64	81	0.16	-0,75	-0,01

Behandlings-jämförelser med Bevespi Aerosphere	Behandlingskillnader (95 % konfidensintervall, p-värde)				
	Lägsta FEV ₁ (ml) ^a	Högsta FEV ₁ (ml)	SAC-TDI/TDI fokalpoäng ^b	SRGQ totalpoäng	Behovsmedicinering med Ventolin (inhalationer/dag) ^c
(N = 526) jämfört med formoterolfumarat (N = 449)	(44, 84) p < 0,0001	(59, 104) p < 0,0001 [#]	(-0,03, 0,36) p = 0,1060	(-2,08, 0,57) p = 0,2640	(-0,27, 0,26) p = 0,9683
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (N = 510) jämfört med 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) jämfört med glykopyrronium (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) jämfört med 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) jämfört med 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) jämfört med glykopyrronium (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) jämfört med 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 nummer i Intent to Treat population

^a primär endpoint i alla studier

^b PINNACLE 1 och PINNACLE 2 använde SAC-TDI. PINNACLE 4 använde TDI. SAC-TDI var primär endpoint endast i PINNACLE 1 och PINNACLE 2

^c Från behovsmediceringspopulationen med Ventolin i PINNACLE 4

[#] En hierarkiskt statistisk testprocedur användes i denna studie och denna jämförelse var under en jämförelse som inte gav någon statistisk signifikans. Därför kan statistisk signifikans för denna jämförelse inte utläsas.

KOL-exacerbationer:

De enskilda studierna var inte specifikt utformade för att utvärdera effekten av behandling vid KOL-exacerbationer, och patienter avlägsnades från studierna om en allvarlig exacerbation eller mer än 2 måttliga exacerbationer uppstod.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Bevespi Aerosphere för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter inhalation av kombinerad glykopyrronium och formoterol var farmakokinetiken för varje enskild komponent liknande det som observerades för varje enskild komponent när de administrerades separat. För farmakokinetiska ändamål kan varje komponent därför betraktas separat.

Effekt av en spacer

Användning av Bevespi Aerosphere med Aerochamber Plus Flow-Vu Spacer hos KOL-patienter ökade den totala systemiska exponeringen för glykopyrronium (mätt med AUC₀₋₁₂) med 16 %, medan exponeringen för formoterol var oförändrad.

Absorption

Efter inhaled administrering av Bevespi Aerosphere hos personer med KOL uppnåddes C_{max} för glykopyrronium vid ungefär 5 minuter och C_{max} för formoterol inom 20 till 60 minuter. Steady state uppnås inom 2-3 dagar efter upprepad dosering av Bevespi Aerosphere, och exponeringsgraden är ungefär 2,3 respektive 1,5 gånger högre än efter den första dosen av glykopyrronium respektive formoterol.

En lungdepositionsstudie med Bevespi Aerosphere på friska frivilliga personer visade i genomsnitt 38 % deposition i lungan av den nominella dosen. Både central och perifer deposition observerades.

Distribution

Glykopyrronium

Den uppskattade glykopyrronium V_c/F (volymen av den centrala delen) och V_{p1}/F (volymen av den perifera delen) är 741 l respektive 2990 l, i en farmakokinetisk populationsanalys. I koncentrationsområdet 2-500 nmol/liter varierade plasmaproteinbindningen av glykopyrronium mellan 43 % och 54 %.

Formoterol

Den uppskattade formoterol V_c/F (volymen av den centrala delen) och V_{p1}/F (volymen av den perifera delen) är 1030 l respektive 647 l i en farmakokinetisk populationsanalys. I koncentrationsområdet 10-500 nmol/l varierade plasmaproteinbindningen av formoterol mellan 46 % och 58 %.

Metabolism

Glykopyrronium

Baserat på litteratur och en *in vitro* human hepatocytstudie, spelar metabolismen en mindre roll vid den totala elimineringen av glykopyrronium. CYP2D6 visade sig vara det dominerande enzymet som är inblandat i glykopyrroniums metabolism.

In vitro-studier visar att glykopyrronium inte hämmar någon subtyp av cytokrom P450 och att det inte finns någon induktion av CYP1A2, 2B6 eller 3A4.

Formoterol

Den huvudsakliga metabolismen av formoterol sker genom direkt glukuronidering och genom O-demetylering följt av konjugation till inaktiva metaboliter. Sekundära metaboliska vägar innefattar deformylering och sulfatkonjugering. CYP2D6 och CYP2C har identifierats som primärt ansvariga för O-demetylering.

In vitro-studier indikerar att formoterol inte hämmar CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter intravenös administrering av en 0,2 mg dos av radioaktivt märkt glykopyrronium, återfanns 85 % av dosen i urin efter 48 timmar och en del radioaktivitet kunde även hittas i gallan. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av glykopyrronium efter oral inhalation bestämdes genom en farmakokinetisk populationsanalys till 15 timmar.

Utsöndringen av formoterol studerades hos sex friska försökspersoner efter oral eller intravenös, samtidig administrering av radioaktivt märkt formoterol. I studien utsöndrades 62 % av den radioaktivt märkta formoterolen i urinen, medan 24 % utsöndrades i avföringen. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av formoterol efter oral inhalation bestämdes genom en farmakokinetisk populationsanalys till 13 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Linjär farmakokinetik observerades för glykopyrronium (dosintervall: 14,4 till 115,2 mikrog) och formoterol (dosintervall: 2,4 till 19,2 mikrog) efter oral inhalering.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

Baserat på tillgängliga data är dosjustering av Bevespi Aerosphere inte nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Studier som utvärderar effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för glykopyrronium och formoterol har inte utförts. Effekten av nedsatt njurfunktion vid exponeringen för glykopyrronium och formoterol i upp till 12 veckor undersöktes i en farmakokinetisk populationsanalys. Estimerad glomerulär filtreringshastighet (eGFR) varierade från 30-196 ml/min, vilket motsvarar intervallet måttligt till ingen nedsatt njurfunktion. Den systemiska exponeringen (AUC_{0-12}) hos KOL-patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (eGFR på 30-45 ml/min) är cirka 30 % högre för glykopyrronium än för KOL-patienter med normal njurfunktion (eGFR på > 90 ml/min). KOL-patienter som både har låg kroppsvikt och måttligt till svårt nedsatt njurfunktion kan ha en ungefärlig fördubbling av systemisk exponering för glykopyrronium. Man kunde inte se att njurfunktionen påverkade exponeringen för formoterol.

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts med Bevespi Aerosphere hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dock kan en ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom formoterol huvudsakligen elimineras via levermetabolism. Glykopyrronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom njurarna och nedsatt leverfunktion förväntas därför inte leda till en systemisk exponering som inte är säker.

Andra speciella populationer

En farmakokinetisk populationsanalys med glykopyrronium gjordes utifrån data som samlats in från

totalt 311 personer med KOL. Farmakokinetiken för glykopyrronium kunde bäst beskrivas med en tvådelad dispositionsmodell med första ordningens absorption och linjär eliminering. Typiskt clearance (CL/F) för glykopyrronium var 124 l/h.

En farmakokinetisk populationsanalys med formoterol gjordes utifrån data som samlats in från totalt 437 personer med KOL. Farmakokinetiken för formoterol kunde bäst beskrivas som en tvådelad dispositionsmodell med första ordningens hastighetskonstant för absorption och linjär eliminering. Typiskt clearance (CL/F) för formoterol var 99 l/h.

De farmakokinetiska parametrarna för glykopyrronium och formoterol visar att dosjusteringar inte är nödvändiga om man ser till ålder, kön och vikt.

Det fanns inga större skillnader i total systemisk exponering (AUC) för båda substanserna mellan friska japanska och västerländska patienter. Otillräckliga farmakokinetiska data finns tillgängliga för att jämföra exponering med avseende på andra etniciteter eller biologisk härkomst.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier på hund var den toxicitet som observerades för kombinationen glykopyrronium och formoterol förknippade med farmakologiska effekter av formoterol, effekterna sågs huvudsakligen på hjärt-kärlsystemet och bestod av hyperemi, takykardi, arytmier och myokardiella lesioner. Dessa är kända farmakologiska manifestationer som ses efter administrering av höga doser av β -adrenoceptoragonister. Inga signifikanta effekter relaterade till glykopyrronium sågs.

Djurreproduktionsstudier med formoterol har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemisk exponering och implantatförluster, samt minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt, vid betydligt högre systemiska exponeringar än de som uppnåddes under klinisk användning. Dessa djurförsök har dock liten relevans för människor. En liten ökning av incidensen av livmoderleiomyom har observerats hos råttor och möss som behandlats med formoterol; en effekt som anses vara en klasseffekt hos gnagare efter långvarig exponering för höga doser av β_2 -adrenoreceptoragonister.

Djurreproduktionsstudier med glykopyrronium har visat reducerad fostervikt hos råttor och kaniner samt låg viktökning hos råttornas avkommor innan avslutad diperiod vid systemiska exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Inga tecken på en cancerframkallande effekt observerades i 2-åriga studier på råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin
Kalciumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader
Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Utsätt inte behållaren för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn är en tryckbehållare i aluminium med doseringsmätare och dosindikator, försedd med en vit adapter i plast och ett munstycke med orange skyddskåpa. Varje inhalator förpackas separat i en folielaminatpåse som innehåller en påse med torkmedel och är förpackad i en kartong.

Kartong innehållande en inhalator med 120 doser.

Multipack innehållande tre inhalatorer med vardera 120 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Tryckbehållaren får inte vara trasig, punkterad eller bränd, även om den verkar tom.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 december 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Frankrike

eller

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – EN INHALATOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En aktivering innehåller glykopyrroniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glykopyrronium och 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, suspension.

120 doser (1 inhalator)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Skaka ordentligt före användning.

För inhalation

Öppna här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Utsätt inte behållaren för temperaturer över 50 °C.
Punktera inte tryckbehållaren.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1339/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

bevespi aerosphere

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG, MULTIPACK – UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glykopyrtronium/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En aktivering innehåller glykopyrtroniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glykopyrtronium och 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, suspension.

120 doser (1 inhalator). Del av ett multipack, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Skaka ordentligt före användning.

För inhalation

Öppna här

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Utsätt inte behållaren för temperaturer över 50 °C.
Punktera inte tryckbehållaren.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1339/002 360 doser (tre förpackningar med 120 doser vardera)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

bevespi aerosphere

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG, MULTIPACK – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En aktivering innehåller glykopyrroniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glykopyrronium och 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, suspension.

Multipack: 360 doser (tre förpackningar med 120 doser vardera)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Skaka ordentligt före användning.

För inhalation

Öppna här

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Utsätt inte behållaren för temperaturer över 50 °C.
Punktera inte tryckbehållaren.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1339/002 360 doser (tre förpackningar med 120 doser vardera)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

bevespi aerosphere

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

FOLIEPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För inhalation
Läs bipacksedeln före användning.
Skaka ordentligt före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INHALATOR, ETIKETT (ADAPTER)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrog/5 mikrog inhalationsspray
glykopyrrolonium/formoterolfumaratdihydrat
För inhalation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

120 doser

6. ÖVRIGT

AstraZeneca AB

Datum då påsen öppnades: _____

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INHALATOR, ETIKETT (TRYCKBEHÅLLARE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrog/5 mikrog inhalationsspray
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat
För inhalation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

120 doser

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension glykopyrtronium/formoterolfumaratdihydrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Bevespi Aerosphere är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bevespi Aerosphere
3. Hur du använder Bevespi Aerosphere
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bevespi Aerosphere ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Bruksanvisning

1. Vad Bevespi Aerosphere är och vad det används för

Bevespi Aerosphere innehåller två aktiva substanser som kallas glykopyrtronium och formoterolfumaratdihydrat. Dessa tillhör en grupp läkemedel som kallas långverkande bronkodilatorer.

Bevespi Aerosphere används för att göra det lättare att andas för vuxna som har en lungsjukdom som kallas för KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom). KOL är en långvarig sjukdom i lungornas luftvägar, vilken ofta orsakas av rökning. Om man har KOL blir musklerna i luftrören spända vilket gör det svårt att andas.

Detta läkemedel hindrar musklerna i luftrören från att bli spända, vilket gör det lättare för luft att komma in och ut ur lungorna.

Bevespi Aerosphere levererar de aktiva ingredienserna direkt till lungornas luftvägar när du andas in. Detta kommer att bidra till att minska effekterna av KOL i din vardag.

2. Vad du behöver veta innan du använder Bevespi Aerosphere

Använd inte Bevespi Aerosphere

- om du är allergisk mot glykopyrtronium, formoterolfumaratdihydrat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Bevespi Aerosphere.

Varningar och försiktighet

Bevespi Aerosphere används regelbundet som en långvarig behandling av KOL. Använd inte detta läkemedel för att behandla plötsliga attacker av andnöd eller väsande/pipande andning.

Plötsliga andningssvårigheter

Om du får tryck över bröstet, hosta, väsande andning eller andnöd omedelbart efter att du har använt Bevespi Aerosphere:

Sluta använda detta läkemedel och sök omedelbart vård eftersom detta kan vara ett allvarligt tillstånd som kallas paradoxal bronkospasm.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Bevespi Aerosphere om

- du har astma. Använd inte detta läkemedel för att behandla astma
- du har hjärtproblem
- du har diabetes
- du har låga kaliumnivåer i blodet
- du har sköldkörtelproblem (kallas ”tyrotoxikos”)
- du har ett ögonproblem som kallas för trångvinkelglaukom
- du har prostataproblem eller svårigheter att kissa
- du har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Berätta alltid för din läkare om övriga hälsoproblem.

Barn och ungdomar

Bevespi Aerosphere ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Bevespi Aerosphere

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur detta läkemedel fungerar eller göra det mer sannolikt att du drabbas av biverkningar. Dessa läkemedel inkluderar:

- läkemedel som fungerar på samma sätt som Bevespi Aerosphere, till exempel läkemedel som innehåller aktiva substanser såsom tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium, salmeterol, vilanterol, olodaterol eller indakaterol. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Det rekommenderas inte att använda Bevespi Aerosphere tillsammans med dessa läkemedel.
- läkemedel som kan minska kalium i blodet. Dessa läkemedel inkluderar:
 - kortison som man sväljer (såsom prednisolon),
 - vätskedrivande läkemedel (såsom furosemid eller hydroklortiazid) som används för högt blodtryck,
 - vissa läkemedel som används för att behandla andningsbesvär, så kallade metylxantiner (såsom teofyllin).
- läkemedel som kallas för beta-blockerare som kan användas för att behandla högt blodtryck eller andra hjärtproblem (såsom atenolol eller propranolol) eller för att behandla glaukom (såsom timolol)
- läkemedel som kan orsaka så kallad QT-förlängning (en förändring i hjärtats elektriska aktivitet). Dessa inkluderar läkemedel för behandling av:
 - depression (såsom monoaminoxidashämmare eller tricykliska antidepressiva)
 - bakteriella infektioner (såsom erytromycin, klaritromycin, telitromycin)
 - allergiska reaktioner (antihistaminer)

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Bevespi Aerosphere.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Bevespi Aerosphere.

Använd inte Bevespi Aerosphere om du är gravid såvida inte din läkare har sagt att du kan göra det.

Använd inte Bevespi Aerosphere om du ammar såvida inte din läkare har sagt att du kan göra det.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att detta läkemedel kommer att påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Yrsel och illamående är dock vanliga biverkningar som kan förekomma. Om detta uppstår ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du använder Bevespi Aerosphere

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska använda

Rekommenderad dos är två puffar två gånger dagligen.

Det är viktigt att du använder Bevespi Aerosphere varje dag, även om du just då inte har några symtom på KOL.

Hur du använder Bevespi Aerosphere

Bevespi Aerosphere är avsedd för inhalation.

Läs bruksanvisningen i slutet av denna bipacksedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur du använder Bevespi Aerosphere.

Användning av Bevespi Aerosphere med en andningsbehållare

Om du har problem med att andas in och trycka på inhalatorn samtidigt ska du prata med din läkare eller apotekspersonal. Det är möjligt att du kan använda en ”andningsbehållare” tillsammans med din inhalator.

Om du använt för stor mängd av Bevespi Aerosphere

Om du har använt mer Bevespi Aerosphere än vad du borde, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva läkarvård. Du kan känna att hjärtat slår snabbare än normalt, känna dig darrig, få synrubbingar, bli torr i munnen, få huvudvärk eller känna dig illamående.

Om du har glömt att använda Bevespi Aerosphere

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta den så snart du kommer ihåg. Om det däremot snart är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den bortglömda dosen. Ta inte mer än två puffar två gånger dagligen.

Om du slutar att använda Bevespi Aerosphere

Detta läkemedel är för långtidsbruk. Det kommer bara att ha verkan under tiden som du använder det. Sluta inte att ta detta läkemedel om inte din läkare säger åt dig att göra det, även om du känner dig bättre, eftersom dina symtom kan komma att bli värre. Om du vill sluta med behandlingen ska du först prata med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta att använda Bevespi Aerosphere och kontakta omedelbart läkare om du upplever något av följande symtom:

Ovanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- svullnad i ansiktet, i synnerhet runt munnen (svullnad av tungan eller halsen, vilket kan göra det svårt att svälja)

- utslag eller nässelfeber i kombination med andningssvårigheter
- plötslig svimningskänsla.

Dessa symtom kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion.

Andra möjliga biverkningar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- huvudvärk
- muntorrhet
- illamående
- smärtsam och frekvent urinering (kan vara tecken på urinvägsinfektion)
- muskelkramper
- smärta i bröstet
- oro
- yrsel

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- skakningar eller darrningar
- högt blodsocker
- upprördhet (agitation)
- rastlöshet
- sömnsvårigheter
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svårigheter att kissa (urinretention).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bevespi Aerosphere ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, påsen eller tryckbehållaren efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

När påsen öppnats kan inhalatorn användas i upp till 3 månader. Skriv upp det datum påsen öppnades på anvisad plats på inhalatoretiketten.

Förvaras vid högst 30 °C.

Varning: Du får inte förstöra, punktera eller bränna tryckbehållaren, även om den verkar tom. Utsätt inte behållaren för temperaturer över 50 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är glykopyrronium och formoterolfumaratdihydrat.

Varje enskild puff ger en tillförd dos på 9 mikrogram glykopyrtroniumbromid (motsvarar 7,2 mikrogram glykopyrtronium) och 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Övriga ingredienser är norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bevespi Aerosphere är en inhalationsspray, suspension.

Bevespi Aerosphere består av en tryckbehållare med dosindikator, försedd med en vit adapter i plast och ett munstycke (se figur 1 i bruksanvisningen i slutet av denna bipacksedel). Munstycket har en orange skyddskåpa. Bevespi Aerosphere kommer i en foliepåse som innehåller torkmedel och är förpackad i en kartong.

De aktiva ingredienserna finns i en suspension inuti tryckbehållaren.

Bevespi Aerosphere tillhandahålls i förpackningar innehållande en inhalator med 120 puffar och i multipack innehållande tre inhalatorer med vardera 120 puffar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare:

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Frankrike

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

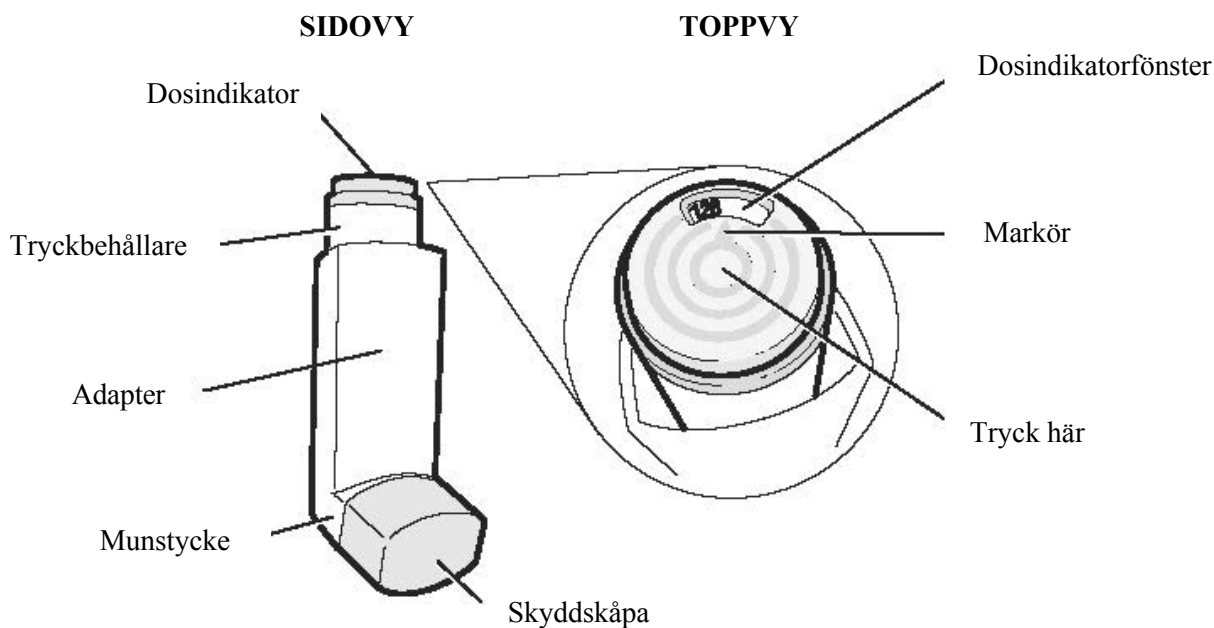
Läs igenom denna bruksanvisning och bipacksedeln innan du börjar använda Bevespi Aerosphere och varje gång du får en ny inhalator. Det kan finnas ny information. Denna bruksanvisning ska användas vid sidan av diskussionen med din läkare angående ditt hälsotillstånd och behandling.

Viktig information:

- **Endast för inhalation.**
- Använd Bevespi Aerosphere exakt som din läkare har sagt åt dig att göra.
- Prata med läkare eller apotekspersonal om du har frågor angående användningen av din inhalator.

Bevespi Aerosphere inhalatorns olika delar (se figur 1):

- Bevespi Aerosphere inhalator kommer i en tryckbehållare med en dosindikator som är placerad i en adapter.
- **Använd inte** Bevespi Aerosphere adapter tillsammans med något annat läkemedel.
- **Använd inte** Bevespi Aerosphere tryckbehållare tillsammans med en adapter som kommer från en annan inhalator.



Figur 1

- Bevespi Aerosphere har en dosindikator på ovansidan av tryckbehållaren (se figur 1). Dosindikatorn har ett fönster som visar hur många puffar av läkemedlet som återstår. En puff läkemedel frigörs varje gång du trycker på mitten av dosindikatorn.

Innan du använder Bevespi Aerophere för första gången

Innan du använder Bevespi Aerosphere för första gången måste du se till att pilen på dosindikatorn pekar åt höger om inhalationsmarkeringen "120" i dosindikatorfönstret (se figur 1).

- Pilen pekar mot 120 när 10 puffar har frigjorts från Bevespi Aerosphere. Det betyder att det återstår 120 puffar läkemedel i tryckbehållaren (se figur 2a).
- Pilen pekar mellan 100 och 120 efter att du har tagit ytterligare 10 puffar. Det betyder att det återstår 110 puffar läkemedel i tryckbehållaren (se figur 2b).

- Pilen pekar mot 100 efter att du har tagit ytterligare 10 puffar. Det betyder att det återstår 100 puffar läkemedel i tryckbehållaren (se figur 2c).



Figur 2a
120 puffar



Figur 2b
110 puffar



Figur 2c
100 puffar

- Dosindikatorfönstret kommer att flytta sig efter var tionde puff. Siffran i dosindikatorfönstret kommer att ändras efter var tjugonde puff.

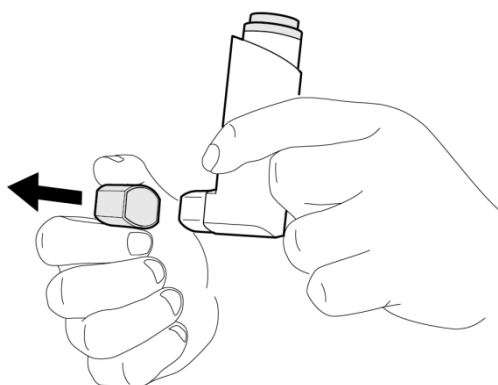


Figur 2d

- Färgen i dosindikatorfönstret kommer att slå om till röd, som visas i det skuggade området, när endast 20 puffar läkemedel återstår i din inhalator (se figur 2d).
- När pilen når "0" måste du sluta använda din inhalator. Det kan hända att inhalatorn inte känns tom, och det kan verka som om den fortfarande fungerar. Men du får inte rätt mängd läkemedel om du fortsätter att använda den.

Hur du förbereder din Bevespi Aerosphere inhalator innan användning:

- Din Bevespi Aerosphere inhalator kommer i en foliepåse som innehåller torkmedel.
 - Ta ut Bevespi Aerosphere inhalatorn ur foliepåsen.
 - Släng foliepåsen och torkmedlet. Använd inte inhalatorn om torkmedlet har läckt ut ur sin påse.

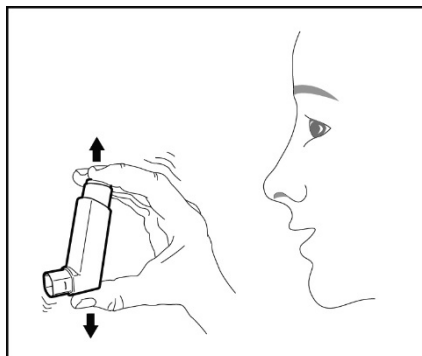


Figur 3

Hur du förbereder (sk. priming) din Bevespi Aerosphere inhalator innan användning:

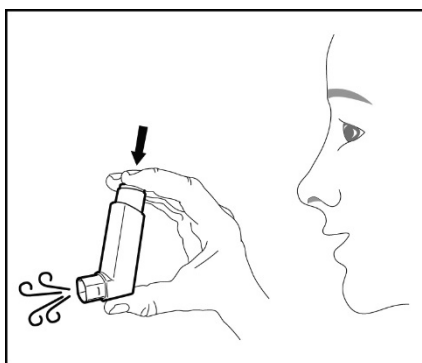
Innan du använder Bevespi Aerosphere för första gången måste du förbereda din inhalator, sk. priming:

- Avlägsna skyddskåpan från munstycket (se **figur 3**). Kontrollera insidan av munstycket för att försäkra dig om att den är tom innan du använder inhalatorn.
- Håll inhalatorn upprätt, bortvänd från ansiktet och skaka den noga (se **figur 4**).



Figur 4

- Tryck ner ordentligt på mitten av dosindikatorn tills tryckbehållaren slutar röra sig inuti adaptorn. Detta kommer att frigöra en puff läkemedel från munstycket (se **figur 5**). Du kan höra ett svagt klick från dosindikatorn när den räknar ner under användningen.

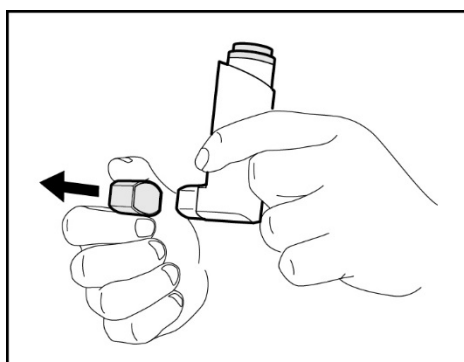


Figur 5

- **Upprepa detta ytterligare tre gånger (se figur 4 och figur 5).** Skaka inhalatorn noga före varje förberedande puff.
- Efter att du har gjort dessa förberedelser totalt 4 gånger ska dosindikatorn peka till höger om ”120” och din inhalator är nu klar att användas.

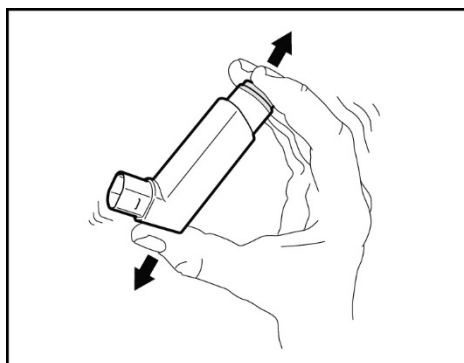
Hur du använder din Bevespi Aerosphere inhalator:

Steg 1: Ta bort skyddskåpan från munstycket (se **figur 6**).



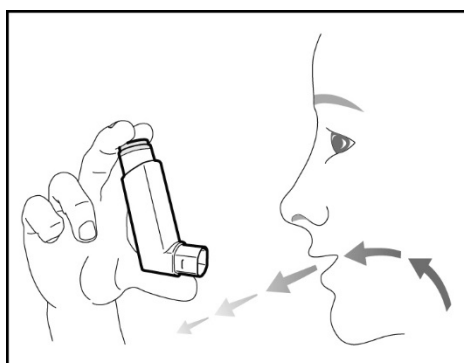
Figur 6

Steg 2: Skaka inhalatorn noga innan varje användning (se **figur 7**).



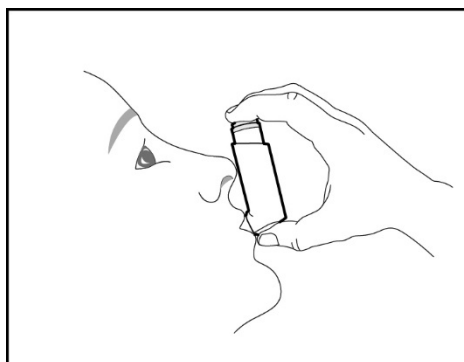
Figur 7

Steg 3: Håll inhalatorn med munstycket riktat mot dig och andas ut genom munnen så mycket du kan utan problem (se figur 8).



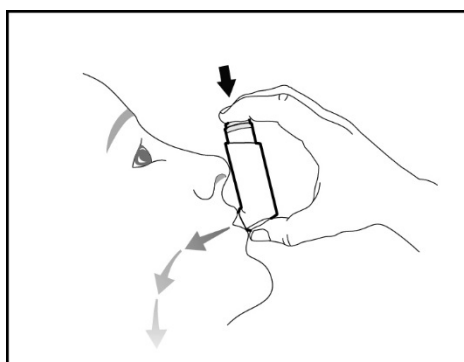
Figur 8

Steg 4: Slut läpparna runt munstycket och luta huvudet bakåt med tungan placerad under munstycket (se figur 9).



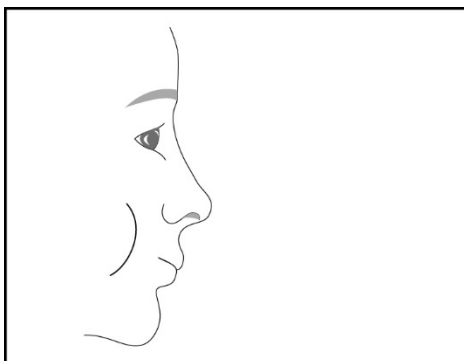
Figur 9

Steg 5: Samtidigt som du andas in djupt och långsamt ska du trycka ner på mitten på dosindikatorn tills tryckbehållaren slutar att röra sig inuti adaptorn och en puff läkemedel har frigjorts (se figur 10). Sluta sedan trycka på dosindikatorn.



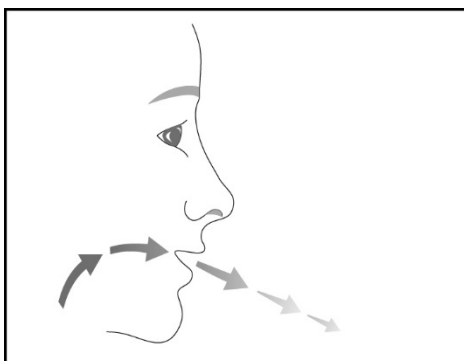
Figur 10

Steg 6: När du har slutat andas in ska du ta bort munstycket från munnen. Håll andan så länge som du kan utan problem, upp till 10 sekunder (**se figur 11**).



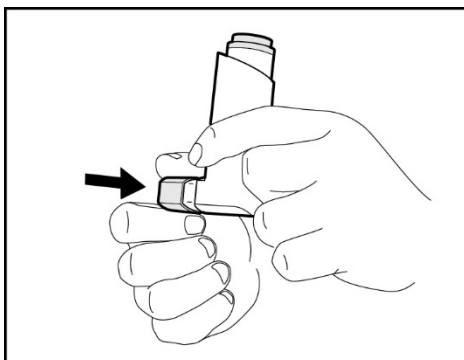
Figur 11

Steg 7: Andas ut långsamt (**se figur 12**). Upprepa steg 2 till 7 för att ta din andra puff Bevespi Aerosphere.



Figur 12

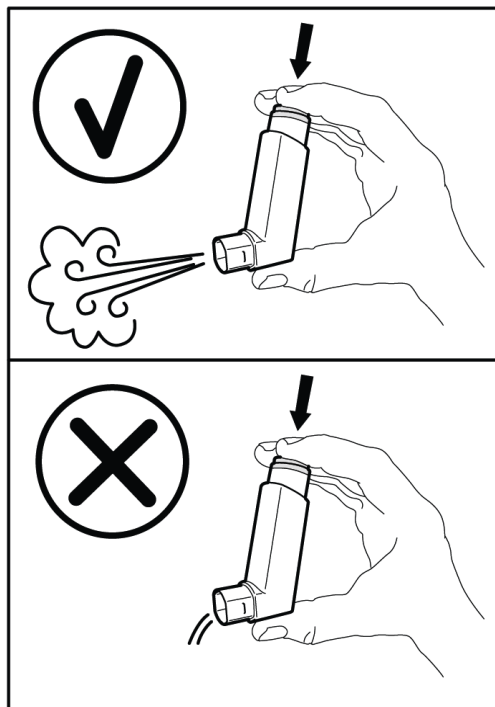
Steg 8: Sätt tillbaka skyddskåpan på munstycket direkt efter användning (**se figur 13**).



Figur 13

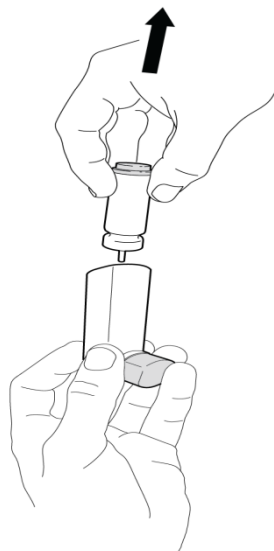
Hur du rengör din Bevespi Aerosphere inhalator:

Rengör inhalatorn 1 gång per vecka under de 3 första veckorna. Det är väldigt viktigt att hålla inhalatorn ren så att läkemedlet inte klumpar ihop sig och blockerar inhalationsprayen genom munstycket (**se figur 14**).



Figur 14

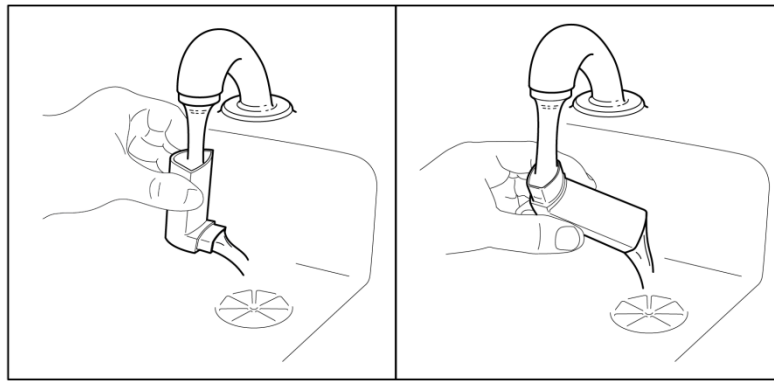
Steg 1: Ta ut tryckbehållaren ur adaptern (se figur 15). Rengör **inte** själva tryckbehållaren och den får inte heller bli blöt.



Figur 15

Steg 2: Ta bort skyddskåpan från munstycket.

Steg 3: Håll adaptern under kranen och skölj igenom med varmt vatten under ca 30 sekunder. Vänd upp och ner på adaptern och skölj igenom adaptern en gång till genom munstycket under ca 30 sekunder (se figur 16).

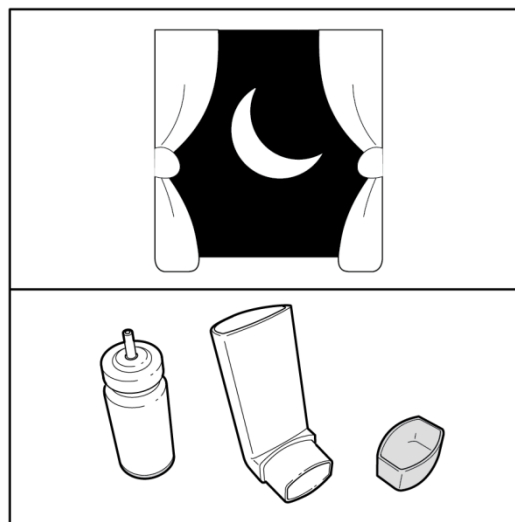


Figur 16

Steg 4: Skaka bort så mycket vatten från adaptern som möjligt.

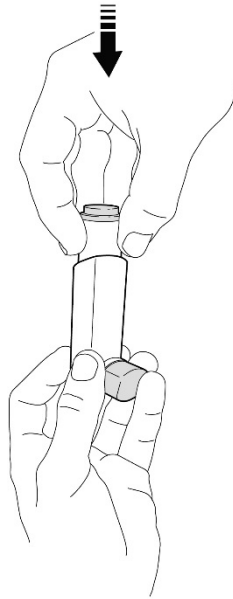
Steg 5: Titta inuti adaptern och munstycket för att försäkra dig om att alla eventuella rester av läkemedel har spolats bort helt och hållet. Om det finns läkemedelsrester kvar ska du upprepa steg 3 till 5 i avsnittet ovan.

Steg 6: Låt adaptern lufttorka över natten (se figur 17). **Ställ inte** tillbaka tryckbehållaren inuti adaptern om den fortfarande är fuktig.



Figur 17

Steg 7: När adaptern har torkat ska du varsamt trycka ner tryckbehållaren i adaptern (se figur 18). Tryck inte på tryckbehållaren för hårt. Det skulle kunna medföra att en puff läkemedel frigörs.



Figur 18

Steg 8: Förbered din **Bevespi Aerosphere** inhalator efter varje rengöring. För att förbereda inhalatorn efter rengöringen ska du skaka den noga, rikta den bort från ansiktet och trycka ner på mitten av dosindikatorn 2 gånger för att frigöra totalt 2 puffar i luften. Din inhalator är nu klar att använda.

Om du inte använt din Bevespi Aerosphere på mer än 7 dagar, om den utsatts för låga temperaturer eller tappats i golvet:

Om du inte använt din Bevespi Aerosphere på mer än 7 dagar, om den utsatts för låga temperaturer eller tappats i golvet måste du förbereda den för användning igen innan du använder den.

För att förbereda inhalatorn igen ska du skaka den noga, rikta den bort från ansiktet och trycka ner på mitten av dosindikatorn 2 gånger för att frigöra totalt 2 puffar i luften. Din inhalator är nu klar att användas.