

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednim potiskom primjenjuje se doza (isporučena doza, doza oslobođena iz nastavka za usta) koja sadrži 9 mikrograma glikopironijeva bromida, što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija, i 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara odmjernoj dozi (tj. dozi oslobođenoj iz ventila) od 10,4 mikrograma glikopironijeva bromida, što odgovara količini od 8,3 mikrograma glikopironija, i 5,8 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija (stlačeni inhalat)

Bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bevespi Aerosphere indiciran je kao terapija održavanja bronhodilatacije za ublažavanje simptoma kod odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je dvije inhalacije dvaput na dan (dvije inhalacije ujutro i dvije inhalacije navečer).

Bolesnike je potrebno uputiti da ne primjenjuju više od 2 inhalacije dvaput na dan.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti što je prije moguće, a sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Bevespi Aerosphere može se primjenjivati u preporučenoj dozi kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije mogu primjenjivati Bevespi Aerosphere u preporučenoj dozi. Nema relevantnih podataka o primjeni lijeka Bevespi Aerosphere kod bolesnika s

teškim oštećenjem jetrene funkcije, pa kod tih bolesnika lijek treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Bevespi Aerosphere kod djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) za indikaciju KOPB-a.

Način primjene

Za inhaliranje.

Upute za uporabu

Aktivacijom inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere iz spremnika pod tlakom velikom se brzinom oslobađa određeni volumen suspenzije. Kada bolesnik udahne kroz nastavak za usta istodobno aktivirajući inhalator, lijek zajedno s udahnutim zrakom ulazi u dišne putove.

Napomena: Bolesnike treba poučiti pravilnoj tehnici inhaliranja. Važno je uputiti bolesnika da:

- pažljivo pročitati upute za uporabu u uputi o lijeku koja je priložena u pakiranju svakog inhalatora.
- ne koristi inhalator ako je sredstvo za sušenje, koje se nalazi u vrećici od folije, iscurilo iz svog pakiranja.
- pripremi inhalator tako da ga protrese i ispusti u zrak četiri doze prije prve uporabe ili dvije doze ako inhalator nije bio korišten dulje od sedam dana, ako je bio izložen niskim temperaturama ili ako je pao na pod.

Kako bi se postigla odgovarajuća depozicija djelatnih tvari u plućima, aktivacija inhalatora mora biti usklađena s inhalacijom.

Bolesnici koji imaju poteškoća s usklađivanjem aktivacije i udisaja mogu primjenjivati Bevespi Aerosphere uz pomoć komore za inhaliranje kako bi osigurali pravilnu primjenu lijeka. Dokazana je kompatibilnost s komorom za inhaliranje Aerochamber Plus Flow-Vu (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije za akutnu primjenu

Bevespi Aerosphere nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma, tj. kao terapija za hitno ublažavanje simptoma.

Astma

Bevespi Aerosphere ne smije se koristiti za liječenje astme.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, primjena ovog lijeka može dovesti do paradoksalnog bronhospazma, koji može biti opasan po život. Ako se paradoksalni bronhospazam razvije, treba prekinuti liječenje ovim lijekom i razmotriti druge terapije.

Kardiovaskularni učinci

Nakon primjene antagonista muskarinskih receptora i simpatomimetika, uključujući glikopironij ili formoterol, mogu nastupiti kardiovaskularni učinci poput srčanih aritmija, npr. fibrilacije atrijske i

tahikardije. Bolesnici s klinički značajnom nekontroliranom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Bevespi Aerosphere potrebno je primjenjivati uz oprez kod bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska bolest srca, tahiaritmije ili teško zatajivanje srca.

Potreban je oprez i kod bolesnika s tireotoksikozom ili poznatim ili suspektnim produljenjem QTc intervala (vidjeti dio 4.5).

Hipokalijemija

Agonisti β_2 -adrenoreceptora mogu izazvati značajnu hipokalijemiju, koja može povećati sklonost srčanim aritmijama. Smanjenje razine kalija u serumu obično je prolazno i ne zahtijeva nadomjesno liječenje. Kod bolesnika s teškim KOPB-om hipokalijemiju mogu potencirati hipoksija i lijekovi u istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.5).

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza agonista β_2 -adrenoreceptora može prouzročiti povišenje razine glukoze u plazmi.

Antikolinergičko djelovanje

Zbog njegova antikolinergičkog djelovanja, Bevespi Aerosphere treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika sa simptomatskom hiperplazijom prostate, retencijom mokraće ili glaukomom uskog kuta (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega

Budući da se glikopironij pretežno izlučuje kroz bubrege, kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), uključujući one u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza, Bevespi Aerosphere smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije Bevespi Aerosphere smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2). Te bolesnike treba nadzirati zbog potencijalnih nuspojava.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka Bevespi Aerosphere i drugih lijekova. Međutim, na temelju podataka iz ispitivanja *in vitro*, smatra se da je potencijal za metaboličke interakcije malen (vidjeti dio 5.2).

Budući da se glikopironij izlučuje prvenstveno kroz bubrege, moglo bi doći do potencijalne pojave interakcije s lijekovima koji utječu na mehanizme bubrežnog izlučivanja. Glikopironij je supstrat bubrežnih prijenosnika OCT2 i MATE1/2K *in vitro*. Učinak cimetidina, probnog inhibitora prijenosnika OCT2 i MATE1, na raspoloživost inhaliranog glikopironija očitovao se kao ograničeno povećanje ukupne sistemske izloženosti glikopironiju (AUC_{0-t}) za 22% i blago smanjenje bubrežnog klirensa za 23% zbog istodobne primjene cimetidina.

Farmakodinamičke interakcije

Ostali antimuskarinici i simpatomimetici

Istodobna primjena lijeka Bevespi Aerosphere i drugih lijekova koji sadrže antikolinergike i/ili dugodjelujuće agoniste β_2 -adrenoreceptora nije se ispitivala te se ne preporučuje jer može potencirati poznate nuspojave koje se javljaju pri inhalaciji muskarinskih antagonista ili agonista β_2 -adrenoreceptora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcija lijeka Bevespi Aerosphere s drugim lijekovima *in vivo*, ispitivanja ne ukazuju ni na kakve kliničke dokaze interakcija kod istodobne primjene s drugim lijekovima za KOPB, uključujući kratkodjelujuće β_2 -adrenergičke bronhodilatatore, metilksantine te oralne i inhalacijske steroide.

Hipokalijemija uzrokovana djelovanjem lijeka

Istodobno liječenje derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može pojačati mogući početni hipokalijemijski učinak agonista β_2 -adrenoreceptora pa se kod njihove istodobne primjene preporučuje oprez (vidjeti dio 4.4).

Blokatori β -adrenoreceptora

Blokatori β -adrenoreceptora (uključujući kapi za oči) mogu oslabiti ili inhibirati učinak agonista β_2 -adrenoreceptora, kao što je formoterol. Treba izbjegavati istodobnu primjenu kako neselektivnih tako i selektivnih blokatora β -adrenoreceptora, osim ako ne postoje uvjerljivi razlozi za njihovu primjenu. Ako je primjena blokatora β -adrenoreceptora (uključujući kapi za oči) neophodna, prednost se daje kardioselektivnim blokatorima β -adrenoreceptora, premda i njih treba primjenjivati uz oprez.

Druge farmakodinamičke interakcije

Bevespi Aerosphere potrebno je primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji se liječe lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Bevespi Aerosphere u trudnica.

Ispitivanja primjene jedne doze kod ljudi pokazala su da kroz posteljičnu barijeru prolaze vrlo male količine glikopironija. U ispitivanjima učinaka na reprodukciju kod životinja, formoterol i glikopironij, primijenjeni zasebno, uzrokovali su štetne učinke pri vrlo visokim dozama/razinama sistemske izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Bevespi Aerosphere smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalne rizike.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se glikopironij ili formoterol u majčino mlijeko. Zabilježeni su dokazi o tome da glikopironij i formoterol prelaze u mlijeko ženki štakora.

Primjenu lijeka Bevespi Aerosphere kod dojilja treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dojenče (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Ispitivanja na štakorima pokazala su štetne učinke na plodnost samo kod primjene doza kojima se postiže izloženost veća od maksimalne razine izloženosti formoterolu kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Glikopironij nije imao štetnih učinaka na plodnost kod štakora. Nije vjerojatno da će Bevespi Aerosphere primijenjen u preporučenoj dozi utjecati na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bevespi Aerosphere ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, omaglica i mučnina česte su nuspojave koje treba uzeti u obzir kod upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil karakteriziraju učinci skupine antikolinergika i agonista β_2 -adrenoreceptora povezani s pojedinačnim sastavnicama kombiniranog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji su primali Bevespi Aerosphere bile su glavobolja (1,9%), mučnina (1,4%), mišićni grčevi (1,4%) i omaglica (1,3%).

Tablični prikaz nuspojava

Tablični prikaz nuspojava temelji se na kliničkim ispitivanjima i iskustvu s primjenom lijeka Bevespi Aerosphere nakon dobivanja odobrenja, kao i na iskustvu s primjenom njegovih pojedinačnih sastavnica i srodnih lijekova.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti, uključujući osip i pruritus	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija ¹	manje često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	često
	agitacija nemir nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ¹ omaglica	često
	tremor ¹	manje često
Srčani poremećaji	tahikardija palpitacije srčane aritmije (fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija i ekstrasistole)	manje često
Poremećaji probavnog sustava	suha usta ² , mučnina	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi ¹	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	infekcija mokraćnih puteva	često
	retencija mokraće ²	manje često

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	često
--	---------------	-------

¹ Nuspojava povezana s formoterolom

² Nuspojava povezana s glikopironijem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Bevespi Aerosphere može dovesti do preizraženih antikolinergičkih i/ili β_2 -adrenergičkih znakova i simptoma, od kojih su najčešći zamagljen vid, suha usta, mučnina, mišićni grčevi, tremor, glavobolja, palpitacije i sistolička hipertenzija.

Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno te prema potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, kombinacije adrenergika s antikolinergicima, ATK oznaka: R03AL07.

Mehanizam djelovanja

Bevespi Aerosphere sadrži dva bronhodilatatora: glikopironij, koji je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (naziva se još i antikolinergikom), i formoterol, koji je dugodjelujući agonist β_2 -adrenoreceptora s brzim nastupom djelovanja.

Glikopironij ima sličan afinitet za podtipove muskarinskih receptora M1 do M5. U dišnim putovima ostvaruje farmakološke učinke inhibicijom M3 receptora u glatkim mišićima, koja dovodi do bronhodilatacije. Formoterol uzrokuje izravno opuštanje glatkih mišića dišnih putova koje je posljedica povećanja razine cikličkog adenozin monofosfata (AMP) uslijed aktivacije adenilat ciklaze. Kombinacijom ovih tvari s različitim mehanizmima djelovanja postiže se aditivna djelotvornost u usporedbi s onom kod primjene jedne od sastavnica samostalno.

Kao posljedica različite gustoće muskarinskih receptora i β_2 -adrenoceptora u središnjim i perifernim dišnim putovima pluća, muskarinski antagonisti učinkovitiji su u opuštanju središnjih dišnih putova, dok su agonisti β_2 -adrenoreceptora učinkovitiji u opuštanju perifernih dišnih putova; opuštanje i središnjih i perifernih dišnih putova kombiniranom terapijom može pridonijeti pozitivnom učinku liječenja na plućnu funkciju.

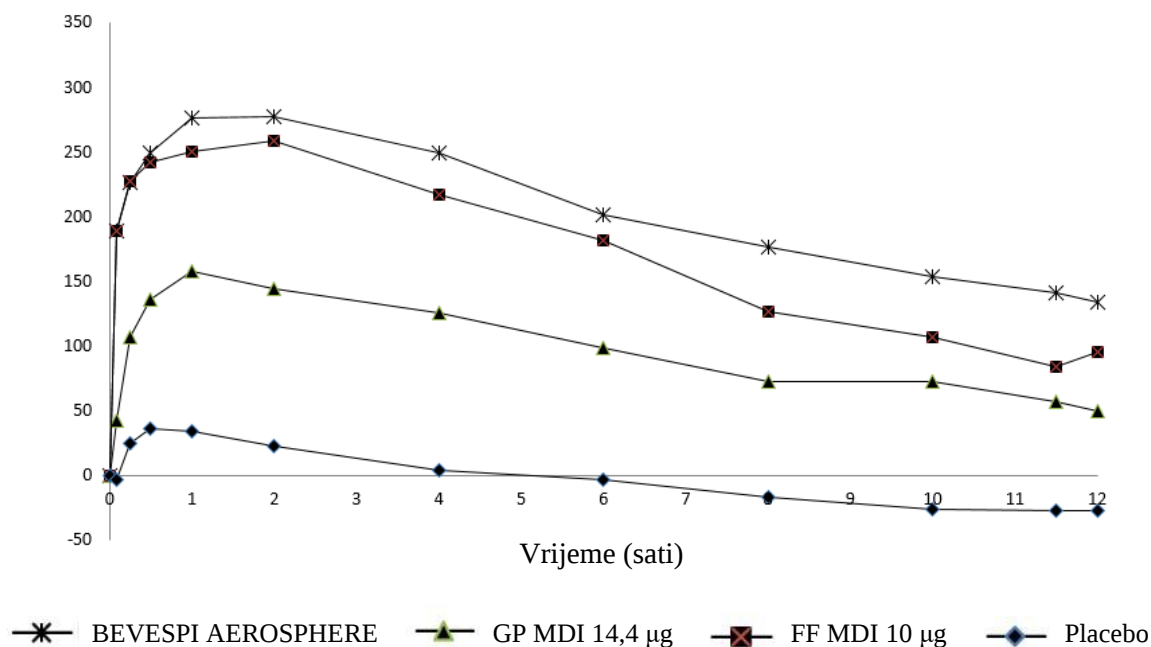
Farmakodinamički učinci

U trima 24-tjednim ispitivanjima faze III (PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4) Bevespi Aerosphere ostvario je poboljšanja plućne funkcije u odnosu na placebo (mjereno najmanjim forsiranim izdisajnim volumenom u 1 sekundi [engl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁] prije primjene jutarnje doze), uz dokazan nastup djelovanja 5 minuta nakon primjene prve doze 1. dana (poboljšanje za 187 ml, 186 ml odnosno 179 ml u odnosu na placebo u ispitivanju PINNACLE 1, PINNACLE 2 odnosno PINNACLE 4 [p <0,001]). Na Slici 1 prikazana je srednja vrijednost bronhodilatacijskog učinka, izračunata na temelju vrijednosti FEV₁ mjerenog serijski

1. dana i 12. tjedna u ispitivanju PINNACLE 1. Rezultati iz ispitivanja PINNACLE 2 slični su onima opaženima u ispitivanju PINNACLE 1.

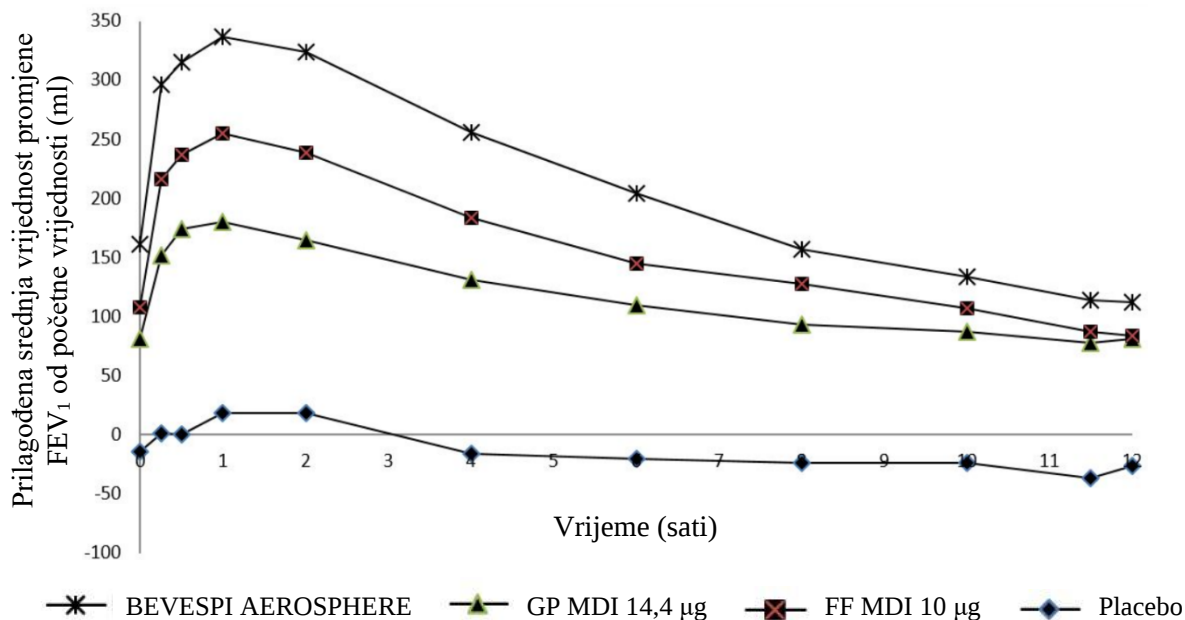
Slika 1. Srednja vrijednost promjene početne vrijednosti FEV₁ tijekom vremena 1. dana i u 12. tjednu

1. DAN



MDI (engl. *metered dose inhaler*): inhalator fiksnih doza

12. TJEDAN



MDI: inhalator fiksnih doza

Elektrofiziologija srca

U temeljitom, placebo i aktivnim lijekom (moksifloksacinom) kontroliranom ispitivanju učinaka na QT interval provedenom kod 69 zdravih ispitanika nije utvrđen klinički značajan učinak na QT interval; korišten je prag od 10 ms. Najveća srednja vrijednost (gornja granica intervala

pouzdanosti od 90%) razlike u odnosu na placebo s obzirom na početni ili individualno korigirani QT interval iznosila je 3,1 (4,7) ms uz Bevespi Aerosphere (14,4/10 mikrograma) te 7,6 (9,2) ms uz glikopironij/formoterol u dozi koja je bila osmerostruko veća od preporučene doze glikopironija i četverostruko veća od preporučene doze formoterola.

Klinička djelotvornost

Program kliničkog razvoja lijeka Bevespi Aerosphere obuhvaćao je tri 24-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, pivotalna ispitivanja faze III s paralelnim skupinama, provedena kod 5433 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om (PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4).

Učinci na plućnu funkciju

U ispitivanjima PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4 Bevespi Aerosphere pokazao je poboljšanja najniže vrijednosti FEV₁ tijekom 24 tjedna u odnosu na placebo, glikopironij i formoterol ($p < 0,0001$) [vidjeti Tablicu 2]. Bronhodilatacijski učinak nije oslabio tijekom vremena. Bevespi Aerosphere pokazao je i poboljšanja vršne vrijednosti FEV₁ unutar 2 sata nakon primjene doze tijekom 24 tjedna u odnosu na placebo, glikopironij i formoterol ($p < 0,0001$) [vidjeti Tablicu 2].

Poboljšanja najniže vrijednosti FEV₁ zabilježena su neovisno o dobi, spolu, stupnju ograničenja protoka zraka te simptomima, pušačkom statusu ili primjeni inhalacijskih kortikosteroida na početku ispitivanja.

Ishodi na simptome

Nedostatak zraka

U ispitivanjima PINNACLE 1 i PINNACLE 2 Bevespi Aerosphere ostvario je poboljšanja nedostatka zraka, dokazana na temelju ukupnog rezultata računalne verzije upitnika za samostalno određivanje prijelaznog indeksa dispneje (engl. *Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index*, SAC TDI) tijekom 24 tjedna u usporedbi s placebo i glikopironijem (vidjeti Tablicu 2). U ispitivanju PINNACLE 2 opažena su poboljšanja u odnosu na formoterol (vidjeti Tablicu 2). U ispitivanju PINNACLE 4 Bevespi Aerosphere ostvario je poboljšanja nedostatka zraka, dokazana na temelju ukupnog rezultata Prijelaznog indeksa dispneje (engl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI) tijekom 24 tjedna u usporedbi s placebo i glikopironijem (vidjeti Tablicu 2).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U ispitivanjima PINNACLE 1, PINNACLE 2 i PINNACLE 4 Bevespi Aerosphere ostvario je poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje specifične za ovu bolest, što je pokazalo smanjenje ukupnog rezultata upitnika o bolestima dišnih putova „St. George’s“ (engl. *St George’s Respiratory Questionnaire*, SGRQ) tijekom 24 tjedna u usporedbi s placebo i glikopironijem (vidjeti Tablicu 2). U ispitivanjima PINNACLE 1 i PINNACLE 2 zabilježena su poboljšanja u odnosu na formoterol.

Tablica 2. Ishodi povezani s plućnom funkcijom, simptomima i kvalitetom života vezanom uz zdravlje tijekom 24 tjedna

Usporedba lijeka Bevespi Aerosphere s drugim terapijama	Razlika između liječenja (intervali pouzdanosti od 95%, p-vrijednost)				
	Najniži FEV ₁ (ml) ^a	Vršni FEV ₁ (ml)	Ukupan SAC-TDI / TDI rezultat ^b	Ukupan SGRQ rezultat	Dnevna primjena lijeka Ventolin za hitno ublažavanje simptoma (inhalacija/dan) ^c
PINNACLE 1					

Bevespi Aerosphere (N=526) u odnosu na 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) u odnosu na glikopironij (N=451)	60 (39; 80) p<0,0001	123 (100; 146) p<0,0001 [#]	0,27 (0,07; 0,47) p=0,0086 [#]	-1,90 (-3,24; 0,57) p=0,0052 [#]	-0,26 (-0,53; 0,01) p=0,0619
Bevespi Aerosphere (N=526) u odnosu na formoterolfumarat (N=449)	64 (44; 84) p<0,0001	81 (59; 104) p<0,0001 [#]	0,16 (-0,03; 0,36) p=0,1060	-0,75 (-2,08; 0,57) p=0,2640	-0,01 (-0,27; 0,26) p=0,9683
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (N=510) u odnosu na 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) u odnosu na glikopironij (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) u odnosu na 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) u odnosu na 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) u odnosu na glikopironij (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) u odnosu na 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 Broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje

^a Primarna mjera ishoda u svim ispitivanjima

^b U ispitivanjima PINNACLE 1 i PINNACLE 2 koristio se SAC-TDI. U ispitivanju PINNACLE 4 koristio se TDI. SAC-TDI rezultat bio je primarna mjera ishoda samo u ispitivanjima PINNACLE 1 i PINNACLE 2

^c Podaci prikupljeni u populaciji bolesnika iz ispitivanja PINNACLE 4 koji su primjenjivali Ventolin za hitno ublažavanje simptoma

[#] U ovom je ispitivanju korišten postupak hijerarhijskog statističkog testiranja, a ova je usporedba bila ispod usporedbe koja nije ostvarila statističku značajnost. Stoga se statistički značaj ove usporedbe ne može utvrditi.

Egzacerbacije KOPB-a

Pojedinačna ispitivanja nisu bila posebno dizajnirana za ocjenu učinka liječenja na egzacerbacije KOPB-a te su bolesnici u slučaju teške ili više od 2 umjerene egzacerbacije bili povučeni iz ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bevespi Aerosphere u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon inhaliranja kombinacije glikopironija i formoterola farmakokinetika pojedinačnih sastavnica bila je slična onoj opaženoj kod primjene svake djelatne tvari zasebno. Stoga se za farmakokinetičke potrebe svaka sastavnica može razmotriti zasebno.

Utjecaj komore za inhaliranje

Primjena lijeka Bevespi Aerosphere uz pomoć komore za inhaliranje Aerochamber Plus Flow-Vu kod bolesnika s KOPB-om povećala je ukupnu sistemsku izloženost glikopironiju (određenu na temelju vrijednosti AUC_{0-12}) za 16%, dok je izloženost formoterolu ostala nepromijenjena.

Apsorpcija

Nakon inhalacijske primjene lijeka Bevespi Aerosphere kod ispitanika s KOPB-om, glikopironij je dosegao C_{max} nakon približno 5 minuta, dok je C_{max} formoterola zabilježen unutar 20 - 60 minuta. Nakon ponovljene primjene lijeka Bevespi Aerosphere, stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 2 - 3 dana, a razina izloženosti glikopironiju i formoterolu približno je 2,3 odnosno 1,5 puta veća nego nakon primjene prve doze.

Ispitivanje u kojem se ocjenjivala depozicija lijeka Bevespi Aerosphere u plućima zdravih dobrovoljaca pokazalo je da se u plućima deponira prosječno 38% nominalne doze. Opažena je depozicija i u središnjim i u perifernim dišnim putovima.

Distribucija

Glikopironij

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni V_c/F (volumen središnjeg odjeljka) glikopironija iznosi 741 l, dok njegov procijenjeni V_p1/F (volumen perifernog odjeljka) iznosi 2990 l. U rasponu koncentracija od 2 do 500 nmol/l vezivanje glikopironija za proteine u plazmi kretalo se između 43% i 54%.

Formoterol

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni V_c/F (volumen središnjeg odjeljka) formoterola iznosi 1030 l, dok njegov procijenjeni V_p1/F (volumen perifernog odjeljka) iznosi 647 l. U rasponu koncentracija od 10 do 500 nmol/l vezivanje formoterola za proteine u plazmi kretalo se između 46% i 58%.

Biotransformacija

Glikopironij

Podaci iz literature i ispitivanja na ljudskim hepatocitima *in vitro* pokazuju da metabolizam igra malu ulogu u ukupnoj eliminaciji glikopironija. Utvrđeno je da u metabolizmu glikopironija pretežno sudjeluje enzim CYP2D6.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da glikopironij ne inhibira nijedan podtip citokroma P450 te da ne inducira CYP1A2, 2B6 ni 3A4.

Formoterol

Formoterol se prvenstveno metabolizira izravnom glukuronidacijom i O-demetilacijom, nakon kojih slijedi konjugacija u neaktivne metabolite. Sekundarni metabolički putovi uključuju deformilaciju i sulfokonjugaciju. Utvrđeno je da su za O-demetilaciju prvenstveno odgovorni CYP2D6 i CYP2C.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da formoterol ne inhibira enzime citokroma P450 u terapijski značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene doze od 0,2 mg radioaktivno označenog glikopironija, 85% doze pronađeno je u mokraći 48 sati nakon primjene, a dio radioaktivnosti pronađen je i u žuči. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, terminalno poluvrijeme eliminacije glikopironija nakon peroralne inhalacije iznosilo je 15 sati.

Izlučivanje formoterola ispitivalo se kod šest zdravih ispitanika nakon istodobne peroralne i intravenske primjene radioaktivno označenog formoterola. U tom se ispitivanju 62% radioaktivno označenog formoterola izlučilo u mokraću, dok se 24% eliminiralo kroz feces. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, terminalno poluvrijeme eliminacije formoterola nakon peroralne inhalacije iznosilo je 13 sati.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne inhalacije opažena je linearna farmakokinetika glikopironija (raspon doza: 14,4 do 115,2 µg) i formoterola (raspon doza: 2,4 do 19,2 µg).

Posebne populacije

Starije osobe

Prema dostupnim podacima nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Bevespi Aerosphere kod starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja utjecaja oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku glikopironija i formoterola. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi ocjenjivao se utjecaj oštećenja funkcije bubrega na izloženost glikopironiju i formoterolu tijekom razdoblja u trajanju do 12 tjedana. Procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) kretala se od 30 do 196 ml/min, što predstavlja raspon od umjerenog oštećenja do normalne funkcije bubrega. Sistemska izloženost glikopironiju (AUC_{0-12}) približno je 30% veća kod ispitanika s KOPB-om i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 - 45 ml/min) nego kod ispitanika s KOPB-om i normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 90 ml/min). Kod ispitanika s KOPB-om koji imaju i malu tjelesnu težinu i umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega moguća je približno dvostruko veća sistemska izloženost glikopironiju. Utvrđeno je da funkcija bubrega ne utječe na izloženost formoterolu.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike lijeka Bevespi Aerosphere kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, budući da se formoterol prvenstveno eliminira metabolizmom jetre, kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može se očekivati povećana izloženost. Glikopironij se iz sistemske cirkulacije prvenstveno uklanja izlučivanjem kroz bubrege, pa se ne očekuje da bi oštećenje funkcije jetre moglo dovesti do sistemske izloženosti koja nije sigurna za bolesnika.

Druge posebne populacije

Populacijska farmakokinetička analiza glikopironija provedena je na temelju podataka prikupljenih kod ukupno 311 ispitanika s KOPB-om. Farmakokinetika glikopironija najbolje je opisana modelom raspoloživosti s dva odjeljka, s apsorpcijom prvog reda i linearnom eliminacijom. Tipičan klirens (CL/F) glikopironija iznosio je 124 l/h.

Populacijska farmakokinetička analiza formoterola provedena je na temelju podataka prikupljenih kod ukupno 437 ispitanika s KOPB-om. Farmakokinetika formoterola najbolje je opisana modelom raspoloživosti s dva odjeljka, s konstantom apsorpcije prvog reda i linearnom eliminacijom. Tipičan klirens (CL/F) formoterola iznosio je 99 l/h.

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju utjecaja dobi, spola i tjelesne težine na farmakokinetičke parametre glikopironija i formoterola.

Nije bilo značajnih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (AUC) objema sastavnicama između zdravih ispitanika iz Japana i zapadnih zemalja. Nije dostupno dovoljno farmakokinetičkih podataka za usporedbu izloženosti u drugim etničkim skupinama ili rasama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Toksičnost opažena kod primjene kombinacije glikopironija i formoterola u ispitivanjima na psima bila je povezana s farmakološkim djelovanjem formoterola, uključujući prvenstveno učinke na kardiovaskularni sustav, koji su obuhvaćali hiperemiju, tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. Radi se o poznatim farmakološkim manifestacijama vidljivima nakon primjene visokih doza agonista β -adrenoreceptora. Nisu opaženi značajni učinci koji bi se mogli pripisati glikopironiju.

Ispitivanja učinka formoterola na reprodukciju kod životinja pokazala su neznatno smanjenu plodnost mužjaka štakora pri visokim razinama sistemske izloženosti, kao i gubitke ploda nakon implantacije te smanjeno preživljenje u ranoj postnatalnoj fazi i smanjenu težinu mladunčadi pri okotu, pri razinama izloženosti koje su bile znatno veće od onih koje se postižu tijekom kliničke primjene lijeka. Međutim, ti su eksperimentalni rezultati na životinjama od malog značaja za ljude. Kod štakora i miševa izloženih formoterolu opaženo je blago povećanje incidencije leiomioma maternice, koje se smatra učinkom skupine kod glodavaca nakon dugotrajnog izlaganja visokim dozama agonista β_2 -adrenoreceptora.

Ispitivanja učinka glikopironija na reprodukciju životinja pokazala su smanjenu tjelesnu težinu fetusa štakora i kunića kao i smanjeni prirast tjelesne težine mladunčadi štakora prije prestanka sisanja pri razinama sistemske izloženosti značajno većima od onih koje se postižu tijekom kliničke primjene. U 2-godišnjim ispitivanjima na štakorima i miševima nisu opaženi dokazi kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

norfluran

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin

kalcijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.

Ne probijati spremnik pod tlakom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek dolazi u inhalatoru fiksnih doza pod tlakom, koji se sastoji od aluminijskog spremnika pod tlakom s pričvršćenim pokazivačem doze, a isporučuje se zajedno s bijelim plastičnim aktivatorom s nastavkom za usta prekrivenim narančastim zaštitnim zatvaračem. Svaki je inhalator zasebno zapakiran u vrećicu od slojevite folije koja sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje i uložen u kutiju.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 1 inhalatora sa 120 potisaka.

Višestruko pakiranje koje sadrži 360 (3 inhalatora sa 120) potisaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Spremnik pod tlakom ne smije se lomiti, probijati ni paliti, čak ni kada je naizgled prazan.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – JEDAN INHALATOR

1. NAZIV LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija glikopironij/formoterolfumarat dihidrat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednim potiskom primjenjuje se glikopironijev bromid u dozi koja odgovara 7,2 mikrograma glikopironija te 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.

Sadrži fluorirane stakleničke plinove.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, suspenzija.
120 potisaka (1 inhalator)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Prije uporabe lijek treba dobro protresti.
Za inhaliranje
Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.
Ne probijati spremnik pod tlakom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1339/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bevespi aerosphere

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
glikopironij/formoterolfumarat dihidrat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednim potiskom primjenjuje se glikopironijev bromid u dozi koja odgovara 7,2 mikrograma glikopironija te 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.

Sadrži fluorirane stakleničke plinove.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Višestruko pakiranje: 360 (3 inhalatora sa 120) potisaka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe lijek treba dobro protresti.

Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.
Ne probijati spremnik pod tlakom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1339/002 360 potisaka (3 inhalatora sa 120 potisaka)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bevespi aerosphere

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
glikopironij/formoterolfumarat dihidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednim potiskom primjenjuje se glikopironijev bromid u dozi koja odgovara 7,2 mikrograma glikopironija te 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.

Sadrži fluorirane stakleničke plinove.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, suspenzija.

120 potisaka (1 inhalator). Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe lijek treba dobro protresti.

Za inhaliranje

Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.
Ne probijati spremnik pod tlakom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1339/002 360 potisaka (3 inhalatora sa 120 potisaka)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bevespi aerosphere

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

VREĆICA OD FOLIJE

1. NAZIV LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
glikopironij/formoterolfumarat dihidrat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za inhaliranje
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Prije uporabe lijek treba dobro protresti.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA INHALATORU (AKTIVATOR)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 µg/5 µg stlačeni inhalat
glikopironij/formoterolfumarat dihidrat
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

120 potisaka

6. DRUGO

AstraZeneca

Datum otvaranja vrećice: _____

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA INHALATORU (SPREMNIK POD TLAKOM)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bevespi Aerosphere 7,2 µg/5 µg stlačeni inhalat
glikopironij/formoterolfumarat dihidrat
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

120 potisaka

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija glikopironij/formoterolfumarat dihidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Bevespi Aerosphere i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bevespi Aerosphere
3. Kako primjenjivati Bevespi Aerosphere
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bevespi Aerosphere
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Upute za uporabu

1. Što je Bevespi Aerosphere i za što se koristi

Bevespi Aerosphere sadrži dvije djelatne tvari koje se zovu glikopironij i formoterolfumarat dihidrat. One pripadaju skupini lijekova koji se zovu dugodjelujući bronhodilatatori.

Bevespi Aerosphere koristi se da bi olakšao disanje odraslima koji imaju bolest pluća pod nazivom kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB). KOPB je dugotrajna bolest dišnih putova u plućima, koju često uzrokuje pušenje. Kod bolesnika s KOPB-om mišići oko dišnih putova se stežu, što otežava disanje.

Lijek sprječava stezanje mišića oko dišnih putova, olakšavajući tako ulazak i izlazak zraka iz pluća.

Bevespi Aerosphere isporučuje djelatne tvari izravno u dišne putove u plućima tijekom udisaja. Pomoći će smanjiti utjecaj KOPB-a na Vaš svakodnevni život.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bevespi Aerosphere

Nemojte primjenjivati Bevespi Aerosphere

- ako ste alergični na glikopironij, formoterolfumarat dihidrat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego primijenite Bevespi Aerosphere.

Upozorenja i mjere opreza

Bevespi Aerosphere koristi se redovito za dugoročno liječenje KOPB-a. Nemojte primjenjivati ovaj lijek za liječenje iznenadnog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju.

Trenutačne tegobe s disanjem

Ako se odmah nakon primjene lijeka Bevespi Aerosphere pojave stezanje u prsnom košu, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka:

Prestanite primjenjivati ovaj lijek i odmah potražite liječničku pomoć, jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Bevespi Aerosphere

- ako imate astmu. Nemojte koristiti ovaj lijek za liječenje astme
- ako imate srčanih tegoba
- ako imate šećernu bolest
- ako imate niske razine kalija u krvi
- ako imate tegoba sa štitnjačom (tireotoksikozu)
- ako imate bolest oka koja se zove glaukom uskog kuta (ili glaukom zatvorenog kuta)
- ako imate tegoba s prostatom ili otežano mokrite
- ako imate bubrežnih ili jetrenih tegoba

Uvijek obavijestite svog liječnika o drugim zdravstvenim tegobama.

Djeca i adolescenti

Bevespi Aerosphere ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bevespi Aerosphere

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja ovog lijeka ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Ti lijekovi uključuju:

- bilo koje lijekove koji djeluju na isti način kao Bevespi Aerosphere, poput lijekova koji sadrže djelatne tvari kao što su tiotropij, ipratropij, aklidini, umeklidini, salmeterol, vilanterol, olodaterol ili indakaterol. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ne preporučuje se primjena lijeka Bevespi Aerosphere zajedno s tim lijekovima.
- lijekove koji smanjuju razinu kalija u krvi. Ti lijekovi uključuju:
 - kortikosteroide koji se uzimaju kroz usta (poput prednizolona)
 - diuretike (poput furosemda ili hidroklorotiazida), koji se koriste za visok krvni tlak
 - neke lijekove koji se koriste za liječenje dišnih tegoba, a zovu se metilksantini (poput teofilina)
- lijekove koji se zovu beta-blokatori, a mogu se koristiti za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih srčanih tegoba (poput atenolola ili propranolola) ili za liječenje glaukoma (poput timolola)
- lijekove koji mogu produljiti 'QT interval' (promjena u električnoj aktivnosti srca). To uključuje lijekove za liječenje:
 - depresije (poput inhibitora monoaminooksidaze ili tricikličkih antidepresiva)
 - bakterijskih infekcija (poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina)
 - alergijskih reakcija (antihistaminici)

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego primijenite Bevespi Aerosphere.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite Bevespi Aerosphere.

Ako ste trudni, nemojte primjenjivati Bevespi Aerosphere, osim ako Vam liječnik ne kaže da možete.

Ako dojite, nemojte primjenjivati Bevespi Aerosphere, osim ako Vam liječnik ne kaže da možete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, omaglica i mučnina česte su nuspojave koje se mogu pojaviti. Ako se te nuspojave pojave, nemojte upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Bevespi Aerosphere

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka primijeniti

Preporučena doza je dva udisaja dvaput na dan.

Važno je da Bevespi Aerosphere primjenjujete svakodnevno, čak i ako trenutno nemate simptome KOPB-a.

Kako primijeniti lijek

Bevespi Aerosphere primjenjuje se udisanjem (inhaliranjem).

Pročitajte upute za uporabu na kraju ove upute o lijeku. Ako niste sigurni kako primijeniti Bevespi Aerosphere, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena lijeka Bevespi Aerosphere uz pomoć komore za inhaliranje

Ako Vam je teško istodobno udahnuti i pritisnuti inhalator, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Možda ćete moći koristiti svoj inhalator s 'komorom za inhaliranje'.

Ako primijenite više lijeka Bevespi Aerosphere nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Bevespi Aerosphere nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da se tresete, da imate smetnje vida, suha usta ili glavobolju ili da osjećate mučninu.

Ako ste zaboravili primijeniti Bevespi Aerosphere

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite dozu čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Nemojte primijeniti više od dva udisaja dvaput na dan.

Ako prestanete primjenjivati Bevespi Aerosphere

Ovaj je lijek namijenjen za dugotrajnu primjenu. Lijek će biti djelotvoran samo dok ga primjenjujete. Nemojte prestati primjenjivati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje, jer se simptomi mogu pogoršati. Ako želite prekinuti liječenje, najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite primjenjivati Bevespi Aerosphere i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:

Manje česti (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oticanje lica, osobito oko usta (oticanje jezika ili grla može otežati gutanje)
- osip ili koprivnjaču praćenu otežanim disanjem
- iznenadnu nesvjesticu

Ti simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije, koja može postati ozbiljna.

Druge moguće nuspojave

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- suha usta
- mučnina
- bolno i često mokrenje (može biti znak infekcije mokraćnih puteva)
- mišićni grčevi
- bol u prsnom košu
- tjeskoba
- omaglica

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- tresenje ili nevoljno drhtanje
- visoke razine šećera u krvi
- uznemirenost
- nemir
- poteškoće sa spavanjem
- brzi ili nepravilni otkucaji srca
- otežano mokrenje (zadržavanje mokraće)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bevespi Aerosphere

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i spremniku pod tlakom iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Inhalator možete koristiti najviše 3 mjeseca nakon prvog otvaranja vrećice. Napišite datum otvaranja vrećice na za to predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Upozorenje: Nemojte lomiti, probijati ni paliti spremnik pod tlakom, čak ni kada je naizgled prazan. Ne izlažite temperaturama iznad 50°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bevespi Aerosphere sadrži

Djelatne tvari su glikopironij i formoterolfumarat dihidrat.

Jednim udisajem isporučuje se doza od 9 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija) i 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara odmjernoj dozi (tj. dozi oslobođenoj iz ventila) od 10,4 mikrograma glikopironijeva bromida, što odgovara količini od 8,3 mikrograma glikopironija, i 5,8 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Drugi sastojci su norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.

Ovaj lijek sadrži fluorirane stakleničke plinove. Jedan inhalator sadrži 10,6 g norflurana (HFC-134a), što odgovara 0,015 tona ekvivalenta CO₂ (potencijal globalnog zagrijavanja [engl. *global warming potential*, GWP] = 1430).

Kako Bevespi Aerosphere izgleda i sadržaj pakiranja

Bevespi Aerosphere je stlačeni inhalat, suspenzija.

Bevespi Aerosphere dolazi u spremniku pod tlakom s pokazivačem doze, koji se isporučuje zajedno s bijelim plastičnim aktivatorom s nastavkom za usta (pogledajte Sliku 1 u uputama za uporabu na kraju ove upute o lijeku). Nastavak za usta prekriven je narančastim zaštitnim zatvaračem. Bevespi Aerosphere isporučuje se u vrećici od folije, koja sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje, i dolazi zapakiran u kutiji.

Djelatne tvari nalaze se u stlačenoj suspenziji unutar spremnika pod tlakom.

Bevespi Aerosphere dostupan je u pakiranjima s 1 inhalatorom koji sadrži količinu lijeka za 120 udisaja i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 inhalatora, od kojih svaki sadrži količinu lijeka za 120 udisaja.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Tel: +351 21 041 41 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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvijā
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrograma/5 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija glikopironij/formoterolfumarat dihidrat

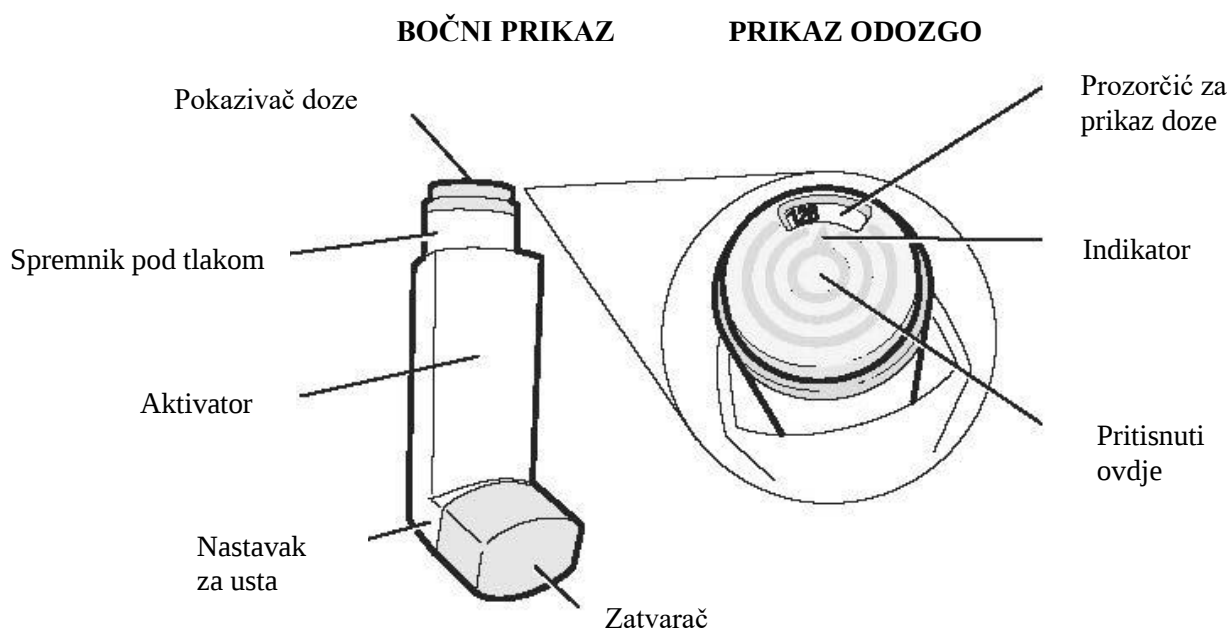
Pročitajte ove upute za uporabu i uputu o lijeku prije nego počnete primjenjivati Bevespi Aerosphere i svaki put kad dobijete novi inhalator. One mogu sadržavati nove informacije. Ove informacije dopuna su razgovoru s liječnikom o Vašoj bolesti ili njezinu liječenju.

Važne informacije:

- **Samo za inhaliranje.**
- Primjenjujte Bevespi Aerosphere točno onako kako Vam je rekao liječnik.
- Ako imate bilo kakvih pitanja o uporabi inhalatora, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Dijelovi inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere (pogledajte Sliku 1):

- Bevespi Aerosphere dolazi u spremniku pod tlakom s pokazivačem doze, koji se ulaže u aktivator.
 - **Nemojte** koristiti aktivator za Bevespi Aerosphere ni s jednim drugim lijekom.
 - **Nemojte** koristiti spremnik lijeka Bevespi Aerosphere pod tlakom s aktivatorom nekog drugog inhalatora.



Slika 1

- Bevespi Aerosphere ima pokazivač doze na vrhu spremnika pod tlakom (**pogledajte Sliku 1**). U prozorčiću za prikaz doze prikazuje se koliko Vam je udisaja lijeka preostalo. Svakim pritiskom na središnji dio pokazivača doze oslobađa se količina lijeka za jedan udisaj.

Prije prve uporabe inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere:

Prije prve uporabe inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere uvjerite se da indikator na pokazivaču doze pokazuje desno od oznake „120“ u prozorčiću za prikaz doze (**pogledajte Sliku 1**).

- Indikator pokazuje na 120 nakon što se iz inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere isporuči 10 udisaja. To znači da je u spremniku pod tlakom preostala količina lijeka dovoljna za 120 udisaja (**pogledajte Sliku 2a**).
- Nakon sljedećih 10 udisaja indikator pokazuje između 100 i 120. To znači da je u spremniku pod tlakom preostala količina lijeka dovoljna za 110 udisaja (**pogledajte Sliku 2b**).

- Nakon sljedećih 10 udisaja indikator pokazuje 100. To znači da je u spremniku pod tlakom preostala količina lijeka dovoljna za 100 udisaja (**pogledajte Sliku 2c**).



Slika 2a
120 udisaja

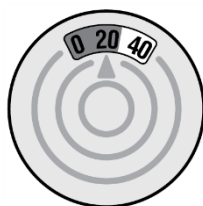


Slika 2b
110 udisaja



Slika 2c
100 udisaja

- Prozorčić za prikaz doze pomaknut će se nakon svakih 10 udisaja. Broj na prozorčiću za prikaz doze promijenit će se nakon svakih 20 udisaja.

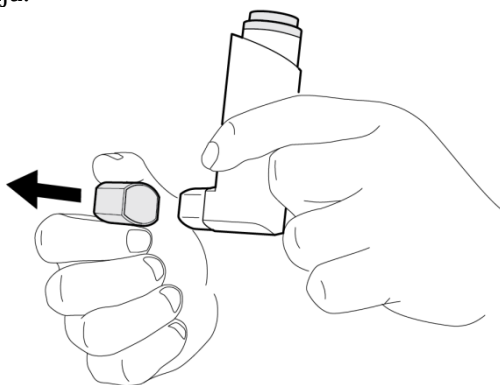


Slika 2d

- Boja prozorčića za prikaz doze promijenit će se u crvenu, kako je prikazano osjenčanim dijelom, kada u inhalatoru preostane količina lijeka dovoljna za samo 20 udisaja (**pogledajte Sliku 2d**).
- Kad strelica dođe do '0', morate prestati koristiti inhalator. Možda će Vam se činiti da inhalator nije prazan i da još uvijek radi. Međutim, ako ga nastavite koristiti, nećete primiti odgovarajuću količinu lijeka.

Prije uporabe inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere:

- Inhalator lijeka Bevespi Aerosphere dolazi u vrećici od folije koja sadrži pakiranje sredstva za sušenje.
 - Izvadite inhalator lijeka Bevespi Aerosphere iz vrećice od folije.
 - Bacite vrećicu i sredstvo za sušenje. Nemojte upotrijebiti inhalator ako je sredstvo za sušenje iscurilo iz svog pakiranja.

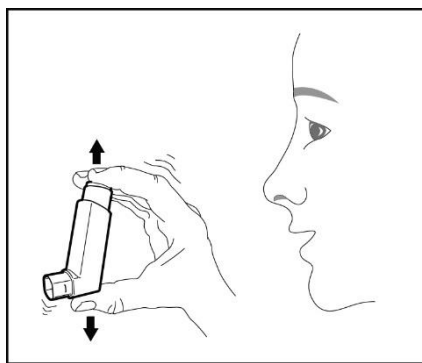


Slika 3

Priprema inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere:

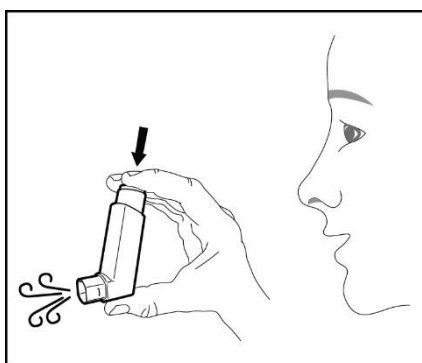
Prije prve primjene lijeka Bevespi Aerosphere morate pripremiti inhalator.

- Skinite zatvarač s nastavka za usta (**pogledajte Sliku 3**). Prije uporabe inhalatora provjerite da se ništa ne nalazi u nastavku za usta.
- Držite inhalator uspravno, podalje od lica i dobro ga protresite (**pogledajte Sliku 4**).



Slika 4

- Čvrsto pritisnite središnji dio pokazivača doze dok se spremnik pod tlakom ne prestane pomicati u aktivatoru. Tako ćete iz nastavka za usta otpustiti količinu lijeka za jedan udisaj (**pogledajte Sliku 5**). Tijekom uporabe inhalatora možda ćete čuti tihi klik koji se javlja kada pokazivač doze odbrojava.

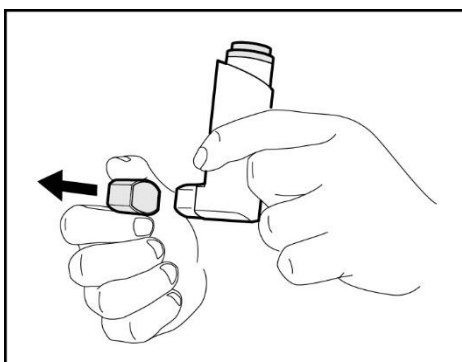


Slika 5

- **Ponovite korake za pripremu inhalatora još 3 puta (pogledajte Sliku 4 i Sliku 5).** Prije svakog otpuštanja lijeka radi pripreme inhalatora dobro protresite inhalator.
- Nakon što ste postupak ponovili 4 puta, pokazivač doze trebao bi pokazivati desno od oznake „120“. Inhalator je sada spreman za uporabu.

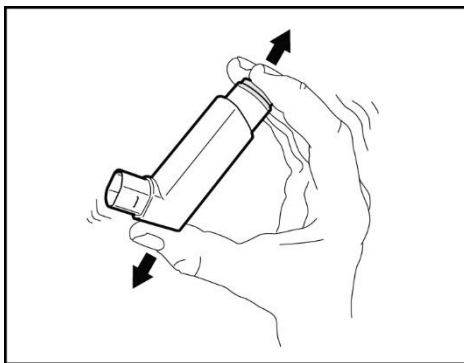
Uporaba inhalatora lijeka Bevespi Aerosphere:

1. korak: Skinite zatvarač s nastavka za usta (**pogledajte Sliku 6**).



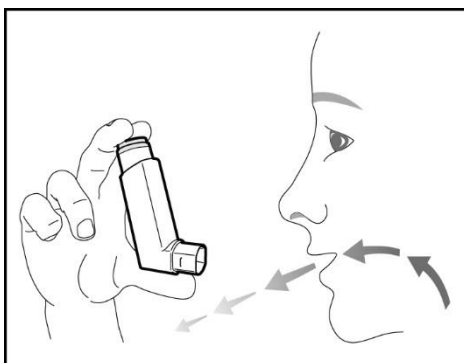
Slika 6

2. korak: Prije svake uporabe dobro protresite inhalator (**pogledajte Sliku 7**).



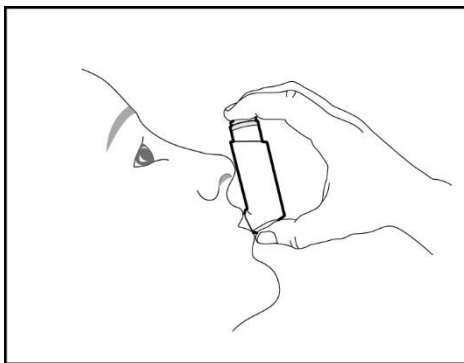
Slika 7

3. korak: Držite inhalator tako da nastavak za usta bude usmjeren prema Vama i izdahnite kroz usta koliko god možete, do granice neugode (**pogledajte Sliku 8**).



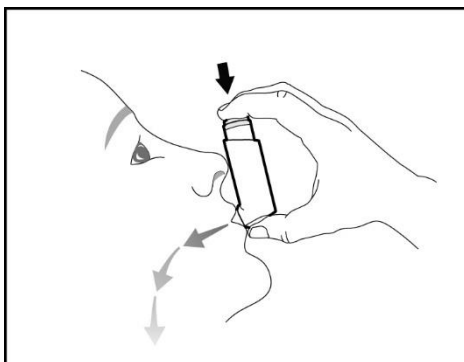
Slika 8

4. korak: Usnama obujmite nastavak za usta i nagnite glavu unatrag, držeći jezik ispod nastavka za usta (**pogledajte Sliku 9**).



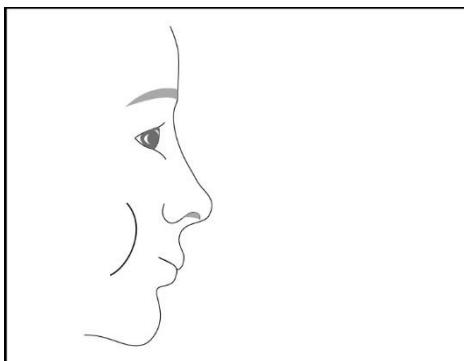
Slika 9

5. korak: Dok duboko i polako udišete, pritišćite središnji dio pokazivača doze dok se spremnik pod tlakom ne prestane pomicati u aktivatoru i dok se ne otpusti količina lijeka za jedan udisaj (**pogledajte Sliku 10**). Zatim prestanite pritiskati pokazivač doze.



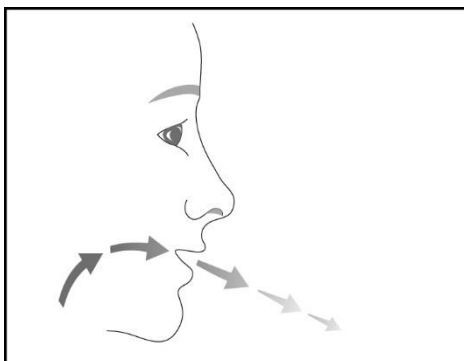
Slika 10

6. korak: Kad završite s udisanjem, izvadite nastavak iz usta. Zadržite dah koliko možete, do 10 sekundi (**pogledajte Sliku 11**).



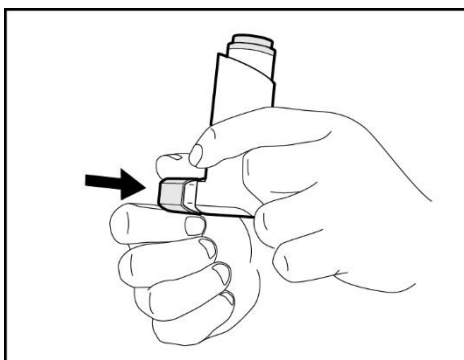
Slika 11

7. korak: Nježno izdahnite (**pogledajte Sliku 12**). Ponovite korake 2 - 7 za primjenu drugog udisaja lijeka Bevespi Aerosphere.



Slika 12

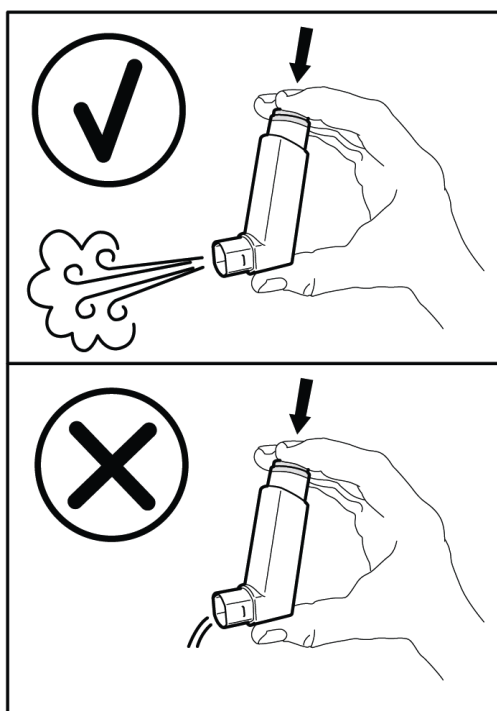
8. korak: Odmah nakon uporabe vratite zatvarač na nastavak za usta (**pogledajte Sliku 13**).



Slika 13

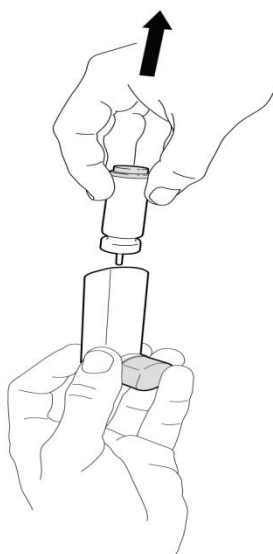
Kako čistiti inhalator lijeka Bevespi Aerosphere:

Inhalator čistite jednom tjedno tijekom prva 3 tjedna. Vrlo je važno da inhalator održavate čistim kako ne bi došlo do nakupljanja lijeka i začepljenja nastavka za usta (**pogledajte Sliku 14**).



Slika 14

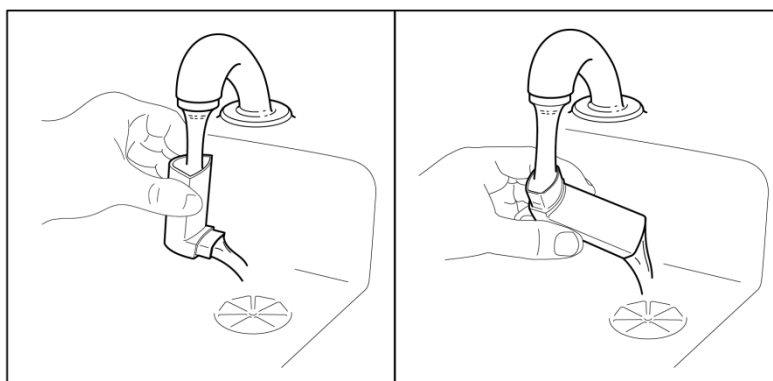
1. korak: Izvadite spremnik pod tlakom iz aktivatora (**pogledajte Sliku 15**). **Nemojte** čistiti ni močiti spremnik pod tlakom.



Slika 15

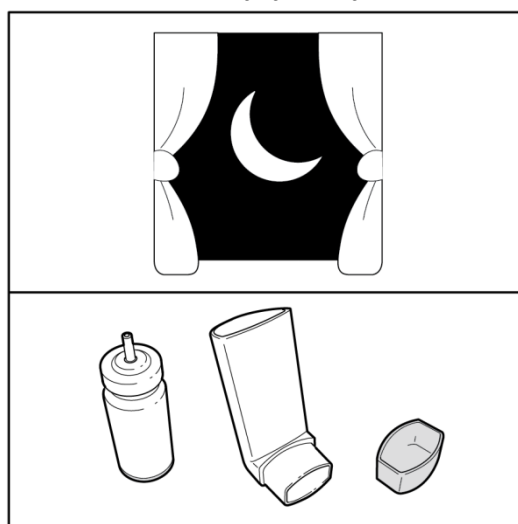
2. korak: Skinite zatvarač s nastavka za usta.

3. korak: Držite aktivator pod slavinom i pustite da topla voda prolazi kroz njega približno 30 sekundi. Preokrenite aktivator i ponovno ga isperite tako da voda prolazi kroz nastavak za usta približno 30 sekundi (**pogledajte Sliku 16**).



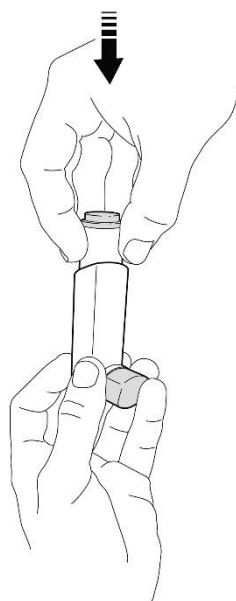
Slika 16

- 4. korak:** Otresite vodu s aktivatora najbolje što možete.
- 5. korak:** Pogledajte u aktivator i nastavak za usta kako biste se uvjerali da je voda potpuno isprala sav nakupljeni lijek. Ako i dalje ima nakupljenog lijeka, ponovite korake 3 - 5 iz ovog dijela.
- 6. korak:** Pustite da se aktivator osuši na zraku tijekom noći (**pogledajte Sliku 17**). **Nemojte** vraćati spremnik pod tlakom u aktivator ako je još uvijek mokar.



Slika 17

- 7. korak:** Nakon što se aktivator osuši, nježno u njega umetnite spremnik pod tlakom (**pogledajte Sliku 18**). Nemojte prejako pritiskati spremnik pod tlakom. To bi moglo dovesti do otpuštanja lijeka.



Slika 18

8. korak: Nakon svakog čišćenja ponovno pripremite inhalator lijeka **Bevespi Aerosphere**. Da biste ponovno pripremili inhalator, dobro ga protresite i pritisnite središnji dio pokazivača doze dvaput kako biste ispustili ukupno 2 udisaja u zrak, podalje od lica. Inhalator je sada spreman za uporabu.

Ako niste koristili inhalator lijeka Bevespi Aerosphere dulje od 7 dana, ako je bio izložen niskim temperaturama ili ako je pao na pod:

Ako niste koristili inhalator lijeka Bevespi Aerosphere dulje od 7 dana, ako je bio izložen niskim temperaturama ili ako je pao na pod, morate ga ponovno pripremiti prije uporabe.

Da biste ponovno pripremili inhalator, dobro ga protresite i dvaput pritisnite središnji dio pokazivača doze kako biste ispustili ukupno 2 udisaja u zrak, podalje od lica. Inhalator je sada spreman za uporabu.