

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder 9 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium, og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette tilsvarer en oppmålt dose (dvs. dose som forlater ventilen) på 10,4 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 8,3 mikrogram glykopyrronium, og 5,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon (inhalasjonsaerosol).

Hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bevespi Aerosphere er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er to inhalasjoner to ganger daglig (to inhalasjoner morgen og to inhalasjoner kveld).

Pasienter bør rådes til ikke å ta mer enn 2 inhalasjoner to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig og neste dose bør tas på det vanlige tidspunktet. Det skal ikke tas en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bevespi Aerosphere kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som krever dialyse, bør det kun brukes dersom den forventede nytteverdien veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Bevespi Aerosphere kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen relevante data vedrørende bruk av Bevespi Aerosphere hos pasienter

med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og legemidlet bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Bevespi Aerosphere hos barn og ungdom (under 18 år) ved indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

Bruksanvisning

Under aktivisering av Bevespi Aerosphere, utløses en dose av suspensjonen i høy hastighet fra trykkbeholderen. Når pasienten inhalerer via munnstykket samtidig som en dose utløses, følger legemidlet innåndingsluften ned i luftveiene.

Merk: Pasienter bør instrueres i riktig inhalasjonsteknikk. Det er viktig å instruere pasienten til:

- Les bruksanvisningen i pakningsvedlegget nøye. Pakningsvedlegget er pakket sammen med hver inhalator
- Ikke bruk inhalatoren dersom tørkemidlet som ligger i folieposen har lekket ut av pakningen
- Klargjør inhalatoren ved å riste den og frigi fire doser ut i luften før første gangs bruk, eller to doser når inhalatoren ikke har blitt brukt på over syv dager, eller har blitt eksponert for lave temperaturer eller har blitt mistet i bakken

For å få tilstrekkelig deponering av virkestoffet i lungene, må trykk og inhalering koordineres.

Pasienter som har vansker med å koordinere trykk og inhalering kan bruke Bevespi Aerosphere med et inhalasjonskammer for å sikre riktig administrering av legemidlet. Det er demonstrert kompatibilitet med inhalasjonskammeret Aerochamber Plus Flow-Vu (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke til akutt bruk

Bevespi Aerosphere er ikke indisert til å behandle akutte tilfeller av bronkospasme, dvs. som akuttbehandling.

Astma

Bevespi Aerosphere bør ikke brukes til å behandle astma.

Paradoksal bronkospasme

Som med annen inhalasjonsterapi kan administrasjon av dette legemidlet resultere i paradoksall bronkospasme, som kan være livstruende. Dersom paradoksall bronkospasme oppstår, bør behandlingen med legemidlet avbrytes og annen behandling vurderes.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter som hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer og takykardi kan ses etter administrering av muskarinreseptorantagonister og sympatomimetika, inkludert glykopyrronium eller formoterol. Pasienter med klinisk signifikant ukontrollert hjerte- og karsykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Bevespi Aerosphere bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlige hjerte- og karsykdommer, som iskemisk hjertesykdom, takyarytmi eller alvorlig hjertesvikt.

Forsiktighet bør også utvises hos pasienter med tyreotoksikose eller kjent eller mistenkt forlengelse av QTc-intervallet (se pkt. 4.5).

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan forårsake signifikant hypokalemi, som kan øke risikoen for hjertearytmi. Nedgangen i serumkalium er vanligvis forbigående og krever ikke tilskudd. Hos pasienter med alvorlig kols kan hypokalemi potenseres av hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5).

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre en økning i plasmaglukose.

Antikolinerg aktivitet

På grunn av dets antikolinerge aktivitet, bør Bevespi Aerosphere brukes med forsiktighet hos pasienter med symptomatisk prostatahyperplasi, urinretensjon eller trangvinkelglaukom (se pkt. 4.8).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Ettersom glykopyrronium hovedsakelig skilles ut renalt, bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), inkludert de med terminal nyresvikt med behov for dialyse, kun behandles med Bevespi Aerosphere dersom den forventede nytteverdien veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 5.2).

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør Bevespi Aerosphere kun brukes dersom den forventede nytteverdien veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 5.2). Disse pasientene bør overvåkes for potensielle bivirkninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Bevespi Aerosphere. Potensialet for metabolske interaksjoner vurderes imidlertid å være lavt ut fra *in vitro*-studier (se pkt. 5.2).

Ettersom glykopyrronium hovedsakelig elimineres via nyrene, kan interaksjoner potensielt forekomme med legemidler som påvirker nyrenes utskillelsesmekanismer. Glykopyrronium er et substrat *in vitro* for de renale transportproteinene OCT2 og MATE1/2K. Effekten av cimetidin, en probe-hemmer av OCT2 og MATE1, på disposisjonen av inhalert glykopyrronium viste en begrenset økning av total systemisk eksponering (AUC₀₋₁) på 22 % og en liten nedgang i renal clearance på 23 % ved samtidig administrering av cimetidin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Andre antimuskariner og sympatomimetika

Samtidig administrering av Bevespi Aerosphere og andre legemidler som inneholder antikolinergika og/eller langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister er ikke studert og anbefales ikke, siden det kan forsterke kjente bivirkninger fra muskarinantagonister eller beta₂-adrenerge agonister til inhalasjon (se pkt. 4.4 og 4.9).

Selv om det ikke er utført noen formelle interaksjonsstudier *in vivo* med Bevespi Aerosphere, indikerer studier ingen kliniske bevis på interaksjoner når det brukes samtidig med andre legemidler mot kols, inkludert korttidsvirkende beta₂-adrenerge bronkodilatorer, metylxantiner og perorale og inhalerte steroider.

Legemiddelindusert hypokalemi

Samtidig behandling med metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan potencere den mulige initielle hypokalemiske effekten av beta₂-adrenerge agonister, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

Adrenerge betablokkere

Adrenerge betablokkere (inkludert øyedråper) kan svekke eller hemme effekten av beta₂-adrenerge agonister som formoterol. Samtidig bruk av enten ikke-selektive eller selektive adrenerge betablokkere bør unngås med mindre det foreligger sterke grunner til å bruke dem. Dersom adrenerge betablokkere er nødvendige (inkludert øyedråper), er kardioselektive adrenerge betablokkere å foretrekke, selv om også disse bør gis med forsiktighet.

Andre farmakodynamiske interaksjoner

Bevespi Aerosphere bør administreres med forsiktighet til pasienter som blir behandlet med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Bevespi Aerosphere hos gravide kvinner.

Enkeltdosestudier hos mennesker har funnet at svært små mengder glykopyrronium passerer placentabarrieren. I dyrestudier har formoterol og glykopyrronium individuelt forårsaket bivirkninger i reproduksjonsstudier ved veldig høye doser/systemiske eksponeringsnivåer (se pkt. 5.3).

Bevespi Aerosphere bør kun brukes under graviditet dersom den forventede nytteverdien veier opp for de potensielle risikoene.

Amming

Det er ikke kjent om glykopyrronium eller formoterol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har blitt rapportert at glykopyrronium og formoterol overføres i morsmelk hos rotter.

Administrering av Bevespi Aerosphere til ammende kvinner bør kun vurderes dersom den forventede nytteverdien for moren er større enn en mulig risiko for spedbarnet (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Studier i rotter har vist bivirkninger på fertilitet kun ved dosenivåer som er høyere enn den maksimale eksponeringen hos mennesker for formoterol (se pkt. 5.3). Glykopyrronium forårsaket ikke noen bivirkninger på fertilitet hos rotter. Det er ikke sannsynlig at Bevespi Aerosphere administrert ved anbefalt dose vil påvirke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bevespi Aerosphere har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og kvalme er imidlertid vanlige bivirkninger som det bør tas hensyn til når man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen karakteriseres av klasseeffekter av antikolinergika og beta₂-adrenergika forbundet med enkeltkomponentene i kombinasjonen. De vanligste bivirkningene som ble rapportert hos pasienter som fikk Bevespi Aerosphere var hodepine (1,9 %), kvalme (1,4 %), muskelspasmer (1,4 %) og svimmelhet (1,3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningstabellen er basert på kliniske studier og erfaring med Bevespi Aerosphere etter godkjenning samt erfaring med enkeltkomponentene og relaterte produkter.

Bivirkningsfrekvensen er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger etter frekvens og organklasser

Organklasser	Foretrukket term	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert utslett og kløe	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi ¹	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Angst	Vanlige
	Agitasjon Rastløshet Insomni	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹ Svimmelhet	Vanlige
	Tremor ¹	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi Palpitasjoner Hjertearytmier (atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet ² , kvalme	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer ¹	Vanlige

Sykdommer i nyre og urinveier	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Urinretensjon ²	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerter	Vanlige

¹ Bivirkning forbundet med formoterol

² Bivirkning forbundet med glykopyrronium

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En overdose av Bevespi Aerosphere kan føre til overdrevne antikolinerge og/eller beta₂-adrenerge tegn og symptomer, hvorav de hyppigste inkluderer tåkesyn, munntørrehet, kvalme, muskelspasmer, tremor, hodepine, palpitasjoner og systolisk hypertensjon.

Dersom overdosering forekommer, bør pasienten gis støttende behandling med egnet overvåking etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika, ATC-kode: R03AL07.

Virkningsmekanisme

Bevespi Aerosphere inneholder to bronkodilatorer: glykopyrronium, en langtidsvirkende muskarinantagonist (kalles også et antikolinergikum), og formoterol, en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist med raskt innsettende effekt.

Glykopyrronium har samme affinitet til undergruppene av muskarinreseptorer M1 til M5. I luftveiene utviser det farmakologisk effekt ved å hemme M3-reseptoren i glatt muskulatur, noe som fører til bronkodilatasjon. Formoterol forårsaker direkte relaxering av glatt muskulatur i luftveiene som følge av økning av syklisk AMP via aktivering av adenylatsyklase. Kombinasjonen av disse virkestoffene med ulik virkningsmekanisme fører til additiv effekt sammenlignet med å bruke hver komponent alene.

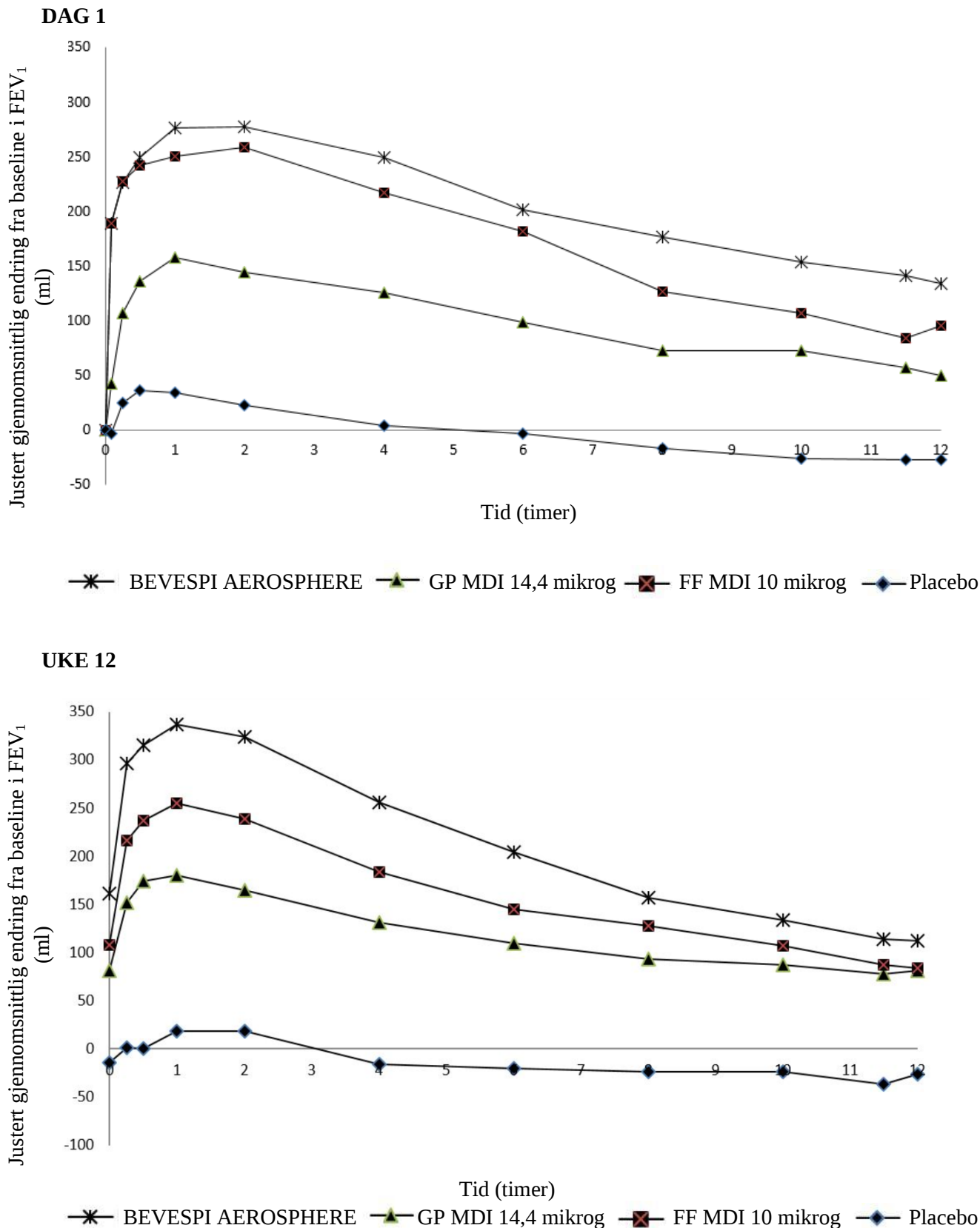
På grunn av forskjellen i tetthet av muskarinreseptorer og beta₂-adrenerge reseptorer i de sentrale og perifere luftveiene i lungene, er muskarinantagonister mer effektive i å relaxere sentrale luftveier og beta₂-adrenerge agonister er mer effektive i å relaxere perifere luftveier. Relaxering av både sentrale og perifere luftveier med kombinasjonsbehandling kan bidra til den fordelaktige effekten på lungefunksjon.

Farmakodynamiske effekter

I tre 24-ukers fase III-studier (PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4) ga Bevespi Aerosphere forbedring av lungefunksjon (som målt ved pre-dose trough forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund [FEV₁] om morgenen) sammenlignet med placebo, med en demonstrert innsettende effekt etter

5 minutter etter administrering av første dose på dag 1 (forbedring over placebo på 187 ml, 186 ml og 179 ml i henholdsvis PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4 [$p < 0,001$]). Gjennomsnittlig bronkodilerende effekt som ble oppnådd ved gjentatte målinger av FEV₁ på dag 1 og uke 12 fra PINNACLE 1 er vist i figur 1. Resultatene i PINNACLE 2 var tilsvarende de som ble observert i PINNACLE 1.

Figur 1 Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV₁ over tid på dag 1 og ved uke 12



Hjertets elektrofysiologi

En grundig placebo- og aktivt kontrollert (moksifloksacin) QT-studie hos 69 friske frivillige viste ikke en klinisk relevant effekt på QT-intervallet, med en terskelverdi på 10 ms. De største gjennomsnittlige (90 % øvre konfidensintervall) forskjellene fra placebo i baseline- og individuelt korrigert QT var 3,1 (4,7) ms for Bevespi Aerosphere (14,4/10 mikrog) og 7,6 (9,2) ms for glykopyrronium/formoterol med åtte ganger anbefalt dose glykopyrronium og fire ganger anbefalt dose formoterol.

Klinisk effekt

Det kliniske utviklingsprogrammet for Bevespi Aerosphere inkluderte tre 24-ukers, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppe, pivotale fase III-studier med 5433 pasienter med moderat til svært alvorlig kols (PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4).

Effekt på lungefunksjon

I studiene PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4 viste Bevespi Aerosphere forbedring av “trough” FEV₁ over 24 uker relativt til placebo, glykopyrronium og formoterol ($p < 0,0001$) [se tabell 2]. Den bronkodilaterende effekten ble ikke svekket over tid. Bevespi Aerosphere viste også forbedring i peak FEV₁ innen 2 timer etter dosering over 24 uker relativt til placebo, glykopyrronium og formoterol ($p < 0,0001$) [se tabell 2].

Det var forbedring i “trough” FEV₁ uavhengig av alder, kjønn, grad av luftveisbegrensning, symptomer ved baseline, røykestatus eller bruk av inhalerte kortikosteroider.

Symptomatiske utfall

Kortpustethet

I PINNACLE 1 og PINNACLE 2 ga Bevespi Aerosphere forbedringer av kortpustethet som demonstrert ved Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index (SAC TDI) fokalscore over 24 uker sammenlignet med placebo og glykopyrronium (se tabell 2). Forbedringer sammenlignet med formoterol ble observert i PINNACLE 2 (se tabell 2). I PINNACLE 4 ga Bevespi Aerosphere forbedring av kortpustethet som demonstrert ved TDI fokalscore over 24 uker sammenlignet med placebo og glykopyrronium (se tabell 2).

Helserelatert livskvalitet

I PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4 førte Bevespi Aerosphere til en forbedring i sykdomsspesifikk helserelatert livskvalitet: som vurdert ved en nedgang i St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalscore over 24 uker sammenlignet med placebo og glykopyrronium (se tabell 2). Det var forbedringer sammenlignet med formoterol i PINNACLE 1 og PINNACLE 2.

Tabell 2 Lungefunksjon, symptomatiske og helserelatert livskvalitetsutfall over 24 uker

Behandlingssammenligning med Bevespi Aerosphere	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall, p-verdi)				
	Trough FEV ₁ (ml) ^a	Peak FEV ₁ (ml)	SAC-TDI / TDI fokalscore ^b	SGRQ totalscore	Daglig anfalls-Ventoline (inhalasjoner/dag) ^c
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N = 526) vs placebo (N = 219)	158 (132, 183) $p < 0,0001$	288 (259, 317) $p < 0,0001$ [#]	0,47 (0,21, 0,72) $p = 0,0003$	-2,39 (-4,07, -0,71) $p = 0,0053$ [#]	-1,08 (-1,43, -0,73) $p < 0,0001$ [#]
Bevespi Aerosphere (N = 526)	60	123	0,27	-1,90	-0,26

vs Glykopyrronium (N = 451)	(39, 80) p < 0,000 1	(100, 146) p < 0,000 1 [#]	(0,07, 0,47) p = 0,008 6 [#]	(-3,24, 0,57) p = 0,0052 [#]	(-0,53, 0,01) p = 0,0619
Bevespi Aerosphere (N = 526) vs formoterolfumarat (N = 449)	64 (44, 84) p < 0,000 1	81 (59, 104) p < 0,000 1 [#]	0,16 (-0,03, 0,36) p = 0,106 0	-0,75 (-2,08, 0,57) p = 0,2640	-0,01 (-0,27, 0,26) p = 0,9683
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (N = 510) vs placebo (N = 223)	129 (103, 155) p < 0,000 1	278 (249, 308) p < 0,000 1	0,33 (0,11, 0,56) p = 0,004 1	-1,66 (-3,34, 0,02) p = 0,0534	-1,04 (-1,37, -0,72) p < 0,0001
Bevespi Aerosphere (N = 510) vs Glykopyrronium (N = 439)	55 (34, 76) p < 0,000 1	129 (106, 153) p < 0,000 1	0,21 (0,03, 0,40) p = 0,019 9	-1,28 (-2,62, 0,06) p = 0,0605	-0,57 (-0,83, -0,31) p < 0,0001
Bevespi Aerosphere (N = 510) vs formoterolfumarat (N = 437)	57 (36, 78) p < 0,000 1	76 (52, 99) p < 0,000 1	0,28 (0,10, 0,46) p = 0,002 8	-1,22 (-2,56, 0,13) p = 0,0760	-0,29 (-0,55, -0,03) p = 0,0274 [#]
PINNACLE 4					
Bevespi Aerosphere (N = 551) vs placebo (N = 235)	155 (129, 180) p < 0,000 1	293 (265, 321) p < 0,000 1	0,80 (0,47, 1,13) p < 0,000 1	-3,50 (-5,18, - 1,82) p < 0,0001	-0,98 (-1,47, -0,49) p < 0,0001
Bevespi Aerosphere (N = 551) vs glykopyrronium (N = 474)	55 (35, 76) p < 0,000 1	141 (119, 163) p < 0,000 1	0,33 (0,07, 0,59) p = 0,012 5	-1,62 (-2,94, - 0,30) p = 0,0165	-0,77 (-1,16, -0,38) p < 0,0001

Bevespi Aerosphere (N = 551) vs formoterolfumarat (N = 480)	72 (52, 92) p < 0,000 1	97 (75, 119) p < 0,000 1	0,15 (-0,11, 0,41) p = 0,253 0	-0,27 (-1,59, 1,05) p = 0,6908	-0,41 (-0,80, -0,03) p = 0,0345 [#]
--	----------------------------------	-----------------------------------	--	---	--

^N Antall i Intent to Treat-populasjonen

^a Primært endepunkt i alle studier

^b PINNACLE 1 og PINNACLE 2 brukte SAC-TDI. PINNACLE 4 brukte TDI. SAC-TDI var et primært endepunkt kun i PINNACLE 1 og PINNACLE 2

^c Fra anfalls-Ventoline-brukerpopulasjonen i PINNACLE 4

[#] Det ble brukt en hierarkisk statistisk testprosedyre i denne studien og denne sammenligningen var under en sammenligning som ikke oppnådde statistisk signifikans. Statistisk signifikans for denne sammenligningen kan derfor ikke antas.

Kols-eksaserbasjoner

De individuelle studiene var ikke spesifikt designet for å evaluere effekten av behandlinger på kols-eksaserbasjoner og pasienter ble ekskludert fra studiene dersom en alvorlig eksaserbasjon eller flere enn 2 moderate eksaserbasjoner forekom.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Bevespi Aerosphere i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kols (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter inhalering av kombinasjonen glykopyrronium og formoterol var farmakokinetikken til hver komponent tilsvarende den observert når hvert virkestoff ble administrert separat. For farmakokinetiske forhold kan derfor hver komponent vurderes separat.

Effekt av inhalasjonskammer

Bruk av Bevespi Aerosphere med inhalasjonskammeret Aerochamber Plus Flow-Vu hos pasienter med kols økte den totale systemiske eksponeringen for glykopyrronium (som målt ved AUC₀₋₁₂) med 16 %, mens eksponeringen for formoterol var uforandret.

Absorpsjon

Etter inhalert administrering av Bevespi Aerosphere hos personer med kols, forekom C_{max} for glykopyrronium etter omtrent 5 minutter og C_{max} for formoterol innen 20 til 60 minutter. Steady state oppnås innen 2-3 dager med gjentatt dosering av Bevespi Aerosphere, og graden av eksponering er omtrent 2,3 ganger og 1,5 ganger høyere enn etter første dose for henholdsvis glykopyrronium og formoterol.

En lungedeponeringsstudie med Bevespi Aerosphere utført hos friske frivillige viste at i gjennomsnitt deponeres 38 % av den nominelle dosen i lungene. Det ble observert både sentral og perifer deponering.

Distribusjon

Glykopyrronium

Det estimerte Vc/F (volum av sentralt kompartment) og Vp1/F (volum av perifert kompartment) for glykopyrronium er henholdsvis 741 l og 2990 l i henhold til en populasjonsfarmakokinetisk analyse. I

konsentrasjonsområdet 2-500 nmol/l varierte plasmaproteinbindingen til glykopyrronium fra 43 % til 54 %.

Formoterol

Det estimerte V_c/F (volum av sentralt kompartiment) og V_p1/F (volum av perifert kompartiment) for formoterol er henholdsvis 1030 l og 647 l i henhold til en populasjonsfarmakokinetisk analyse. I konsentrasjonsområdet 10-500 nmol/l varierte plasmaproteinbindingen til formoterol fra 46 % til 58 %.

Biotransformasjon

Glykopyrronium

Ut fra litteraturen og en *in vitro* human hepatocytstudie spiller metabolisme en liten rolle i eliminasjonen av glykopyrronium totalt sett. CYP2D6 var enzymet som hovedsakelig var involvert i metabolismen av glykopyrronium.

In vitro-studier indikerer at glykopyrronium ikke hemmer noen subgrupper av cytokrom P450 og at det ikke er noen induksjon av CYP1A2, 2B6 eller 3A4.

Formoterol

Metabolismen av formoterol er primært ved direkte glukuronidering og O-demetylering etterfulgt av konjugering til inaktive metabolitter. Sekundære metabolske veier inkluderer deformylering og sulfatkonjugering. CYP2D6 og CYP2C har blitt identifisert som hovedsakelig ansvarlig for O-demetylering.

In vitro-studier indikerer at formoterol ikke hemmer CYP450-enzymmer ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering av en dose på 0,2 mg radiomerket glykopyrronium, ble 85 % av dosen gjenfunnet i urinen 48 timer etter dosering, og noe av radioaktiviteten ble også gjenfunnet i galle. Terminal eliminasjonshalveringstid for glykopyrronium etter oral inhalasjon, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 15 timer.

Utskillelse av formoterol ble undersøkt hos seks friske frivillige etter samtidig administrering av radiomerket formoterol peroralt og intravenøst. I denne studien ble 62 % av radiomerket formoterol utskilt i urinen, mens 24 % ble utskilt i feces. Terminal eliminasjonshalveringstid for formoterol etter oral inhalasjon, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 13 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Lineær farmakokinetikk ble sett for glykopyrronium (doseområde: 14,4 til 115,2 mikrog) og formoterol (doseområde: 2,4 til 19,2 mikrog) etter oral inhalasjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ut fra tilgjengelige data er det ikke nødvendig med dosejustering av Bevespi Aerosphere hos geriatriske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier som evaluerer effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til glykopyrronium og formoterol. Effekten av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen for glykopyrronium og formoterol i opptil 12 uker ble evaluert i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) varierte fra 30-196 ml/min, som representerer et område fra moderat til ingen nedsatt nyrefunksjon. Systemisk eksponering (AUC_{0-12}) hos personer

med kols med moderat-til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR på 30-45 ml/min) er omtrent 30 % høyere for glykopyrronium sammenlignet med personer med kols med normal nyrefunksjon (eGFR på > 90 ml/min). Personer med kols med både lav kroppsvekt og moderat-til alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha en omtrentlig dobling av systemisk eksponering for glykopyrronium. Nyrefunksjon ble ikke funnet å påvirke eksponeringen for formoterol.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført med Bevespi Aerosphere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden formoterol hovedsakelig elimineres via levermetabolisme, vil imidlertid en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Glykopyrronium fjernes hovedsakelig fra systemisk sirkulasjon ved renal utskillelse, og nedsatt leverfunksjon vil dermed ikke forventes å føre til utrygg systemisk eksponering.

Andre spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse av glykopyrronium ble utført basert på data samlet inn fra totalt 311 personer med kols. Farmakokinetikken til glykopyrronium ble best beskrevet med en to-kompartments disposisjonsmodell med førsteordens absorpsjon og lineær eliminasjon. Typisk clearance (CL/F) av glykopyrronium var 124 l/t.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse av formoterol ble utført basert på data samlet inn fra totalt 437 personer med kols. Farmakokinetikken til formoterol ble best beskrevet med en to-kompartments disposisjonsmodell med førsteordens hastighetskonstant for absorpsjon og lineær eliminasjon. Typisk clearance (CL/F) av formoterol var 99 l/t.

Dosejusteringer er ikke nødvendig ut fra effekten av alder, kjønn og vekt på de farmakokinetiske parametrene til glykopyrronium og formoterol.

Det var ingen store forskjeller i total systemisk eksponering (AUC) for begge virkestoffene mellom friske japanske og vestlige personer. Det er ikke tilstrekkelige farmakokinetiske data tilgjengelig til å sammenligne eksponering for andre etnisiteter eller raser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Toksisiteten som ble observert i studier med kombinasjonen glykopyrronium og formoterol hos hunder var forbundet med den farmakologiske effekten av formoterol, inkludert effekter hovedsakelig på hjerte- og karsystemet, bestående av hyperemi, takykardi, arytmier og lesjoner i myokard. Dette er kjente farmakologiske manifestasjoner sett etter administrering av høye doser med beta-adrenerge reseptoragonister. Det ble ikke sett signifikante effekter som kunne tilskrives glykopyrronium.

Reproduksjonsstudier hos dyr med formoterol har vist noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering og implanteringsstap, samt nedsatt tidlig postnatal overlevelse og fødselsvekt ved betydelig høyere systemisk eksponering enn de som oppnås under klinisk bruk. Disse dataene fra dyrestudier har imidlertid liten relevans for mennesker. En liten økning i forekomsten av leiomyomer i uterus er sett hos rotter og mus behandlet med formoterol. Dette anses som en klasseeffekt i gnagere etter langvarig eksponering for høye doser med beta₂-adrenerge reseptoragonister.

Reproduksjonsstudier hos dyr med glykopyrronium har vist noe redusert fødselsvekt for rotte og kanin og lav økning av kroppsvekt hos avkom av rotter før avvenning ble sett ved atskillig høyere systemiske eksponeringer enn de som ble oppnådd under klinisk bruk. Det ble ikke sett tegn på karsinogenitet i toårige studier med rotter og mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Norfluran
1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin
Kalsiumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.
Stikk ikke hull på trykkbeholderen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatoren er en inhalator med oppmålt dose i en trykkbeholder, som består av en trykkbeholder av aluminium med en tilkoblet doseindikator og som kommer med en hvit plasthylse og munnstykke med en oransje beskyttelseshette. Hver inhalator er individuelt pakket i en foliebelagt pose som inneholder tørkemiddel og er pakket i en eske.

Pakningsstørrelser:
Pakning à 1 inhalator med 120 doser.
Multipakning som inneholder 360 (3 inhalatorer à 120) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Trykkbeholderen skal ikke ødelegges, stikkes hull på eller brennes, selv når den tilsynelatende er tom.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. desember 2018

Dato for siste fornyelse: 15. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – ÉN INHALATOR****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium, og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

Inneholder fluorholdige klimagasser.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.
120 doser (1 inhalator)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Ristes godt før bruk.
Bruk til inhalasjon
Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.
Stikk ikke hull på trykkbeholderen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1339/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

bevespi aerosphere

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium, og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

Inneholder fluorholdige klimagasser.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Multipakning: 360 (3 pakninger à 120) doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ristes godt før bruk.

Bruk til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.
Stikk ikke hull på trykkbeholderen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1339/002 360 doser (3 pakninger à 120 doser)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bevespi aerosphere

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium, og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

Inneholder fluorholdige klimagasser.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

120 doser (1 inhalator). Komponent av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ristes godt før bruk.

Bruk til inhalasjon

Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.
Stikk ikke hull på trykkbeholderen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1339/002 360 doser (3 pakninger med 120 doser)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bevespi aerosphere

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
FOLIEPOSE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Bruk til inhalasjon
Les pakningsvedlegget før bruk.
Ristes godt før bruk.

Ikke svelg tørkemidlet.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ INHALATOR (PLASTHYLSE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrog/5 mikrog inhalasjonsaerosol
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat
Bruk til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 doser

6. ANNET

AstraZeneca

Dato for åpnet pose: _____

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ INHALATOR (TRYKKBEHOLDER)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrog/5 mikrog inhalasjonsaerosol
glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat
Bruk til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 doser

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bevespi Aerosphere er og hva det brukes mot
 2. Hva du må vite før du bruker Bevespi Aerosphere
 3. Hvordan du bruker Bevespi Aerosphere
 4. Mulige bivirkninger
 5. Hvordan du oppbevarer Bevespi Aerosphere
 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
- Bruksanvisning

1. Hva Bevespi Aerosphere er og hva det brukes mot

Bevespi Aerosphere inneholder to virkestoffer som kalles glykopyrronium og formoterolfumaratdihydrat. Disse tilhører en gruppe legemidler som kalles langtidsvirkende bronkodilatorer.

Bevespi Aerosphere brukes for å gjøre det å lettere å puste hos voksne som har en lungesykdom som kalles kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Kols er en kronisk sykdom i luftveiene i lungene som ofte er forårsaket av røyking. Ved kols vil musklene rundt luftveiene trekke seg sammen, noe som gjør det vanskelig å puste.

Legemidlet hindrer at musklene rundt luftveiene trekker seg sammen, som gjør det lettere for luft å passere inn og ut av lungene.

Bevespi Aerosphere tilfører virkestoffene direkte til luftveiene i lungene dine når du puster inn. Den vil hjelpe med å redusere påvirkningen kols har på dagliglivet ditt.

2. Hva du må vite før du bruker Bevespi Aerosphere

Bruk ikke Bevespi Aerosphere

- dersom du er allergisk overfor glykopyrronium, formoterolfumaratdihydrat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du bruker Bevespi Aerosphere.

Advarsler og forsiktighetsregler

Bevespi Aerosphere brukes regelmessig for langvarig behandling av kols. Bruk ikke dette legemidlet til å behandle plutselige anfall med kortpustethet eller hvesende pust.

Umiddelbare pustevansker

Dersom du får tetthet i brystet, hosting, hvesing eller kortpustethet umiddelbart etter at du har brukt Bevespi Aerosphere:

Slutt å bruke dette legemidlet og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart, da du kan ha en alvorlig tilstand som kalles paradoksal bronkospasme.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Bevespi Aerosphere dersom

- du har astma. Bruk ikke dette legemidlet ved astma
- du har hjerteproblemer
- du har diabetes
- du har lave verdier av kalium i blodet
- du har problemer med skjoldbruskkjertelen (kalt tyreotoksikose)
- du har et spesielt øyeproblem som kalles trangvinkelglaukom (også kjent som vinkelblokkglaukom)
- du har prostataproblemer, eller problemer med å urinere
- du har nyre- og leverproblemer

Fortell alltid legen din om andre helseproblemer.

Barn og ungdom

Bevespi Aerosphere skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bevespi Aerosphere

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Enkelte legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker, eller øke sannsynligheten for at du får bivirkninger. Disse inkluderer:

- legemidler som virker på samme måte som Bevespi Aerosphere, slik som legemidler som inneholder virkestoffer som tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium, salmeterol, vilanterol, olodaterol eller indakaterol. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det anbefales ikke å bruke Bevespi Aerosphere sammen med disse legemidlene.
- legemidler som reduserer kalium i blodet ditt. Disse inkluderer:
 - kortikosteroider som du tar via munnen (slik som prednisolon),
 - vanddrivende (diuretika) (som furosemid eller hydroklortiazid) brukt mot høyt blodtrykk,
 - enkelte legemidler som brukes til behandling av pustelidelser, kalt metylxantiner (som teofyllin);
- legemidler kalt betablokkere som kan brukes til behandling av høyt blodtrykk eller andre hjerteproblemer (som atenolol eller propranolol) eller til behandling av glaukom (som timolol);
- legemidler som kan forlenge «QT-intervallet» (en type endring i elektrisk aktivitet i hjertet ditt). Disse inkluderer legemidler for behandling av:
 - depresjon (slik som monoaminoksidasehemmere eller trisykliske antidepressiva),
 - bakterieinfeksjoner (slik som erytromycin, klaritromycin, telitromycin),
 - allergiske reaksjoner (antihistaminer).

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen din eller apotek før du bruker Bevespi Aerosphere.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar Bevespi Aerosphere dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Bevespi Aerosphere dersom du er gravid, med mindre legen din har sagt at du kan gjøre det.

Bruk ikke Bevespi Aerosphere dersom du ammer, med mindre legen din har sagt at du kan gjøre det.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Svimmelhet og kvalme er imidlertid vanlige bivirkninger som kan forekomme. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever dette.

3. Hvordan du bruker Bevespi Aerosphere

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal bruke

Anbefalt dose er to inhalasjoner to ganger daglig.

Det er viktig å bruke Bevespi Aerosphere hver dag, selv om du ikke har symptomer på kols på det tidspunktet.

Hvordan det brukes

Bevespi Aerosphere er til inhalasjonsbruk.

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget. Hvis du er usikker på hvordan du bruker Bevespi Aerosphere, kontakt lege eller apotek.

Bruk av Bevespi Aerosphere med et inhalasjonskammer

Snakk med lege eller apotek hvis du synes det er vanskelig å puste inn og trykke på inhalatoren samtidig. Det er mulig å bruke et inhalasjonskammer sammen med inhalatoren din.

Dersom du tar for mye av Bevespi Aerosphere

Dersom du har brukt mer Bevespi Aerosphere enn du burde, snakk med lege eller apotek umiddelbart. Du kan få behov for medisinsk hjelp. Du kan merke at hjertet ditt slår raskere enn vanlig, du føler deg skjelve, du har synsforstyrrelser, har tørr munn eller har hodepine eller føler deg kvalm.

Dersom du har glemt å ta Bevespi Aerosphere

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta den så snart du kommer på det. Hvis det derimot nesten er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta ikke mer enn to inhalasjoner to ganger daglig.

Dersom du avbryter behandling med Bevespi Aerosphere

Dette legemidlet er ment for langvarig bruk. Det vil kun ha effekt så lenge du bruker det.

Du skal ikke stoppe med mindre legen din forteller deg det, selv om du føler deg bedre, ettersom symptomene dine kan bli forverret. Hvis du vil stoppe behandlingen må du snakke med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Du må stoppe å bruke Bevespi Aerosphere og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hevelse i ansiktet, særlig rundt munnen (hevelse av tungen eller halsen kan gjøre det vanskelig å svelge),
- utslett og elveblest ledsaget av pustevansker
- plutselig ørhet

Disse symptomene kan være tegn på en allergisk reaksjon som kan bli alvorlig.

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- munntørhet
- uvelhetsfølelse (kvalme)
- smertefull og hyppig vannlating (kan være tegn på urinveisinfeksjon)
- muskelkramper
- brystmerter
- angst
- svimmelhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- skjelving eller risting
- høye blodsukkernivåer
- uro
- rastløshet
- søvnvansker
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- vanskeligheter med å urinere (urinretensjon)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bevespi Aerosphere

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og trykkbeholderen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Inhalatoren kan brukes i opptil 3 måneder etter at posen er åpnet første gang. Skriv datoen for når posen ble åpnet på etiketten på inhalatoren på det angitte feltet.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Advarsel: Trykkbeholderen skal ikke skades, punkteres eller brennes, selv når den virker tom. Skal ikke eksponeres for høyere temperaturer enn 50 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bevespi Aerosphere

Virkestoffene er glykopyrronium og formoterolfumaratdihydrat.

Hver enkelt dose gir en dose på 9 mikrogram glykopyrroloniumbromid (tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrrolonium) og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette tilsvarer en oppmålt dose (dvs. dose som forlater ventilen) på 10,4 mikrogram glykopyrroloniumbromid tilsvarende 8,3 mikrogram glykopyrrolonium, og 5,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Andre innholdsstoffer er norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

Inneholder fluorholdige klimagasser. Hver inhalator inneholder 10,6 g norfluran (HFC-134a) som tilsvarer 0,015 tonn CO₂-ekvivalenter (GWP-verdi (globalt oppvarmingspotensial) = 1 430).

Hvordan Bevespi Aerosphere ser ut og innholdet i pakningen

Bevespi Aerosphere er en inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Bevespi Aerosphere kommer i en trykkbeholder med en doseindikator som er utstyrt med en hvit plasthylse og munnstykke (se figur 1 i Bruksanvisning på slutten av dette pakningsvedlegget). Munnstykket er dekket av en oransje beskyttelseshette. Bevespi Aerosphere kommer i en foliepose som inneholder tørkemiddel og er pakket i en eske.

Virkestoffene er til stede i en inhalasjonsaerosol i trykkbeholderen.

Bevespi Aerosphere er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 inhalator med 120 doser, og i multipakninger som inneholder 3 inhalatorer, hver med 120 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon glykopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

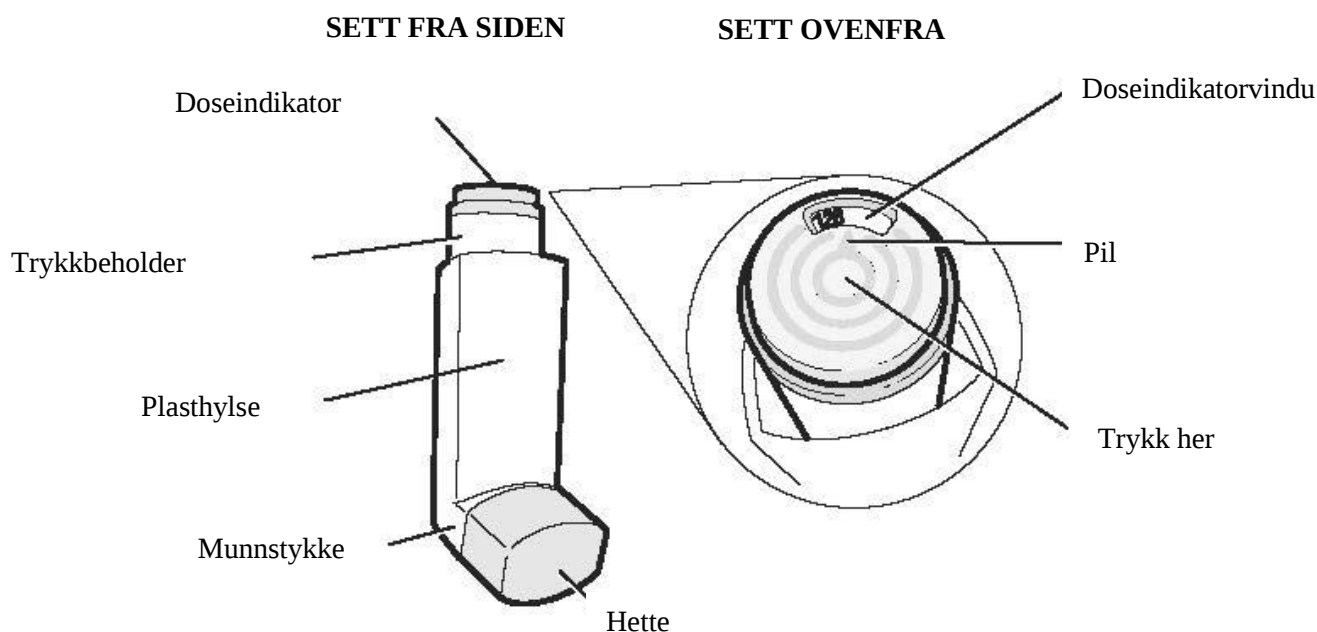
Les denne bruksanvisningen og pakningsvedlegget før du begynner å bruke Bevespi Aerosphere og hver gang du får en ny inhalator. Den kan inneholde oppdatert informasjon. Denne informasjonen bør brukes sammen med samtaler med legen din om din medisinske tilstand og behandling.

Viktig informasjon:

- **Kun til inhalasjon**
- Bruk Bevespi Aerosphere nøyaktig slik legen har fortalt deg
- Snakk med lege eller apotek hvis du har noen spørsmål om bruk av inhalatoren

Delene av din Bevespi Aerosphere inhalator (se figur 1):

- Bevespi Aerosphere kommer i en trykkbeholder med doseindikator som er plassert i en plasthylse.
 - **Bruk ikke** plasthylsen til Bevespi Aerosphere med et annet legemiddel.
 - **Bruk ikke** trykkbeholderen til Bevespi Aerosphere med en annen plasthylse.



Figur 1

- Bevespi Aerosphere kommer med en doseindikator på toppen av trykkbeholderen (se figur 1). Vinduet på doseindikatoren viser deg hvor mange doser legemiddel du har igjen. Én dose legemiddel utløses hver gang du trykker på midten av doseindikatoren.

Før du bruker Bevespi Aerosphere for første gang

Før du bruker Bevespi Aerosphere for første gang, må du sikre at pilen på doseindikatoren peker til høyre for "120"-merket i vinduet på doseindikatoren (se figur 1).

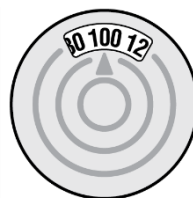
- Pilen peker på 120 etter at 10 doser er avgitt fra Bevespi Aerosphere. Dette betyr at det er 120 doser legemiddel igjen i trykkbeholderen (se figur 2a).
- Pilen peker mellom 100 og 120 etter at du har tatt 10 doser til. Dette betyr at det er 110 doser legemiddel igjen i trykkbeholderen (se figur 2b).
- Pilen peker på 100 etter at du har tatt 10 doser til. Dette betyr at det er 100 doser legemiddel igjen i trykkbeholderen (se figur 2c).



Figur 2a
120 doser

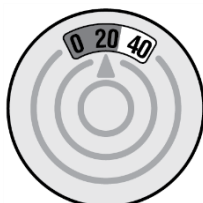


Figur 2b
110 doser



Figur 2c
100 doser

- Vinduet på doseindikatoren vil bevege seg etter hver 10. dose. Nummeret i doseindikatorvinduet vil bevege seg etter hver 20. dose.

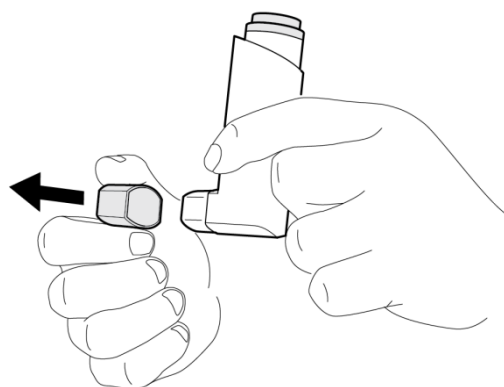


Figur 2d

- Fargen i doseindikatorvinduet endres til rød, som vist i det skraverte området, når det bare er 20 doser legemiddel igjen i inhalatoren (se figur 2d).
- Når pilen når '0', må du slutte å bruke inhalatoren. Det kan hende inhalatoren ikke føles tom og det kan virke som den fortsatt virker. Du vil imidlertid ikke få riktig mengde legemiddel dersom du fortsetter å bruke den.

Klargjøring av Bevespi Aerosphere inhalator for bruk:

- Din Bevespi Aerosphere inhalator kommer i en foliepose som inneholder et tørkemiddel.
 - Ta Bevespi Aerosphere inhalatoren ut av folieposen.
 - Kast posen og tørkemidlet. Bruk ikke inhalatoren dersom tørkemidlet i folieposen har lekket ut av pakningen.

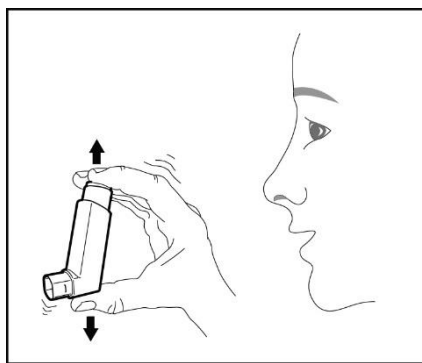


Figur 3

Klargjøring av Bevespi Aerosphere inhalator:

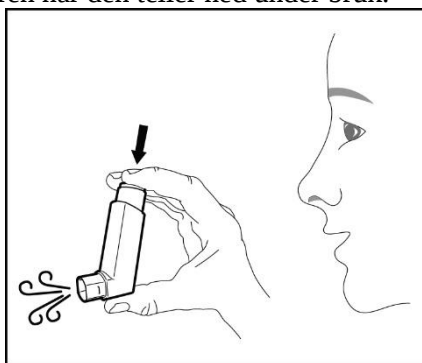
Før du bruker Bevespi Aerosphere for første gang, må du klargjøre inhalatoren.

- Fjern hetten fra munnstykket (se figur 3). Undersøk på innsiden av munnstykket før du bruker inhalatoren for å se at den er tom.
- Hold inhalatoren loddrett, bort fra ansiktet og rist den godt (se figur 4).



Figur 4

- Trykk bestemt ned på midten av doseindikatoren til trykkbeholderen stopper å bevege seg i inhalatoren. Dette vil frigjøre en dose legemiddel fra munnstykket (se figur 5). Du kan høre et lavt klikk fra doseindikatoren når den teller ned under bruk.

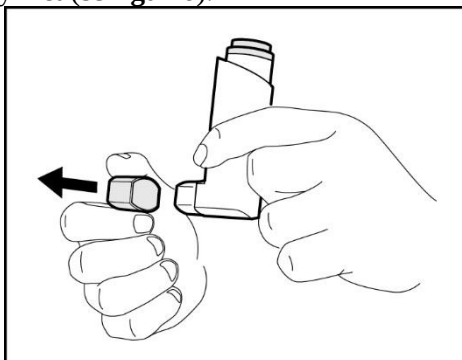


Figur 5

- **Gjenta klargjøringstrinnene 3 ganger til (se figur 4 og figur 5).** Rist inhalatoren godt før hver klargjøringsdose.
- Etter å ha klargjort 4 ganger, skal doseindikatoren peke til høyre for “120” og inhalatoren er nå klar til bruk.

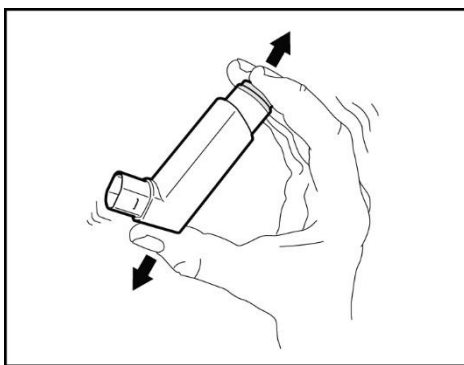
Bruk av Bevespi Aerosphere inhalator:

Steg 1: Fjern hetten fra munnstykket (se figur 6).



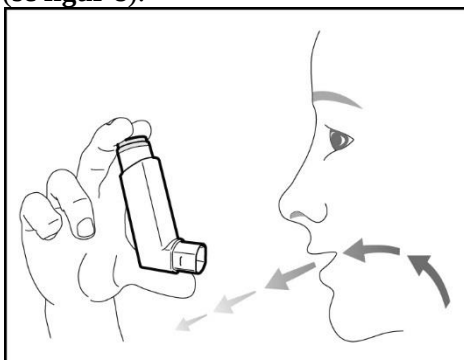
Figur 6

Steg 2: Rist inhalatoren godt før hver bruk (se figur 7).



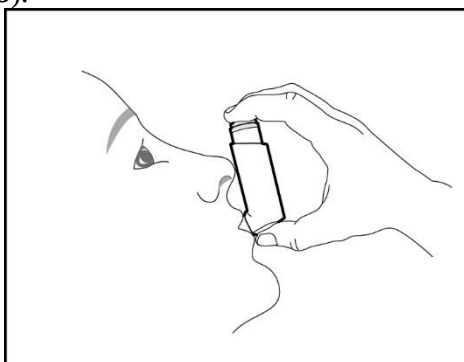
Figur 7

Steg 3: Hold inhalatoren med munnstykket pekende mot deg og pust ut gjennom munnen så dypt som du er komfortabel med (se figur 8).



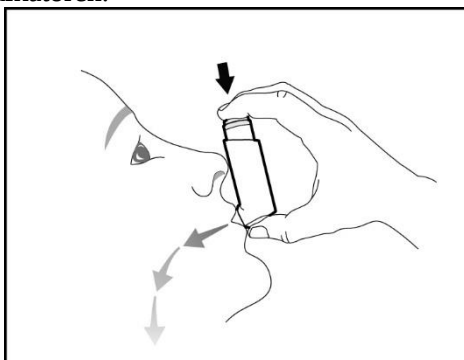
Figur 8

Steg 4: Lukk leppene rundt munnstykket og bøy hodet bakover mens du holder tungen under munnstykket (se figur 9).



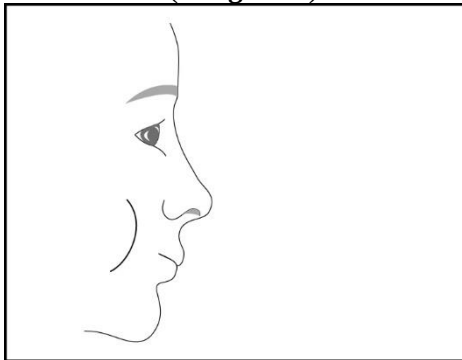
Figur 9

Steg 5: Mens du puster inn dypt og sakte, trykk ned midten av doseindikatoren til trykkbeholderen stopper å bevege seg i inhalatoren, og en dose legemiddel har blitt frigitt (se figur 10). Stopp da å trykke ned doseindikatoren.



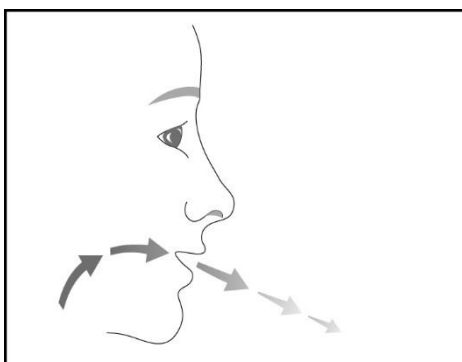
Figur 10

Steg 6: Når du er ferdig med å puste inn, fjern munnstykket fra munnen. Hold pusten så lenge du er komfortabel med, opptil 10 sekunder (**se figur 11**).



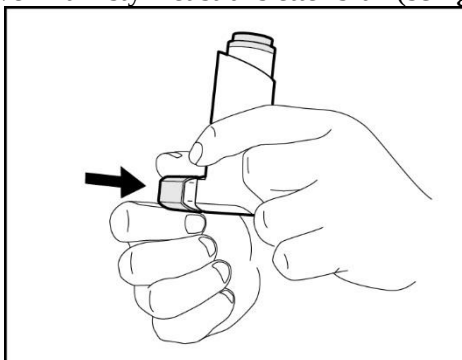
Figur 11

Steg 7: Pust forsiktig ut (**se figur 12**). Gjenta steg 2 til 7 for å ta din andre dose med Bevespi Aerosphere.



Figur 12

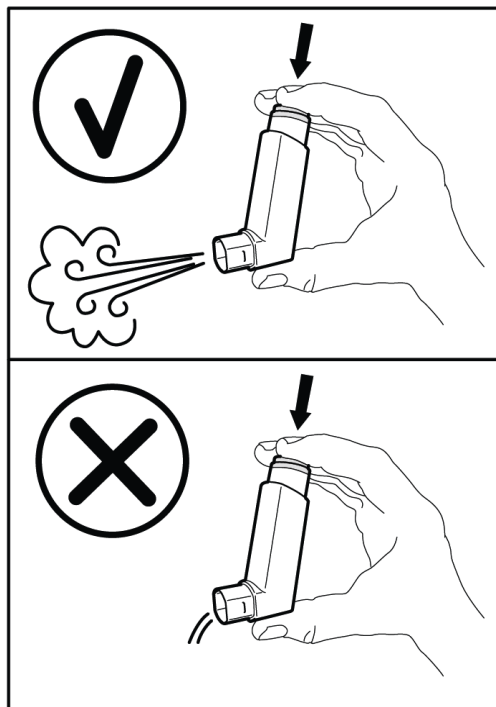
Steg 8: Plasser hetten tilbake over munnstykket straks etter bruk (**se figur 13**).



Figur 13

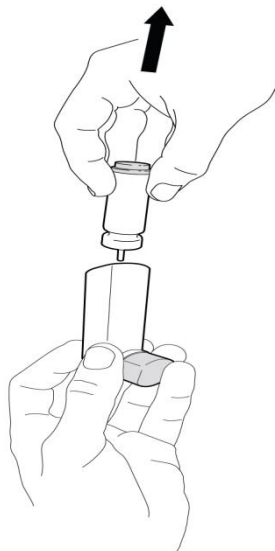
Hvordan du rengjør din Bevespi Aerosphere:

Rengjør inhalatoren én gang hver uke de første 3 ukene. Det er veldig viktig å holde inhalatoren ren slik at legemiddel ikke samler seg opp og blokkerer sprayen gjennom munnstykket (**se figur 14**).



Figur 14

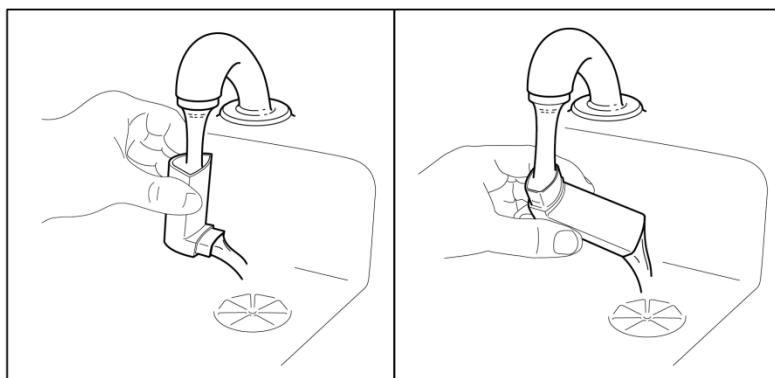
Steg 1: Ta trykkbeholderen ut av inhalatoren (**se figur 15**). **Ikke** rengjør trykkbeholderen eller la den bli våt.



Figur 15

Steg 2: Fjern beskyttelseshetten fra munnstykket.

Steg 3: Hold plasthylsen under en kran og skyll den med varmt vann i omtrent 30 sekunder. Snu plasthylsen opp-ned og skyll den igjen gjennom munnstykket i omtrent 30 sekunder (**se figur 16**).

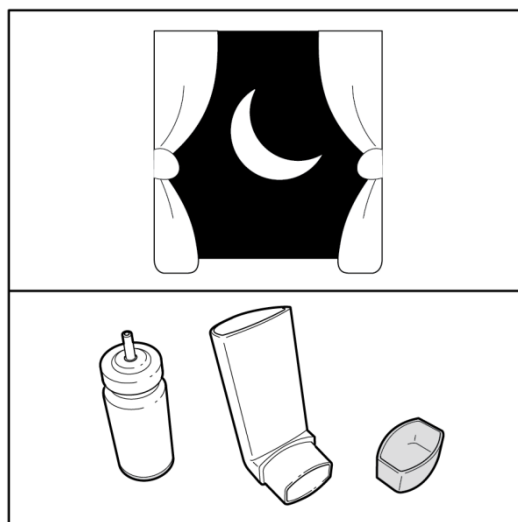


Figur 16

Steg 4: Rist bort så mye vann fra plasthylsen som du får til.

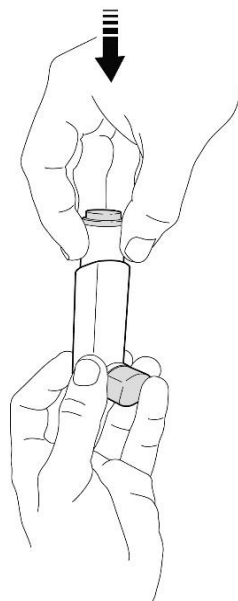
Steg 5: Se inn i plasthylsen og munnstykket for å forsikre deg om at alt oppsamlet legemiddel har blitt vasket bort. Dersom det er noe oppsamlet legemiddel igjen, gjenta steg 3 til 5 i denne delen.

Steg 6: La plasthylsen lufttørke over natten (se figur 17). **Ikke** sett trykkbeholderen tilbake i plasthylsen mens den fortsatt er våt.



Figur 17

Steg 7: Når plasthylsen er tørr, sett trykkbeholderen forsiktig ned i plasthylsen (se figur 18). **Ikke** trykk for hardt på trykkbeholderen. Dette kan utløse en dose.



Figur 18

Steg 8: Klargjør **Bevespi Aerosphere** inhalatoren på nytt etter hver rengjøring. For å klargjøre inhalatoren på nytt, rist inhalatoren godt og trykk ned på midten av doseindikatoren to ganger for å utløse totalt 2 doser i luften vekk fra ansiktet ditt. Inhalatoren er nå klar til bruk.

Dersom du ikke bruker Bevespi Aerosphere på mer enn 7 dager eller dersom den er utsatt for lave temperaturer eller mistet i bakken:

Dersom du ikke bruker Bevespi Aerosphere på mer enn 7 dager eller dersom inhalatoren utsettes for lave temperaturer eller har blitt mistet i bakken, må du klargjøre den på nytt før bruk.

For å klargjøre inhalatoren på nytt, rist inhalatoren godt og trykk ned på midten av doseindikatoren to ganger for å utløse totalt 2 doser i luften vekk fra ansiktet ditt. Inhalatoren er nå klar til bruk.