ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose única (dose libertada, a dose que sai do aplicador bucal) contém 9 microgramas de brometo de glicopirrónio, equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio, e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Isto corresponde a uma dose calibrada (isto é, a dose que sai da válvula) de 10,4 microgramas de brometo de glicopirrónio, equivalente a 8,3 microgramas de glicopirrónio, e 5,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação

Suspensão branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bevespi Aerosphere é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é duas inalações duas vezes por dia (duas inalações de manhã e duas inalações à noite).

Os doentes devem ser aconselhados a não fazer mais de 2 inalações duas vezes por dia.

Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deve ser tomada no horário habitual. Não deve tomar-se uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Bevespi Aerosphere pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, só deve ser utilizado se o benefício esperado for superior ao risco potencial (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Bevespi Aerosphere pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados relevantes sobre a utilização de Bevespi Aerosphere em doentes com compromisso hepático grave e o medicamento deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Bevespi Aerosphere em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

Para utilização por via inalatória.

Instruções de utilização
Ao acionar Bevespi Aerosphere, um volume de suspensão é expelido do recipiente pressurizado a alta velocidade. Quando o doente inala através do aplicador bucal ao mesmo tempo que aciona o inalador, a substância segue o ar inspirado para as vias respiratórias.

Nota: Os doentes devem ser instruídos sobre a técnica de inalação correta. É importante instruir o doente para:

- Ler com atenção as instruções de utilização no folheto informativo, que se encontra dentro da embalagem de cada inalador.
- Não utilizar o inalador se o agente exsicante, contido na bolsa de alumínio, tiver vazado da sua embalagem.
- Preparar o inalador agitando-o e acionando-o quatro vezes para o ar antes da primeira utilização ou duas vezes quando o inalador não tenha sido utilizado há mais de sete dias, tenha sido exposto a temperaturas baixas ou tenha caído.

Para obter uma deposição pulmonar adequada das substâncias ativas, o carregamento da dose tem de ser coordenado com a inalação.

Doentes com dificuldade em coordenar o carregamento da dose com a inspiração podem utilizar Bevespi Aerosphere com uma câmara expansora para garantir a administração adequada do produto. Foi demonstrada compatibilidade com a câmara expansora Aerochamber Plus Flow-Vu (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não indicado para utilização em situações agudas

Bevespi Aerosphere não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo, isto é, como terapêutica de alívio.

Asma

Bevespi Aerosphere não deve ser utilizado no tratamento da asma.

Broncospasmo paradoxal

Tal como com outra terapêutica inalatória, a administração deste medicamento pode resultar em broncospasmo paradoxal, o qual pode colocar a vida em risco. Se ocorrer broncospasmo paradoxal, o tratamento com o medicamento deve ser interrompido e devem ser considerados outros tratamentos.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por ex. fibrilhação auricular e taquicardia, após a administração de antagonistas dos recetores muscarínicos e simpaticomiméticos, incluindo glicopirrónio ou formoterol. Os doentes com doença cardiovascular não controlada e clinicamente significativa foram excluídos dos estudos clínicos. Bevespi Aerosphere deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves, tais como cardiopatia isquémica, taquiarritmias ou insuficiência cardíaca grave.

Recomenda-se também precaução em doentes com tirotoxicose ou com prolongamento do intervalo QTc conhecido ou suspeito (ver secção 4.5).

Hipocaliemia

Os agonistas β_2-adrenérgicos podem causar hipocaliemia significativa, o que pode aumentar a suscetibilidade para arritmias cardíacas. A diminuição do potássio sérico é normalmente transitória, não necessitando de suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocaliemia pode ser potenciada por hipoxia e tratamento concomitante (ver secção 4.5).

Hiperglicemia

A inalação de doses elevadas de agonistas β_2-adrenérgicos pode provocar o aumento da glucose plasmática.

Atividade anticolinérgica

Devido à sua atividade anticolinérgica, Bevespi Aerosphere deve ser utilizado com precaução em doentes com hiperplasia da próstata sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo fechado. (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso renal grave

Como o glicopirrónio é excretado predominantemente por via renal, os doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min), incluindo aqueles com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, apenas devem ser tratados com Bevespi Aerosphere se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático grave

Em doentes com compromisso hepático grave, Bevespi Aerosphere só deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados para potenciais reações adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos de interação com Bevespi Aerosphere; no entanto, com base em estudos *in vitro*, o potencial para interações metabólicas é considerado baixo (ver secção 5.2).

Como o glicopirrónio é eliminado principalmente por via renal, podem ocorrer potencialmente interações com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. *In vitro*, o glicopirrónio é um substrato para os transportadores renais OCT2 e MATE1/2K. O efeito da cimetidina, um inibidor sonda do OCT2 e do MATE1, na distribuição do glicopirrónio inalado demonstrou um aumento limitado na sua exposição sistémica total (AUC_{0-t}) de 22% e uma ligeira diminuição na depuração renal de 23%, resultantes da coadministração de cimetidina.

Interações farmacodinâmicas

Outros antimuscarínicos e simpaticomiméticos
A coadministração de Bevespi Aerosphere com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas β_2-adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada e não é recomendada uma vez que poderá potenciar as reações adversas conhecidas dos antagonistas muscarínicos ou dos agonistas β_2-adrenérgicos inalados (ver secções 4.4 e 4.9).

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interação *in vivo* com Bevespi Aerosphere, os estudos indicam que não existe evidência clínica de interações quando utilizado concomitantemente com outros medicamentos para a DPOC, incluindo broncodilatadores β_2-adrenérgicos de curta duração de ação, metilxantinas e esteroides orais e inalados.

Hipocaliemia induzida por fármacos
O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, esteroides ou diuréticos não poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocaliemico inicial dos agonistas β_2-adrenérgicos, pelo que se recomenda precaução na sua utilização concomitante (ver secção 4.4)

Bloqueadores β-adrenérgicos
Os bloqueadores β-adrenérgicos (incluindo colírios) podem atenuar ou inibir o efeito dos agonistas β_2-adrenérgicos, tal como o formoterol. O uso simultâneo de bloqueadores β-adrenérgicos não seletivos ou seletivos deve ser evitado, a não ser que existam razões determinantes para a sua utilização. Se forem necessários bloqueadores β-adrenérgicos (incluindo colírios), dá-se preferência a bloqueadores β-adrenérgicos cardiosseletivos, embora também estes devam ser administrados com precaução.

Outras interações farmacodinâmicas
Bevespi Aerosphere deve ser administrado com precaução em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Bevespi Aerosphere em mulheres grávidas.

Estudos de dose única em humanos demonstraram que quantidades muito pequenas de glicopirrónio passaram a barreira placentária. Nos estudos em animais, o formoterol e o glicopirrónio, individualmente, provocaram efeitos adversos em estudos de reprodução, em doses/níveis de exposição sistémica muito elevados (ver secção 5.3).

Bevespi Aerosphere só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios esperados superarem os potenciais riscos.

Amamentação

Não é conhecido se o glicopirrónio ou o formoterol são excretados no leite humano. Foi notificada evidência da passagem do glicopirrónio e do formoterol para o leite materno em ratos.

A administração de Bevespi Aerosphere a mulheres que estão a amamentar só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o bebé (ver secção 5.3).

Fertilidade

Estudos em ratos revelaram efeitos adversos na fertilidade apenas para doses superiores à exposição máxima ao formoterol no ser humano (ver secção 5.3). O glicopirrónio não causou qualquer efeito

adverso na fertilidade nos ratos. Considera-se pouco provável que Bevespi Aerosphere, administrado na dose recomendada, afete a fertilidade no ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Bevespi Aerosphere sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, as tonturas e náuseas são efeitos indesejáveis frequentes que devem ser considerados durante a condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é caracterizado pelos efeitos de classe dos anticolinérgicos e β_2-adrenérgicos relacionados com os componentes individuais da associação. As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com Bevespi Aerosphere foram cefaleia (1,9%), náuseas (1,4%), espasmos musculares (1,4%) e tonturas (1,3%).

Lista tabelada de reações adversas

A lista tabelada de reações adversas é baseada em ensaios clínicos e na experiência pós-aprovação com Bevespi Aerosphere, bem como experiência com os componentes individuais e medicamentos relacionados.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muito raras (<1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas por frequência e por classe de sistema de órgãos (CSO)

Classes de sistema de órgãos	**Termo preferido**	**Frequência**
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea e prurido	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia[1]	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Frequentes
	Agitação Irrequietude Insónia	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia[1] Tonturas	Frequentes
	Tremor[1]	Pouco frequentes
Cardiopatias	Taquicardia Palpitações Arritmias cardíacas (fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular e extra-sístoles)	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Boca seca[2], Náuseas	Frequentes

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares[1]	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Infeção do trato urinário	Frequentes
	Retenção urinária[2]	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor torácica	Frequentes

[1] Reação adversa relacionada com o formoterol
[2] Reação adversa relacionada com o glicopirrónio

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem com Bevespi Aerosphere pode levar a sinais e sintomas anticolinérgicos e/ou β_2-adrenérgicos exagerados, dos quais os mais frequentes incluem visão turva, boca seca, náuseas, espasmo muscular, tremor, cefaleia, palpitações e hipertensão sistólica.

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com medidas de suporte com a monitorização adequada, conforme o necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos, código ATC: R03AL07.

Mecanismo de ação

Bevespi Aerosphere contém dois broncodilatadores: glicopirrónio, um antagonista muscarínico de longa duração de ação (também referido como um anticolinérgico) e formoterol, um agonista β_2-adrenérgico de longa duração com rápido início de ação.

O glicopirrónio tem afinidade semelhante para os subtipos de recetores muscarínicos M1 a M5. Nas vias respiratórias, demonstra o seu efeito farmacológico através da inibição do recetor M3 no músculo liso, levando à broncodilatação. O formoterol provoca o relaxamento direto do músculo liso das vias respiratórias como consequência do aumento de AMP cíclico pela ativação da adenilato ciclase. A associação destas substâncias com diferentes mecanismos de ação resulta numa eficácia aditiva, em comparação com a utilização individual de cada um dos componentes.

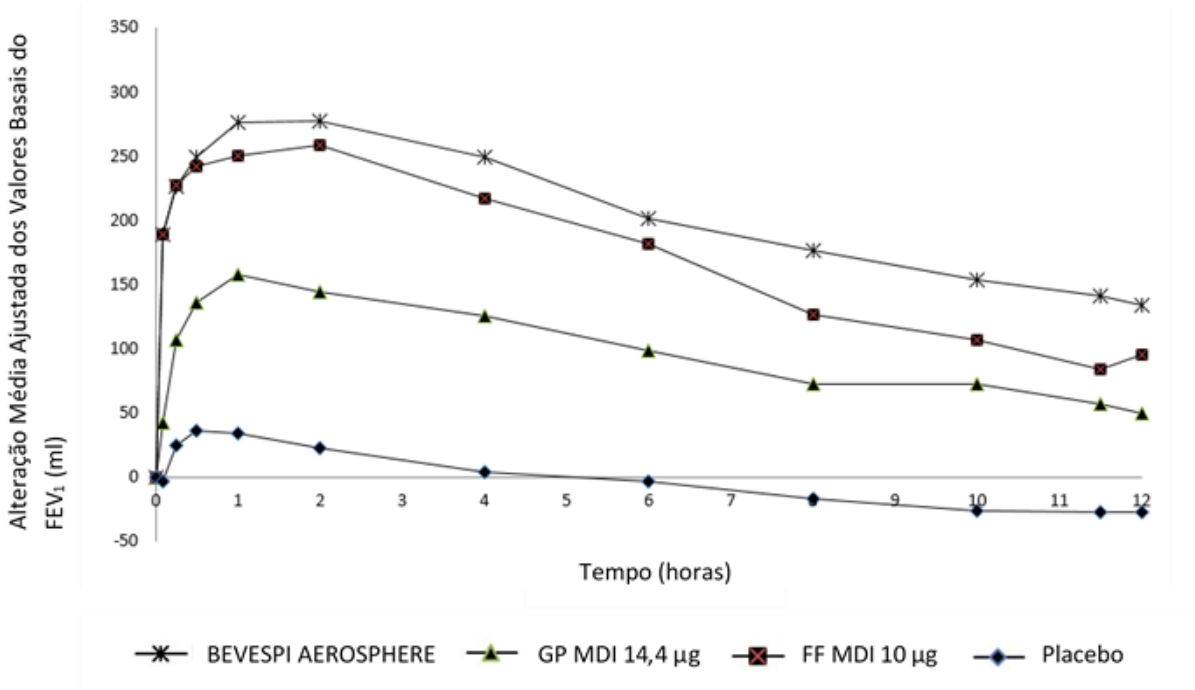
Como consequência da diferente densidade dos recetores muscarínicos e dos recetores β_2-adrenérgicos nas vias respiratórias centrais e periféricas do pulmão, os antagonistas muscarínicos são mais eficazes no relaxamento das vias respiratórias centrais e os agonistas β2 adrenérgicos são mais eficazes no relaxamento das vias respiratórias periféricas; o relaxamento das vias respiratórias centrais e periféricas com tratamento de associação poderá contribuir para os efeitos benéficos na função pulmonar.

Efeitos farmacodinâmicos

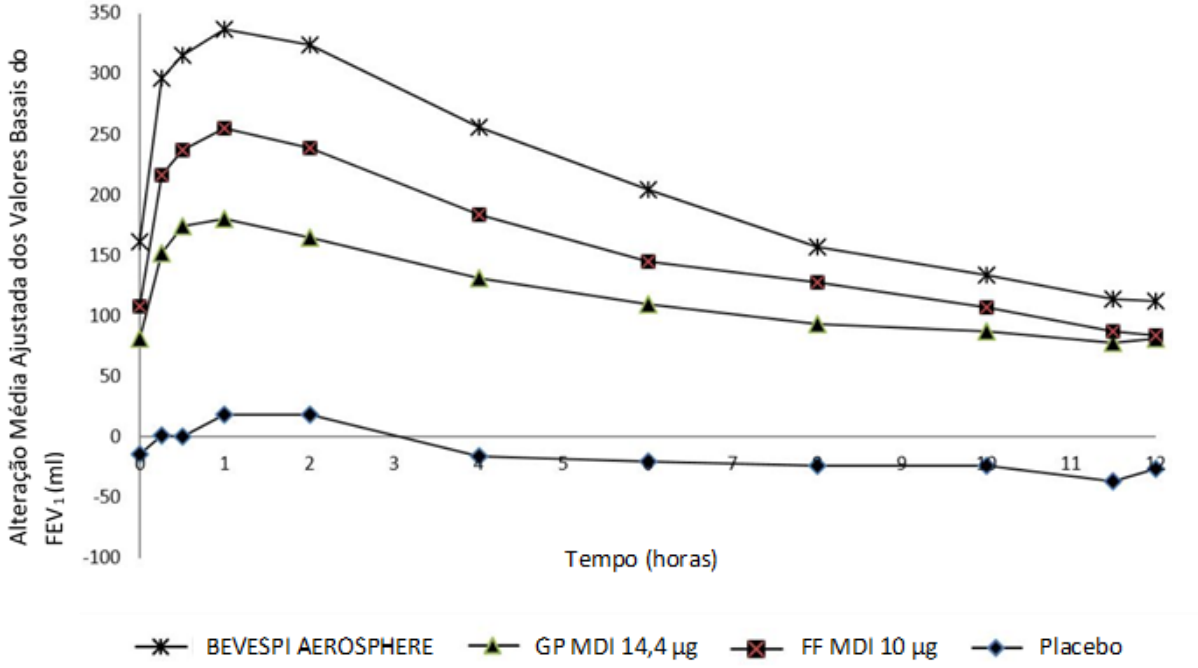
Em três estudos de Fase III com duração de 24 semanas (PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4), Bevespi Aerosphere proporcionou melhorias na função pulmonar em comparação com placebo (conforme medido pelo volume expiratório máximo no primeiro segundo [FEV_1] pré-dose matinal), com início de ação demonstrado aos 5 minutos após administração da primeira dose no Dia 1 (melhoria sobre o placebo de 187 ml, 186 ml e 179 ml no PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4, respetivamente [p <0,001]). O efeito broncodilatador médio derivado de medições seriadas do FEV_1 no Dia 1 e na Semana 12 do PINNACLE 1 são apresentados na Figura 1. No PINNACLE 2, os resultados foram semelhantes aos observados no PINNACLE 1.

Figura 1 Alteração média dos valores basais do FEV_1 ao longo do Tempo no Dia 1 e na Semana 12

DIA 1



SEMANA 12



Eletrofisiologia Cardíaca
Um estudo completo do intervalo QT controlado por placebo e controlo ativo (moxifloxacina) em 69 indivíduos saudáveis não demonstrou um efeito clinicamente relevante sobre o intervalo QT, utilizando um limiar de 10 ms. As diferenças médias mais elevadas, em relação ao placebo, no intervalo QT corrigido no nível basal e individualmente (limite de confiança superior de 90%) foram 3,1 (4,7) ms para Bevespi Aerosphere (14,4 / 10 microgramas) e 7,6 (9,2) ms para glicopirrónio/formoterol com oito vezes a dose recomendada de glicopirrónio e quatro vezes a dose recomendada de formoterol.

Eficácia clínica

O programa de desenvolvimento clínico de Bevespi Aerosphere incluiu três estudos principais de Fase III, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, com grupos paralelos, com duração de 24 semanas em 5.433 doentes com DPOC moderada a muito grave (PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4).

Efeitos na função pulmonar
Nos estudos PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere demonstrou melhorias no vale do FEV_1 durante 24 semanas, em relação ao placebo, glicopirrónio e formoterol ($p<0,0001$) [ver Tabela 2]. Não ocorreu atenuação do efeito broncodilatador ao longo do tempo. Bevespi Aerosphere também demonstrou melhorias no pico do FEV_1 ao fim de 2 horas após a administração da dose ao longo de 24 semanas, em relação a placebo, glicopirrónio e formoterol ($p<0,0001$) [ver Tabela 2].

Ocorreram melhorias no vale do FEV_1, independentemente da idade, sexo, grau de limitação do fluxo de ar, sintomas basais, tabagismo ou utilização de corticosteroides inalados.

Resultados sintomáticos
Falta de ar
No PINNACLE 1 e PINNACLE 2, Bevespi Aerosphere proporcionou melhorias na falta de ar, tal como demonstrado pela pontuação focal do Índice Transicional de Dispneia Informatizado Autoadministrado (SAC TDI, *Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index*) ao longo de 24 semanas, em comparação com placebo e glicopirrónio (ver Tabela 2). Foram observadas melhorias em comparação com formoterol no PINNACLE 2 (ver Tabela 2). No PINNACLE 4,

Bevespi Aerosphere proporcionou melhorias na falta de ar, tal como demonstrado pela pontuação focal do Índice Transicional de Dispneia (TDI, *Transition Dyspnea Index*) ao longo de 24 semanas, em comparação com placebo e glicopirrónio (ver Tabela 2).

Qualidade de vida relacionada com a saúde
No PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere proporcionou uma melhoria na qualidade de vida relacionada com o estado de saúde específico da doença, tal como indicado pela redução da pontuação total no Questionário de St. George na Doença Respiratória (SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*) ao longo de 24 semanas, em comparação com placebo e glicopirrónio (ver Tabela 2). Houve melhorias em comparação com o formoterol no PINNACLE 1 e no PINNACLE 2.

Tabela 2 Função pulmonar, sintomas e resultados de qualidade de vida relacionados com a saúde ao longo de 24 semanas

Comparação de tratamentos com Bevespi Aerosphere	**Diferença de tratamento (95% intervalo de confiança, valor p)**				
	Vale do FEV_1 (ml)[a]	**Pico do FEV_1 (ml)**	**Pontuação Focal de SAC-TDI / TDI[b]**	**Pontuação total de SGRQ**	**Medicação diária de alívio Ventolin (salbutamol) (inalações/dia)[c]**
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N=526) vs placebo (N=219)	158 (132; 183) p<0,0001	288 (259; 317) p<0,0001#	0,47 (0,21; 0,72) p=0,0003	-2,39 (-4,07; -0,71) p=0,0053#	-1,08 (-1,43; -0,73) p<0,0001#
Bevespi Aerosphere (N=526) vs glicopirrónio (N=451)	60 (39; 80) p<0,0001	123 (100; 146) p<0,0001#	0,27 (0,07; 0,47) p=0,0086#	-1,90 (-3,24; 0,57) p=0,0052#	-0,26 (-0,53; 0,01) p=0,0619
Bevespi Aerosphere (N=526) vs fumarato de formoterol (N=449)	64 (44; 84) p<0,0001	81 (59; 104) p<0,0001#	0,16 (-0,03; 0,36) p=0,1060	-0,75 (-2,08; 0,57) p=0,2640	-0,01 (-0,27; 0,26) p=0,9683
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (N=510) vs placebo (N=223)	129 (103; 155) p<0,0001	278 (249; 308) p<0,0001	0,33 (0,11; 0,56) p=0,0041	-1,66 (-3,34; 0,02) p=0,0534	-1,04 (-1,37; -0,72) p<0,0001
Bevespi Aerosphere (N=510) vs glicopirrónio (N=439)	55 (34; 76) p<0,0001	129 (106; 153) p<0,0001	0,21 (0,03; 0,40) p=0,0199	-1,28 (-2,62; 0,06) p=0,0605	-0,57 (-0,83; -0,31) p<0,0001
Bevespi Aerosphere (N=510) vs	57 (36; 78)	76 (52; 99)	0,28 (0,10; 0,46)	-1,22 (-2,56; 0,13)	-0,29 (-0,55; -0,03)

fumarato de formoterol (N=437)	p<0,0001	p<0,0001	p=0,0028	p=0,0760	p=0,0274[#]
PINNACLE 4					
Bevespi Aerosphere (N=551) vs placebo (N=235)	155 (129; 180) p<0,0001	293 (265; 321) p<0,0001	0,80 (0,47; 1,13) p<0,0001	-3,50 (-5,18; -1,82) p<0,0001	-0,98 (-1,47; -0,49) p<0,0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs glicopirrónio (N=474)	55 (35; 76) p<0,0001	141 (119; 163) p<0,0001	0,33 (0,07; 0,59) p=0,0125	-1,62 (-2,94; -0,30) p=0,0165	-0,77 (-1,16; -0,38) p<0,0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs fumarato de formoterol (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] Número na População com Intenção de Tratar
[a] Objetivo primário em todos os estudos
[b] PINNACLE 1 e PINNACLE 2 utilizaram SAC-TDI. PINNACLE 4 utilizou TDI. SAC-TDI foi um objetivo primário apenas no PINNACLE 1 e no PINNACLE 2
[c] A partir da população que utilizou Ventolin (salbutamol) como medicação de alívio no PINNACLE 4
[#] Foi utilizado um procedimento de teste estatístico hierárquico neste estudo e esta comparação foi inferior a uma comparação que não alcançou significado estatístico. Desta forma, não se pode inferir significado estatístico nesta comparação.

Exacerbações da DPOC
Os estudos individuais não foram desenhados especificamente para avaliar o efeito dos tratamentos nas exacerbações da DPOC e os doentes foram excluídos dos estudos caso tenha ocorrido exacerbação grave ou mais de 2 exacerbações moderadas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bevespi Aerosphere em todos os subgrupos da população pediátrica em DPOC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após inalação da associação de glicopirrónio e formoterol, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando cada substância ativa foi administrada separadamente. Desta forma, para efeitos de farmacocinética, cada componente pode ser considerado separadamente.

Efeito de uma câmara expansora

A utilização de Bevespi Aerosphere com a câmara expansora Aerochamber Plus Flow-Vu em doentes com DPOC aumentou a exposição sistémica total ao glicopirrónio em 16% (medida pela AUC_{0-12}), enquanto que a exposição ao formoterol permaneceu inalterada.

Absorção

Após a administração por inalação de Bevespi Aerosphere em doentes com DPOC, a C_{max} do glicopirrónio ocorreu aproximadamente aos 5 minutos e a C_{max} do formoterol ocorreu em 20 a 60 minutos. O estado estacionário foi atingido em 2-3 dias de doses repetidas de Bevespi Aerosphere e a extensão da exposição é aproximadamente 2,3 vezes e 1,5 vezes superior do que após a primeira dose, para glicopirrónio e formoterol, respetivamente.

Um estudo de deposição pulmonar com Bevespi Aerosphere realizado em voluntários saudáveis demonstrou que, em média, 38% da dose nominal é depositada no pulmão. Foram observadas deposições central e periférica.

Distribuição

Glicopirrónio
O Vc/F (volume do compartimento central) e oVp1/F (volume do compartimento periférico) estimados de glicopirrónio são 741 l e 2990 l, respetivamente, com base na análise farmacocinética populacional. Acima do intervalo de concentrações de 2-500 nmol/l, a ligação do glicopirrónio às proteínas plasmáticas variou de 43% a 54%.

Formoterol
O Vc/F (volume do compartimento central) e oVp1/F (volume do compartimento periférico) estimado de formoterol são 1030 l e 647 l, respetivamente, com base na análise farmacocinética populacional. Acima do intervalo de concentrações de 10-500 nmol/l, a ligação do formoterol às proteínas plasmáticas variou de 46% a 58%.

Biotransformação

Glicopirrónio
Com base na literatura e em estudos *in vitro* em hepatócitos humanos, o metabolismo tem um papel *minor* na eliminação total do glicopirrónio. Verificou-se que o CYP2D6 é a enzima predominante envolvida no metabolismo do glicopirrónio.

Estudos *in vitro* indicam que o glicopirrónio não inibe nenhum subtipo do citocromo P450 e que não existe indução do CYP1A2, 2B6 ou 3A4.

Formoterol
O metabolismo primário do formoterol ocorre por glucuronidação direta e por O-desmetilação, seguida de conjugação a metabolitos inativos. As vias metabólicas secundárias incluem desformilação e conjugação com sulfato. O CYP2D6 e o CYP2C foram identificados como os principais responsáveis pela O-desmetilação.

Estudos *in vitro* indicam que o formoterol não inibe as enzimas do CYP450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

Eliminação

Após administração intravenosa de uma dose de 0,2 mg de glicopirrónio marcado radioativamente, 85% da dose foi recuperada na urina 48 horas após a administração da dose e alguma radioatividade foi também recuperada na bílis. A semivida de eliminação terminal do glicopirrónio após inalação oral foi 15 horas, com base na análise farmacocinética populacional.

A excreção de formoterol foi estudada em seis indivíduos saudáveis após a administração simultânea por via oral e intravenosa de formoterol marcado radioativamente. Nesse estudo, 62% do formoterol marcado radioativamente foi excretado na urina, enquanto 24% foi eliminado nas fezes. A semivida de eliminação terminal do formoterol após inalação oral foi 13 horas, com base na análise farmacocinética populacional.

Linearidade/não linearidade

Após inalação oral, foi observada farmacocinética linear para o glicopirrónio (intervalo de dose: 14,4 a 115,2 microgramas) e para o formoterol (intervalo de dose: 2,4 a 19,2 microgramas).

Populações especiais

Idosos
Com base nos dados disponíveis, não é necessário ajuste de dose de Bevespi Aerosphere em doentes geriátricos.

Compromisso renal
Não foram realizados estudos de avaliação do efeito do compromisso renal na farmacocinética do glicopirrónio e do formoterol. O efeito do compromisso renal na exposição ao glicopirrónio e formoterol até às 12 semanas foi avaliado numa análise farmacocinética populacional. A taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) variou entre 30-196 ml/min, representando um intervalo de compromisso renal moderado a inexistente. A exposição sistémica (AUC_{0-12}) em indivíduos com DPOC e com compromisso renal moderado a grave (eGFR de 30-45 ml/min) é aproximadamente 30% superior para o glicopirrónio, em comparação com indivíduos com DPOC e com função renal normal (eGFR> 90 ml/min). Indivíduos com DPOC com baixa massa corporal e compromisso da função renal moderado a grave podem ter uma exposição sistémica aproximadamente duplicada para o glicopirrónio. Verificou-se que a função renal não afeta a exposição ao formoterol.

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos de farmacocinética com Bevespi Aerosphere em doentes com compromisso hepático. No entanto, como o formoterol é primariamente eliminado por metabolismo hepático, é expectável uma exposição aumentada em doentes com compromisso hepático grave. O glicopirrónio é principalmente eliminado da circulação sistémica por excreção renal e, por isso, não é expetável que o compromisso hepático conduza a uma exposição sistémica que não seja segura.

Outras populações especiais
Uma análise farmacocinética populacional de glicopirrónio foi realizada com base em dados recolhidos num total de 311 indivíduos com DPOC. A farmacocinética do glicopirrónio foi melhor descrita por um modelo de distribuição de dois compartimentos com absorção de primeira ordem e eliminação linear. A depuração típica (CL/F) do glicopirrónio foi 124 l/h.

Uma análise farmacocinética populacional de formoterol foi realizada com base em dados recolhidos num total de 437 indivíduos com DPOC. A farmacocinética do formoterol foi melhor descrita por um modelo de distribuição de dois compartimentos com taxa de absorção constante de primeira ordem e eliminação linear. A depuração típica (CL/F) do formoterol foi 99 l/h.

Não são necessários ajustes de dose com base no efeito da idade, sexo e peso nos parâmetros farmacocinéticos do glicopirrónio e do formoterol.

Não houve diferenças *major* na exposição sistémica total (AUC) para ambos os componentes entre indivíduos saudáveis Japoneses e Ocidentais. Não estão disponíveis dados suficientes de farmacocinética para comparar a exposição em outras etnias ou raças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

A toxicidade observada em estudos em cães com a associação de glicopirrónio e formoterol foi associada com a ação farmacológica do formoterol, incluindo principalmente efeitos no sistema cardiovascular, consistindo em hiperemia, taquicardia, arritmias e lesões no miocárdio. Estas são as

manifestações farmacológicas conhecidas, observadas após a administração de doses elevadas de agonistas β-adrenérgicos. Não foram observados efeitos significativos atribuídos ao glicopirrónio.

Estudos de reprodução animal com formoterol demonstraram uma ligeira diminuição na fertilidade em ratos macho em doses de exposição sistémica altas, e perdas de implantação, bem como uma diminuição da sobrevivência pós-natal precoce e do peso à nascença com exposições sistémicas consideravelmente mais elevadas do que as atingidas durante a utilização clínica. No entanto, estes resultados experimentais em animais têm pouca relevância para o ser humano. Foi observado um ligeiro aumento na incidência de leiomiomas uterinos em ratos e ratinhos tratados com formoterol; um efeito considerado de classe em roedores após exposição prolongada a doses elevadas de agonistas β-adrenérgicos.

Estudos de reprodução em animais com glicopirrónio demonstraram redução no peso fetal em ratos e coelhos, e o baixo ganho de peso corporal da descendência de ratos antes do desmame foi observado para exposições sistémicas consideravelmente superiores às alcançadas durante a utilização clínica. Não foi observada evidência de carcinogenicidade em estudos com duração de 2 anos em ratos e ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Norflurano
1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina
Cloreto de cálcio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador de Bevespi Aerosphere é um inalador pressurizado de dose calibrada, que inclui um recipiente pressurizado de alumínio com um indicador de dose associado, incorporado num atuador de plástico branco e um aplicador bucal com uma tampa protetora cor de laranja. Cada inalador é embalado individualmente numa bolsa laminada de alumínio contendo uma saqueta de exsicante e acondicionado numa embalagem de cartão.

Apresentações:
Embalagem com 1 inalador com 120 doses.
Embalagem múltipla contendo 360 (3 inaladores com 120) doses.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O recipiente pressurizado não deve ser partido, perfurado ou queimado, mesmo quando aparentemente vazio.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de dezembro de 2018
Data da última renovação: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – INALADOR ÚNICO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose única contém brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.

Contém gases fluorados com efeito de estufa.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão pressurizada para inalação.
120 doses (1 inalador)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.
Via inalatória
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1339/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

bevespi aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR, EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose única contém brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.

Contém gases fluorados com efeito de estufa.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão pressurizada para inalação.
Embalagem múltipla: 360 (3 embalagens com 120) doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.
Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1339/002 360 doses (3 embalagens com 120 doses)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

bevespi aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA COM EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose única contém brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.

Contém gases fluorados com efeito de estufa.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão pressurizada para inalação.
120 doses (1 inalador). Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.
Via inalatória
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1339/002 360 doses (3 embalagens com 120 doses)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

bevespi aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via inalatória
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.

Não engolir o dessecante.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO INALADOR (ATUADOR)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 doses

6. OUTROS

AstraZeneca

Data de abertura da bolsa:_____

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO INALADOR (RECIPIENTE PRESSURIZADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 doses

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Bevespi Aerosphere e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bevespi Aerosphere
3. Como utilizar Bevespi Aerosphere
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bevespi Aerosphere
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções de Utilização

1. O que é Bevespi Aerosphere e para que é utilizado

Bevespi Aerosphere contém duas substâncias ativas designadas por glicopirrónio e fumarato de formoterol di-hidratado. Estas pertencem a um grupo de medicamentos designados por broncodilatadores de longa duração de ação.

Bevespi Aerosphere é utilizado para facilitar a respiração em adultos que tenham uma doença dos pulmões designada por doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). A DPOC é uma doença crónica das vias respiratórias dos pulmões que é frequentemente causada pelo tabagismo. Na DPOC, os músculos à volta das vias respiratórias contraem, o que dificulta a respiração.

O medicamento previne a contração dos músculos à volta das vias respiratórias, facilitando a entrada e saída de ar nos pulmões.

Bevespi Aerosphere liberta as substâncias ativas diretamente nas vias respiratórias dos seus pulmões enquanto inspira, o que irá ajudar a reduzir os efeitos da DPOC na sua vida quotidiana.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Bevespi Aerosphere

Não utilize Bevespi Aerosphere

- se tem alergia ao glicopirrónio, fumarato de formoterol di-hidratado ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Bevespi Aerosphere.

Advertências e precauções

Bevespi Aerosphere é utilizado regularmente para o tratamento prolongado da DPOC. Não utilize este medicamento para tratar uma crise súbita de falta de ar ou pieira.

Dificuldades respiratórias imediatas

Se sentir aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar imediatamente após utilizar Bevespi Aerosphere:

Pare de utilizar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente, pois pode ter uma doença grave chamada broncospasmo paradoxal.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Bevespi Aerosphere se

- tem asma. Não utilize este medicamento para a asma
- tem problemas de coração
- tem diabetes
- tem níveis baixos de potássio no sangue
- tem problemas na glândula tiroide (designado por "tirotoxicose")
- tem um problema nos olhos designado por glaucoma de ângulo fechado
- tem problemas na próstata ou dificuldade em urinar
- tem problemas nos rins ou no fígado

Informe sempre o seu médico sobre outros problemas de saúde.

Crianças e adolescentes

Bevespi Aerosphere não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Bevespi Aerosphere

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona, ou aumentar a probabilidade de que venha a ter efeitos indesejáveis. Estes incluem:

- qualquer medicamento que funcione de forma semelhante ao Bevespi Aerosphere, tais como medicamentos que contenham substâncias ativas como o tiotrópio, ipratrópio, aclidínio, umeclidínio, salmeterol, vilanterol, olodaterol ou indacaterol. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Não se recomenda a utilização de Bevespi Aerosphere com estes medicamentos;
- medicamentos que reduzam o potássio no sangue. Estes incluem:
  - corticosteroides que toma oralmente (como a prednisolona),
  - diuréticos (tais como a furosemida ou a hidroclorotiazida) utilizados para a tensão arterial elevada,
  - alguns medicamentos utilizados para o tratamento de problemas respiratórios designados metilxantinas (tal como a teofilina);
- medicamentos designados por bloqueadores-beta que podem ser utilizados para o tratamento da tensão arterial elevada ou de outros problemas do coração (tais como o atenolol ou o propranolol) ou para o tratamento do glaucoma (tal como o timolol).
- medicamentos que possam prolongar o "intervalo QT" (uma alteração na atividade elétrica do coração). Estes incluem medicamentos para o tratamento de:
  - depressão (tais como inibidores da monoamino-oxidase e antidepressivos tricíclicos),
  - infeções bacterianas (tais como a eritromicina, claritromicina, telitromicina),
  - reações alérgicas (anti-histamínicos).

Se alguma das condições acima se aplica a si, ou se tiver dúvidas, fale como se médico ou farmacêutico antes de utilizar Bevespi Aerosphere.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Bevespi Aerosphere.

Não utilize Bevespi Aerosphere se está grávida, a não ser que o seu médico lhe diga que o pode fazer.

Não utilize Bevespi Aerosphere se está a amamentar, a não ser que o seu médico lhe diga que o pode fazer.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, as tonturas e náuseas são efeitos indesejáveis frequentes que podem ocorrer. Se estes ocorrerem, não conduze nem utilize máquinas.

3. Como utilizar Bevespi Aerosphere

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quantidade a utilizar
A dose recomendada é duas inalações duas vezes por dia.
É importante que utilize Bevespi Aerosphere todos os dias, mesmo que não tenha sintomas de DPOC nesse momento.

Como utilizar
Bevespi Aerosphere é para utilização por via inalatória.
Por favor leia as instruções de utilização no final deste folheto. Se tiver dúvidas de como utilizar Bevespi Aerosphere, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Utilizar Bevespi Aerosphere com uma câmara expansora
Se tiver dificuldade em inspirar e pressionar o inalador ao mesmo tempo, fale com o seu médico ou farmacêutico. Poderá utilizar uma câmara expansora com o seu inalador.

Se utilizar mais Bevespi Aerosphere do que deveria

Se tiver utilizado mais Bevespi Aerosphere do que deveria, consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos. Pode sentir que o seu coração está a bater mais rápido que o normal, pode sentir tremor, perturbações visuais, boca seca, dor de cabeça ou náuseas (enjoos).

Caso se tenha esquecido de utilizar Bevespi Aerosphere

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome assim que se lembrar. No entanto, se estiver perto da hora da sua próxima dose, não tome a dose de que se esqueceu. Não faça mais do que duas inalações duas vezes por dia.

Se parar de utilizar Bevespi Aerosphere

Este medicamento destina-se a utilização prolongada. Só será eficaz enquanto o estiver a utilizar. Não pare de utilizar, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer, mesmo que se sinta melhor, porque os seus sintomas podem agravar-se. Se pretender interromper o tratamento, fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Interrompa a utilização de Bevespi Aerosphere e procure imediatamente assistência médica se notar algum dos seguintes sintomas:

Poucos frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- inchaço da face, particularmente à volta da boca (inchaço da sua língua ou garganta pode causar dificuldade em engolir);
- erupção na pele ou urticária em conjunto com dificuldade em respirar;
- sensação súbita de desmaio.

Estes sintomas podem ser sinais de reação alérgica que se pode tornar grave.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- boca seca
- sentir-se enjoado (náuseas)
- dor ao urinar e urinar com mais frequência (podem ser sinais de infeção das vias urinárias)
- cãibras musculares
- dor no peito
- ansiedade
- tonturas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremor
- níveis elevados de açúcar no sangue
- agitação
- sentir-se irrequieto
- dificuldade em dormir
- batimento cardíaco acelerado ou irregular
- dificuldade em urinar (retenção urinária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Bevespi Aerosphere

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, bolsa e recipiente pressurizado, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O inalador pode ser utilizado até 3 meses após a primeira abertura da bolsa. Escreva a data em que a bolsa foi aberta no rótulo do inalador, no espaço fornecido.

Não conservar acima de 30°C.

Aviso: Não partir, perfurar ou queimar o recipiente pressurizado, mesmo quando aparentemente vazio. Não expor a temperaturas superiores a 50°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bevespi Aerosphere
As substâncias ativas são o glicopirrónio e o fumarato de formoterol di-hidratado.

Cada dose única liberta uma dose de 9 microgramas de brometo de glicopirrónio (equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio) e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Isto corresponde a uma dose calibrada (isto é, a dose que sai da válvula) de 10,4 microgramas de brometo de glicopirrónio, equivalente a 8,3 microgramas de glicopirrónio, e 5,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado.

Os outros componentes são norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.

Este medicamento contém gases fluorados com efeito de estufa. Cada inalador contém 10,6 g de norflurano (HFC-134a) que corresponde a 0,015 toneladas de equivalente de CO_2 (potencial de aquecimento global PAG = 1430).

Qual o aspeto de Bevespi Aerosphere e conteúdo da embalagem

Bevespi Aerosphere é uma suspensão pressurizada para inalação.
Bevespi Aerosphere apresenta-se num recipiente pressurizado com um indicador de dose, incorporado num atuador de plástico branco e um aplicador bucal (ver Figura 1 das Instruções de Utilização no final deste folheto). O aplicador bucal está coberto com uma tampa protetora cor de laranja. Bevespi Aerosphere é embalado numa bolsa de alumínio contendo um agente exsicante e acondicionado numa embalagem de cartão.

As substâncias ativas estão presentes numa suspensão pressurizada dentro do recipiente pressurizado.

Bevespi Aerosphere está disponível em embalagens contendo 1 inalador com 120 doses e em embalagens múltiplas contendo 3 inaladores com 120 doses cada um.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante
AstraZeneca Dunkerque Production

224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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.

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

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

Instruções de utilização

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação
glicopirrónio/fumarato de formoterol di-hidratado

Leia estas instruções de utilização e o folheto informativo antes de começar a utilizar Bevespi Aerosphere e cada vez que tiver um novo inalador. Pode existir informação nova. Esta informação deve ser utilizada ao longo da discussão com o seu médico sobre a sua doença e tratamento.

Informação Importante:

- **Apenas para via inalatória.**
- Utilize Bevespi Aerosphere exatamente como o seu médico recomendou.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver quaisquer questões sobre a utilização do seu inalador.

Os componentes do seu inalador Bevespi Aerosphere (Ver Figura 1):

- Bevespi Aerosphere apresenta-se num recipiente pressurizado com um indicador de dose que encaixa num atuador.
  - **Não utilize** o atuador de Bevespi Aerosphere com outro medicamento.
  - **Não utilize** o recipiente pressurizado de Bevespi Aerosphere com um atuador de qualquer outro inalador.

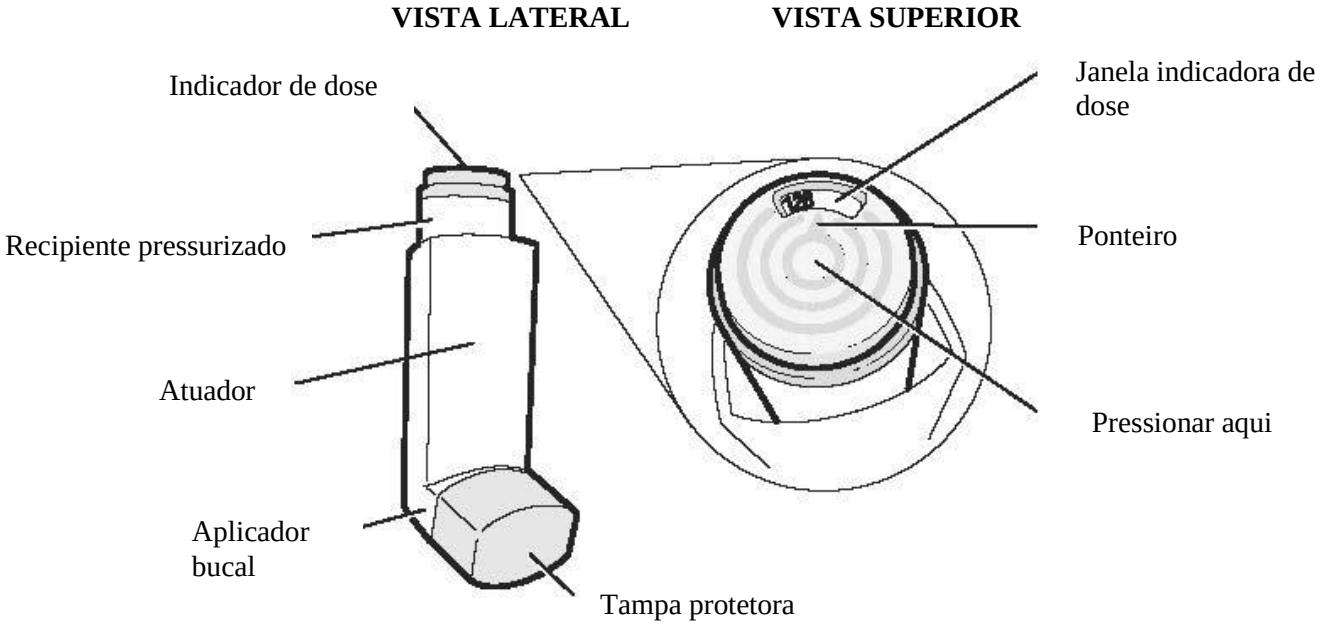


Figura 1

- Bevespi Aerosphere apresenta-se com um indicador de dose no topo do recipiente pressurizado (**Ver Figura 1**). A janela indicadora de dose indica quantas inalações do medicamento ainda lhe restam. Uma inalação do medicamento é libertada de cada vez que pressiona o centro do indicador de dose.

Antes de utilizar Bevespi Aerosphere pela primeira vez

Antes de utilizar Bevespi Aerosphere pela primeira vez, assegure-se que o ponteiro do indicador de dose está a apontar para a direita da marca de "120" inalações na janela indicadora de dose (**Ver Figura 1**).

- O ponteiro aponta para o 120 após serem administradas 10 inalações de Bevespi Aerosphere. Isto significa que restam 120 inalações do medicamento no recipiente pressurizado (**Ver Figura 2a**).

- O ponteiro aponta para o espaço entre o 100 e 120 depois de terem sido administradas 10 inalações adicionais. Isto significa que restam 110 inalações do medicamento no recipiente pressurizado (**Ver Figura 2b**).
- O ponteiro aponta para 100 após administração de mais 10 inalações adicionais. Isto significa que restam 100 inalações do medicamento no recipiente pressurizado (**Ver Figura 2c**).

Figura 2a
120 inalações

Figura 2b
110 inalações

Figura 2c
100 inalações

- A janela indicadora de dose irá mover-se após cada 10 inalações. O número na janela indicadora de dose irá mudar a cada 20 inalações.

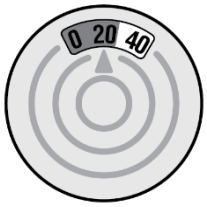


Figura 2d

- A cor na janela indicadora de dose irá mudar para vermelho, tal como representado na área sombreada, quando restarem apenas 20 inalações do medicamento no inalador (**Ver Figura 2d**).
- Quando a seta atinge o "0", pare de utilizar o seu inalador. O seu inalador pode não parecer estar vazio e pode parecer que ainda funciona. No entanto, não irá inalar a quantidade certa de medicamento se continuar a usá-lo.

Preparar o seu inalador Bevespi Aerosphere para utilização:

- O seu inalador Bevespi Aerosphere apresenta-se numa bolsa de alumínio que contém uma saqueta de agente exsicante.
  - Retire o inalador Bevespi Aerosphere da bolsa de alumínio.
  - Rejeite a bolsa e a saqueta do agente exsicante. Não utilize o inalador se o agente exsicante verteu da sua saqueta.

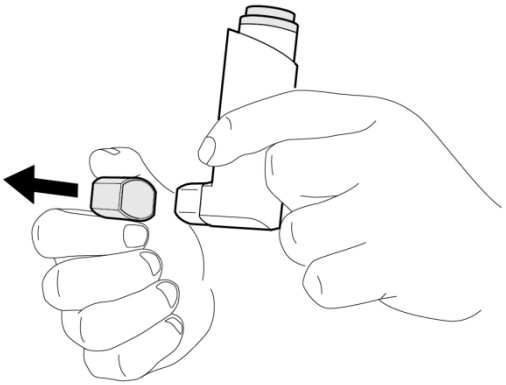


Figura 3

Preparar o seu inalador Bevespi Aerosphere:

Antes de utilizar Bevespi Aerosphere pela primeira vez, deve preparar o inalador.

- Retire a tampa protetora do aplicador bucal (**Ver Figura 3**). Verifique o interior do aplicador bucal antes de utilizar o inalador para garantir que está livre.
- Segure o inalador na posição vertical, afastado da sua face e agite-o bem (**Ver Figura 4**).

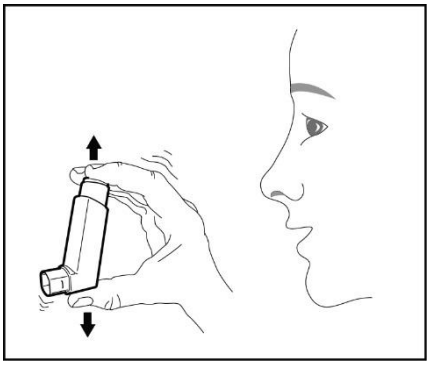


Figura 4

- Pressione firmemente o centro do indicador de dose até que o recipiente pressurizado pare de se mover no atuador. Este libertará uma pulverização do medicamento pelo aplicador bucal (**Ver Figura 5**). Poderá ouvir um clique ligeiro do indicador de dose, enquanto este faz a contagem decrescente durante a utilização.

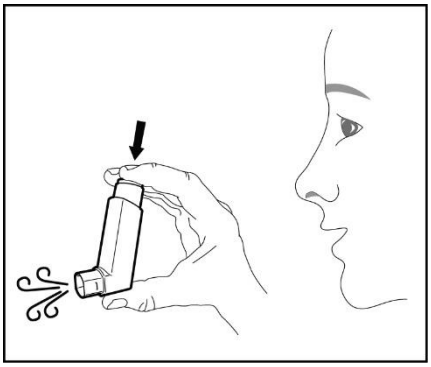


Figura 5

- **Repita os passos de preparação mais 3 vezes** (**Ver Figura 4 e Figura 5**)**.** Agite bem o inalador antes de cada pulverização de preparação.
- Depois de 4 preparações, o indicador de dose deve apontar para a direita do "**120**" e o seu inalador está pronto a utilizar.

Utilizar o seu inalador Bevespi Aerosphere:

Passo 1: Retire a tampa protetora do aplicador bucal (**Ver Figura 6**).

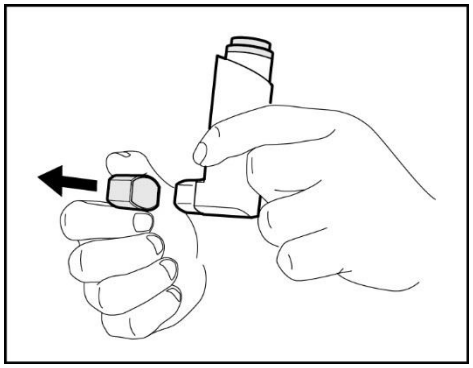


Figura 6

Passo 2: Agite bem o inalador antes de cada utilização (**Ver Figura 7**).

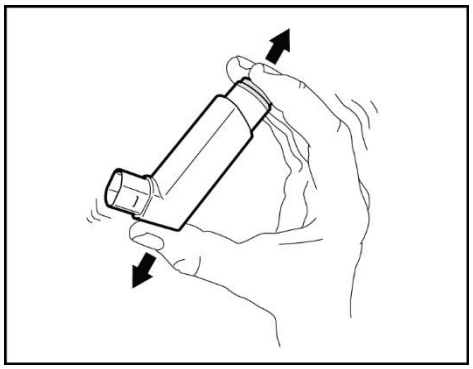


Figura 7

Passo 3: Segure o inalador com o aplicador bucal virado para si e expire profundamente pela boca, tanto quanto lhe for confortavelmente possível (**Ver Figura 8**).

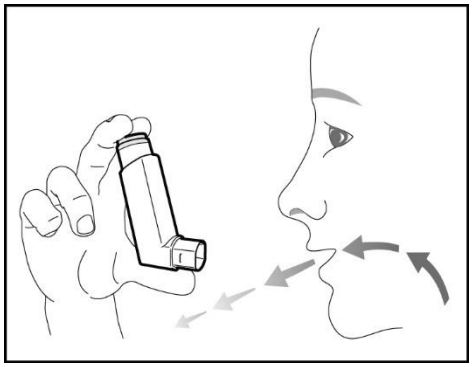


Figura 8

Passo 4: Feche os lábios à volta do aplicador bucal e incline a cabeça para trás, mantendo a língua por baixo do aplicador bucal (**Ver Figura 9**).

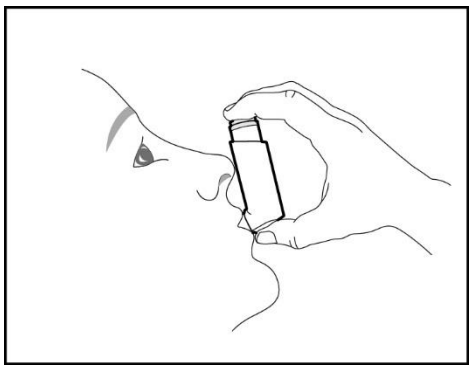


Figura 9

Passo 5: Enquanto inspira profunda e lentamente, pressione firmemente o centro do indicador de dose até que o recipiente pressurizado pare de se mover no atuador e se tenha libertado uma pulverização do medicamento (**Ver Figura 10**). Pare então de pressionar o indicador de dose.

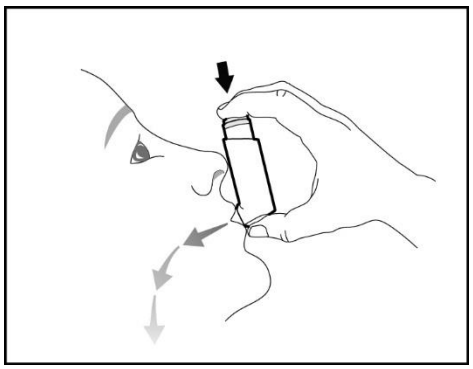


Figura 10

Passo 6: Quando terminar de inspirar, retire o aplicador bucal da sua boca. Sustenha a respiração tanto quanto lhe for confortavelmente possível, até 10 segundos (**Ver Figura 11**).

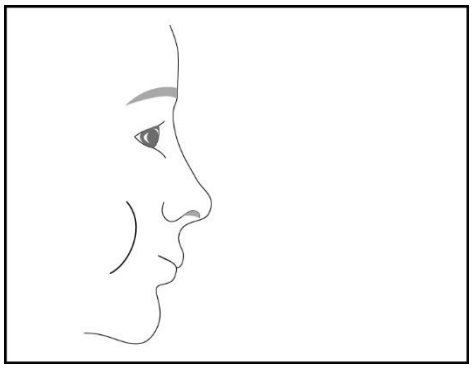


Figura 11

Passo 7: Expire suavemente (**Ver Figura 12**). **Repita os passos 2 a 7** para administrar a segunda inalação de Bevespi Aerosphere.

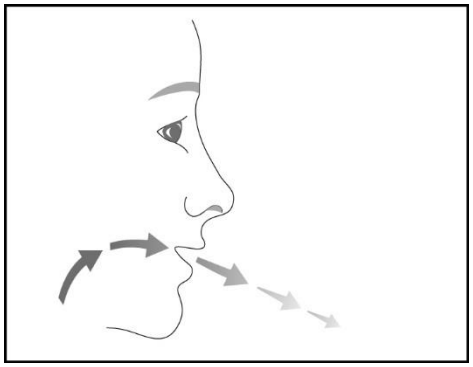


Figura 12

Passo 8: Volte a colocar a tampa protetora sobre o aplicador bucal imediatamente após a utilização (**Ver Figura 13**).

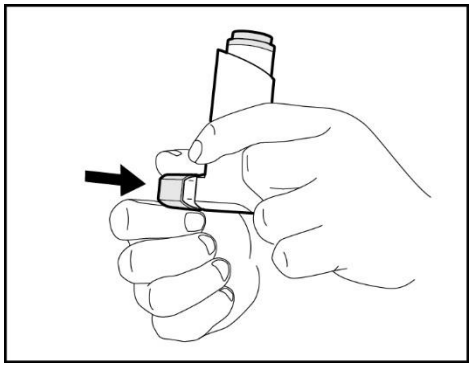


Figure 13

Como limpar o seu inalador Bevespi Aerosphere:

Limpe o inalador uma vez por semana durante as 3 primeiras semanas. É muito importante manter o seu inalador limpo para que o medicamento não se acumule e bloqueie a pulverização pelo aplicador bucal (**Ver Figura 14**).

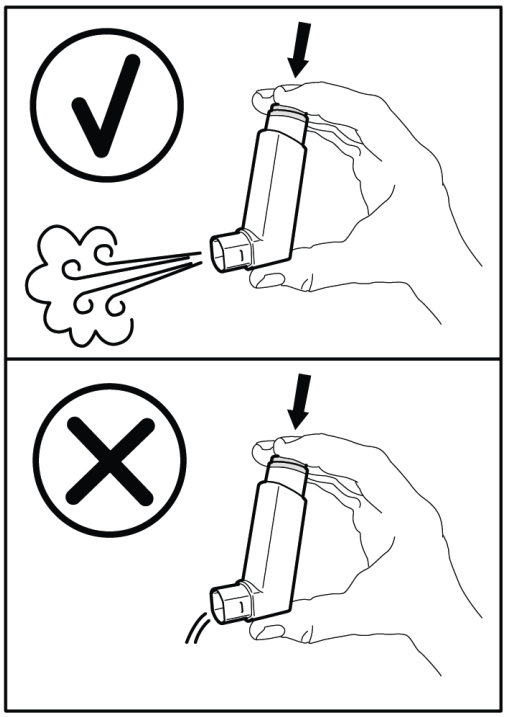


Figura 14

Passo 1: Retire o recipiente pressurizado do atuador (**Ver Figura 15**). **Não** limpe ou molhe o recipiente pressurizado.

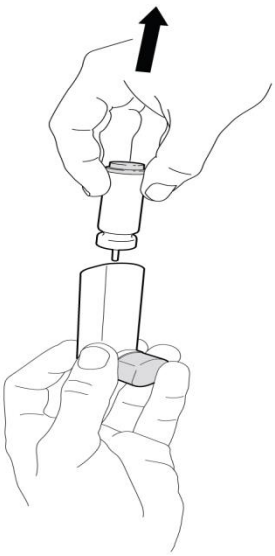


Figura 15

Passo 2: Retire a tampa protetora do aplicador bucal.

Passo 3: Segure o atuador debaixo da torneira e deixe correr água morna durante cerca de 30 segundos. Vire o atuador ao contrário e enxague de novo o atuador através do aplicador bucal durante cerca de 30 segundos (**Ver Figura 16**).

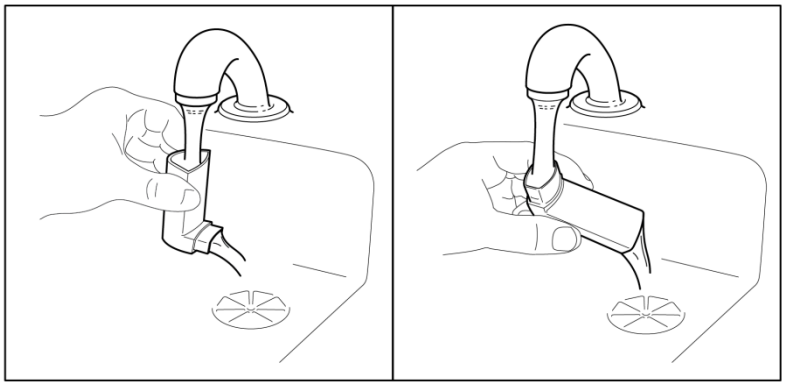


Figura 16

Passo 4: Sacuda tanta água do atuador quanto possível.

Passo 5: Verifique o interior do atuador e do aplicador bucal para garantir que qualquer acumulação de medicamento foi completamente removida. Se houver alguma acumulação de medicamento, repita os passos 3 a 5 desta secção.

Passo 6: Deixe o atuador secar ao ar durante a noite (**Ver Figura 17**). **Não** volte a colocar o recipiente pressurizado no atuador se este ainda estiver molhado.

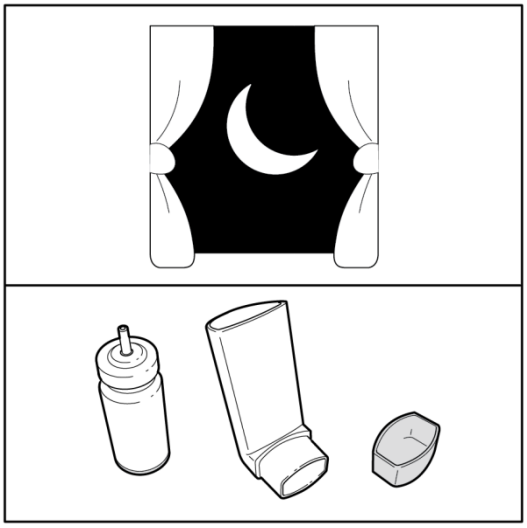


Figura 17

Passo 7: Quando o atuador estiver seco, pressione levemente o recipiente pressurizado para dentro do atuador (**Ver Figura 18**). Não pressione o recipiente pressurizado com demasiada força, pois pode provocar a libertação de uma pulverização do medicamento.

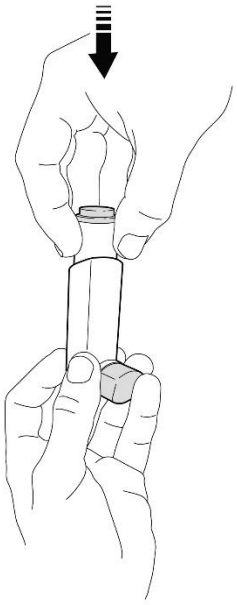


Figura 18

Passo 8: Volte a preparar o seu inalador **Bevespi Aerosphere** após cada limpeza. Para voltar a preparar o inalador, agite-o bem e pressione o centro do indicador de dose duas vezes para libertar um total de 2 pulverizações para o ar, afastado da sua face. O seu inalador está agora pronto para ser utilizado.

Se não utilizar o seu Bevespi Aerosphere durante mais de 7 dias ou se for exposto a baixas temperaturas ou se cair:

Se não utilizar o seu Bevespi Aerosphere por mais de 7 dias, ou se o inalador for exposto a baixas temperaturas ou se caiu, precisará de o voltar a preparar antes de o utilizar.
Para voltar a preparar o inalador, agite-o bem e pressione no centro do indicador de dose duas vezes para libertar um total de 2 pulverizações para o ar, afastado da sua face. O seu inalador está agora pronto para ser utilizado.