

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Sprühstoß (über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 9 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium, und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis (d. h. die Dosis, die über das Ventil abgegeben wird) von 10,4 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 8,3 Mikrogramm Glycopyrronium, und 5,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Druckgasinhalation, Suspension (Druckgasinhalation).

Weißer Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Bevespi Aerosphere ist für die bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Sprühstöße 2-mal täglich (zwei Sprühstöße am Morgen und zwei Sprühstöße am Abend).

Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht mehr als 2 Sprühstöße 2-mal täglich anzuwenden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die folgende Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung kann Bevespi Aerosphere in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte es nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung kann Bevespi Aerosphere in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von Bevespi Aerosphere bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor. Das Arzneimittel sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Bevespi Aerosphere bei Kindern und Jugendlichen (im Alter unter 18 Jahren).

### Art der Anwendung

Zur Inhalation.

### *Hinweise zur Anwendung*

Bei der Betätigung von Bevespi Aerosphere wird Suspension mit hoher Geschwindigkeit aus dem Druckbehälter ausgestoßen. Wenn der Patient während der Betätigung des Inhalators durch das Mundstück inhaliert, gelangen die Wirkstoffe über die eingeatmete Luft in die Atemwege des Patienten.

Hinweis: Die Patienten sind in die korrekte Inhalationstechnik einzuweisen. Es ist wichtig, den Patienten anzuweisen:

- die Hinweise zur Anwendung in der Packungsbeilage, die jedem Inhalator beiliegt, sorgfältig durchzulesen.
- den Inhalator nicht zu verwenden, wenn das Trockenmittel, das sich im Folienbeutel befindet, aus seiner Verpackung ausgetreten ist.
- den Inhalator funktionsbereit zu machen, indem er ihn schüttelt und vor der erstmaligen Anwendung vier Sprühstöße in die Luft abgibt oder zwei Sprühstöße, wenn der Inhalator länger als sieben Tage nicht mehr benutzt wurde, niedrigen Temperaturen ausgesetzt war oder fallen gelassen wurde.

Um eine angemessene Verteilung der Wirkstoffe in der Lunge zu erreichen, muss die Betätigung des Inhalators mit der Inhalation koordiniert werden.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, das Auslösen der Inhalation mit dem Einatmen zu koordinieren, können Bevespi Aerosphere mit einem Spacer (Inhalationshilfe) anwenden, um die richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen. Die Kompatibilität mit dem *Aerochamber Plus Flow-Vu* Spacer wurde nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Nicht zur Akuttherapie

Bevespi Aerosphere ist nicht zur Behandlung von akuten Bronchospasmus-Anfällen, d. h. als Notfalltherapie, indiziert.

### Asthma

Bevespi Aerosphere sollte nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

### Paradoxer Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann die Anwendung dieses Arzneimittels zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen und eine andere Therapie in Betracht gezogen werden.

### Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen, wie kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie, können nach Anwendung von Muskarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Glycopyrronium oder Formoterol, auftreten. Patienten mit einer klinisch signifikanten unkontrollierten Herz-Kreislauf-Erkrankung wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bevespi Aerosphere sollte bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. ischämische Herzerkrankung, Tachyarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Auch bei Patienten mit Thyreotoxikose oder bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

### Hypokaliämie

$\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten können eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann. Die Verringerung des Serumkaliums ist normalerweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch eine Hypoxie und Begleitbehandlung verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Hyperglykämie

Eine Inhalation hoher Dosen von  $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten kann zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen.

### Anticholinerge Wirkung

Aufgrund seiner anticholinergen Wirkung sollte Bevespi Aerosphere bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollten Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min), einschließlich solcher mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, nur dann mit Bevespi Aerosphere behandelt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

### Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung, sollte Bevespi Aerosphere nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sollten auf potenzielle Nebenwirkungen hin überwacht werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Bevespi Aerosphere durchgeführt. Basierend auf *In-vitro*-Studien wird jedoch das Potenzial für metabolische Wechselwirkungen als gering eingestuft (siehe Abschnitt 5.2).

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, können Wechselwirkungen potenziell mit Arzneimitteln auftreten, die Einfluss auf die Mechanismen der renalen Exkretion haben. *In-vitro* ist Glycopyrronium ein Substrat der renalen Transporter OCT2 und MATE1/2K. Gleichzeitig angewendetes Cimetidin (ein Test-Inhibitor von OCT2 und MATE1) zeigte als Wirkung auf die Disposition von inhaliertem Glycopyrronium einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtkonzentration ( $AUC_{0-t}$ ) um 22 % und eine leichte Abnahme der renalen Clearance um 23 %.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Andere Anticholinergika und Sympathomimetika*

Eine gleichzeitige Anwendung von Bevespi Aerosphere mit anderen anticholinergen Arzneimitteln und/oder langwirksamen  $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da diese die bekannten Nebenwirkungen von inhalativen Muskarinrezeptorantagonisten oder  $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten verstärken könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Obgleich mit Bevespi Aerosphere keine formalen *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt wurden, zeigen Studien keine klinische Evidenz von Wechselwirkungen, wenn es zusammen mit anderen COPD-Arzneimitteln, einschließlich kurzwirksamer  $\beta_2$ -adrenerger Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oraler und inhalativer Steroide, angewendet wird.

##### *Arzneimittelinduzierte Hypokaliämie*

Eine gleichzeitige Therapie mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nichtkaliumsparenden Diuretika kann die mögliche initiale hypokaliämische Wirkung von  $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten verstärken. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Betablocker*

Betablocker (einschließlich Augentropfen) können die Wirkung von  $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten wie Formoterol abschwächen oder hemmen. Eine gleichzeitige Anwendung von nichtselektiven oder selektiven Betablockern sollte vermieden werden, sofern keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung vorliegen. Wird die Anwendung von Betablockern notwendig (einschließlich Augentropfen), so sollten kardioselektive Betablocker bevorzugt werden, wobei auch bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist.

##### *Andere pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Bevespi Aerosphere sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bevespi Aerosphere bei Schwangeren vor.

Einzeldosis-Studien bei Menschen zeigten, dass sehr geringe Mengen Glycopyrronium die Plazentaschranke passiert haben. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien haben sowohl Formoterol als auch Glycopyrronium, einzeln gegeben, unerwünschte Wirkungen bei sehr hohen Dosen/systemischen Expositionsspiegeln gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bevespi Aerosphere sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrronium oder Formoterol in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten liegen Hinweise auf einen Übergang von Glycopyrronium und Formoterol in die Milch vor.

Die Anwendung von Bevespi Aerosphere bei stillenden Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Säugling (siehe Abschnitt 5.3).

## Fertilität

Studien an Ratten haben Beeinträchtigungen der Fertilität nur bei Dosen gezeigt, die oberhalb der maximalen Humanexposition von Formoterol lagen (siehe Abschnitt 5.3). Glycopyrronium hat zu keinen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität von Ratten geführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Bevespi Aerosphere die Fertilität beim Menschen beeinträchtigt, wenn es in der empfohlenen Dosis angewendet wird.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bevespi Aerosphere hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindelgefühl und Übelkeit sind jedoch häufig auftretende Nebenwirkungen und sollten daher beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil ist durch anticholinerge und  $\beta_2$ -adrenerge Klasseneffekte charakterisiert, die mit den einzelnen Bestandteilen der Kombination in Zusammenhang stehen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Bevespi Aerosphere erhielten, waren Kopfschmerzen (1,9 %), Übelkeit (1,4 %), Muskelspasmen (1,4 %) und Schwindel (1,3 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf klinischen Studien und Erfahrungen mit Bevespi Aerosphere nach Zulassung sowie auf Erfahrungen mit den Einzelwirkstoffen und entsprechenden Produkten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag und Pruritus	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hyperglykämie <sup>1</sup>	Gelegentlich
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Angstzustände	Häufig
	Agitiertheit Unruhe Insomnie	Gelegentlich

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen <sup>1</sup> Schwindelgefühl	Häufig
	Tremor <sup>1</sup>	Gelegentlich
<b>Herzerkrankungen</b>	Tachykardie Palpitationen Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Mundtrockenheit <sup>2</sup> , Übelkeit	Häufig
<b>Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Muskelspasmen <sup>1</sup>	Häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Harnwegsinfektion	Häufig
	Harnverhalt <sup>2</sup>	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Brustschmerz	Häufig

<sup>1</sup> Nebenwirkung von Formoterol

<sup>2</sup> Nebenwirkung von Glycopyrronium

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung von Bevespi Aerosphere kann zu übersteigerten anticholinergen und/oder  $\beta_2$ -adrenergen Anzeichen und Symptomen führen. Am häufigsten sind verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrampf, Tremor, Kopfschmerzen, Palpationen und systolische Hypertonie.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und bei Bedarf entsprechend überwacht werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, ATC-Code: R03AL07

#### Wirkmechanismus

Bevespi Aerosphere enthält zwei Bronchodilatoren: den langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten Glycopyrronium (auch als Anticholinergikum bezeichnet) und den langwirksamen  $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten Formoterol mit einem raschem Wirkungseintritt.

Glycopyrronium besitzt eine ähnliche Affinität zu den Muskarin-Rezeptoren der Subtypen M1 bis M5. In den Atemwegen entwickelt der Wirkstoff seine pharmakologische Wirkung durch Hemmung der

M3-Rezeptoren in den Zellen der glatten Muskulatur und führt so zu einer Bronchodilatation. Durch die Aktivierung von Adenylatcyclase und die infolgedessen vermehrte Bildung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) verursacht Formoterol eine direkte Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur. Die Kombination der beiden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus führt zu einer additiven Wirkung im Vergleich zur Anwendung einer der Einzelwirkstoffe.

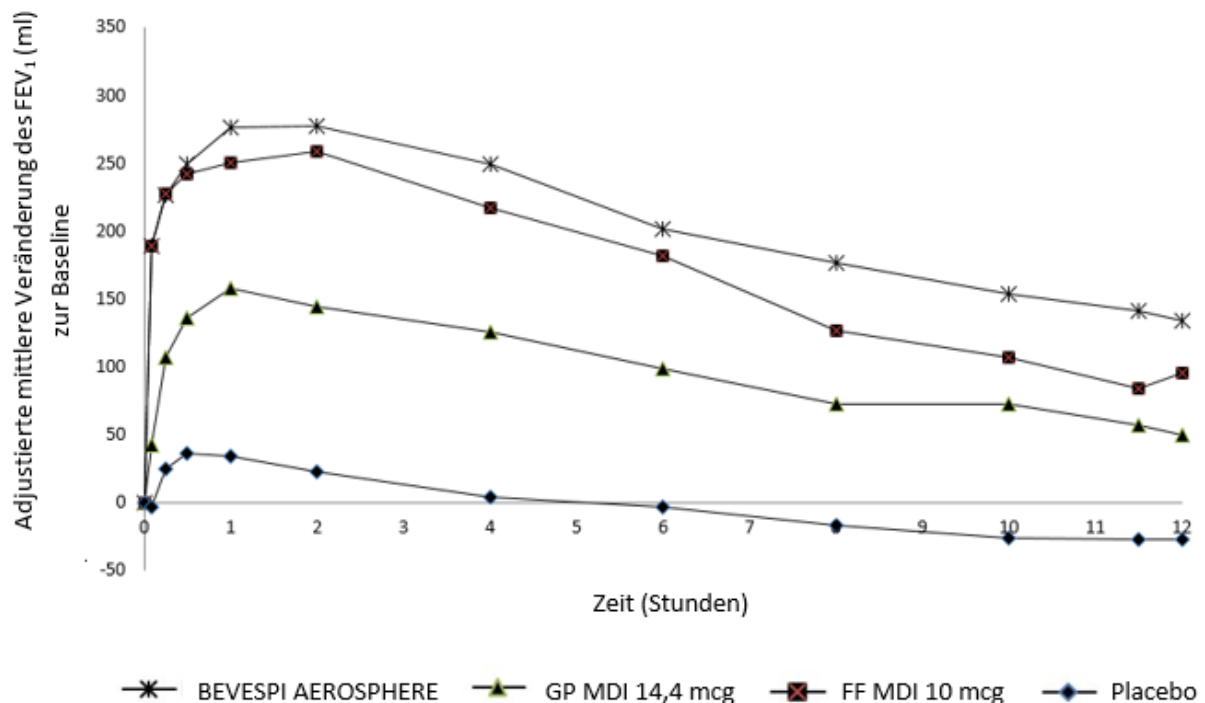
Aufgrund der unterschiedlichen Dichte der Muskarin-Rezeptoren und  $\beta_2$ -Adrenozeptoren in den zentralen und peripheren Atemwegen der Lunge haben die Muskarinrezeptor-Antagonisten eine stärker relaxierende Wirkung auf die Muskeln der zentralen Atemwege und die  $\beta_2$ -Sympathomimetika haben eine stärker relaxierende Wirkung auf die Muskeln der peripheren Atemwege. Eine Relaxation sowohl der zentralen als auch der peripheren Atemwege durch die Kombinationstherapie trägt wahrscheinlich zur günstigen Wirkung auf die Lungenfunktion bei.

### Pharmakodynamische Wirkungen

In drei 24-wöchigen Phase-3-Studien (PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4) führte Bevespi Aerosphere zu Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber Placebo (gemessen anhand des morgendlichen Talwertes der expiratorischen Einsekundenkapazität [FEV<sub>1</sub>] vor der Inhalation). Der Wirkungseintritt wurde 5 Minuten nach Anwendung der ersten Dosis an Tag 1 nachgewiesen (die Verbesserung gegenüber Placebo betrug in PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4 jeweils 187 ml, 186 ml bzw. 179 ml [p < 0,001]). Der durchschnittliche bronchodilatatorische Effekt, abgeleitet aus seriellen FEV<sub>1</sub>-Messungen an Tag 1 und in Woche 12 aus PINNACLE 1, ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Ergebnisse aus PINNACLE 2 waren ähnlich wie in PINNACLE 1.

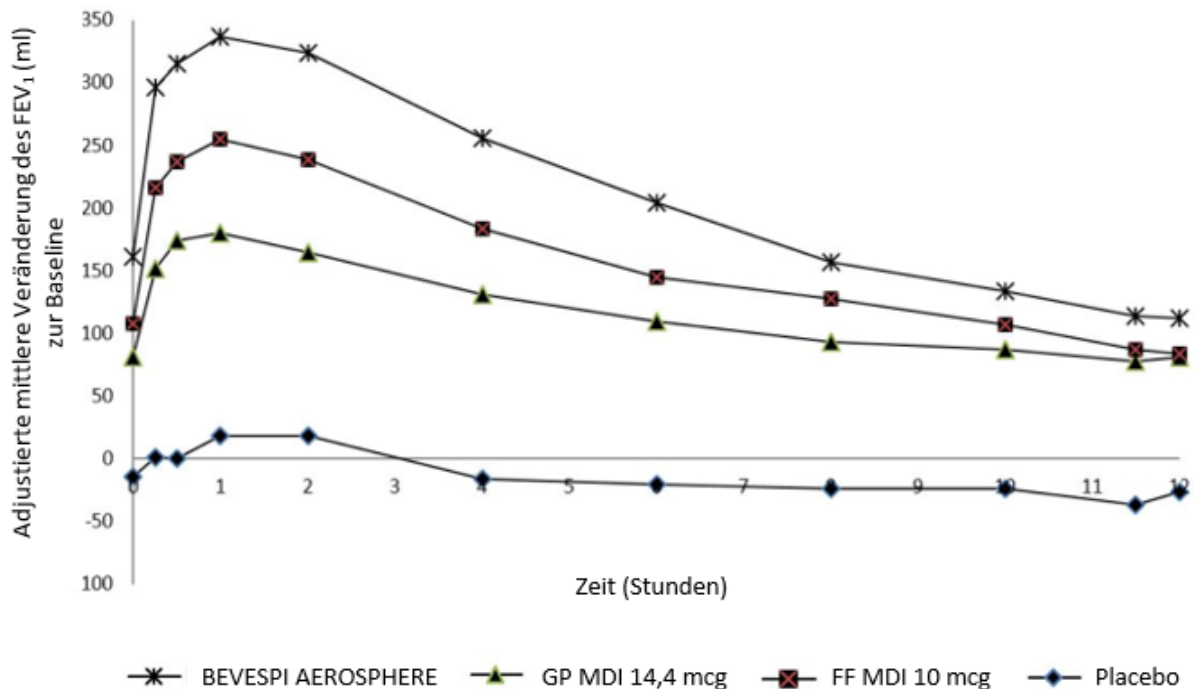
**Abbildung 1 Mittlere Veränderung des FEV<sub>1</sub> zur Baseline über die Zeit an Tag 1 und in Woche 12**

#### **TAG 1**





## WOCHE 12



### *Elektrophysiologie des Herzens*

In einer placebo- und aktiv-kontrollierten-(Moxifloxacin-) *Thorough-QT*-Studie (TQT-Studie) an 69 gesunden Probanden wurde bei Anwendung eines Schwellenwertes von 10 ms kein klinisch relevanter Effekt auf das QT-Intervall gezeigt. Die größte mittlere Differenz (Obergrenze 90 %-KI) gegenüber Placebo in Bezug auf das Baseline- und individuell korrigierte QT-Intervall betrug 3,1 (4,7) ms unter Bevespi Aerosphere (14,4 Mikrogramm /10 Mikrogramm) und 7,6 (9,2) ms für Glycopyrronium/Formoterol, wobei die Dosis dem 8-Fachen der empfohlenen Glycopyrronium-Dosis und dem 4-Fachen der empfohlenen Formoterol-Dosis entsprach.

### Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm für Bevespi Aerosphere umfasste drei 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte pivotale Phase-3-Studien mit Parallelgruppen an 5.433 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4).

### *Wirkung auf die Lungenfunktion*

In den Studien PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4 zeigte Bevespi Aerosphere Verbesserungen des FEV<sub>1</sub>-Talwertes über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo, Glycopyrronium und Formoterol ( $p < 0,0001$ ) [siehe Tabelle 2]. Es trat keine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung über die Zeit ein. Bevespi Aerosphere zeigte zudem Verbesserungen des maximalen FEV<sub>1</sub> innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo, Glycopyrronium und Formoterol ( $p < 0,0001$ ) [siehe Tabelle 2].

Verbesserungen des FEV<sub>1</sub>-Talwertes wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Grad der Atemwegsverengung, Baseline-Symptomen, Raucher-Status oder Anwendung inhalativer Kortikosteroide festgestellt.

### *Ergebnisse in Bezug auf die Symptomatik*

### Kurzatmigkeit

In PINNACLE 1 und PINNACLE 2 führte Bevespi Aerosphere zu Verbesserungen der Kurzatmigkeit, nachgewiesen anhand des Gesamtscores des SAC TDI (*Self-administered Computerised Transitional*

*Dyspnoea Index Focal Score*) über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo und Glycopyrronium (siehe Tabelle 2). Verbesserungen im Vergleich zu Formoterol wurden in PINNACLE 2 beobachtet (siehe Tabelle 2). In PINNACLE 4 führte Bevespi Aerosphere zu einer Verbesserung der Kurzatmigkeit, nachgewiesen mittels des TDI-*(Transitional Dyspnoea Index)*-Gesamtscores über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo und Glycopyrronium (siehe Tabelle 2).

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In PINNACLE 1, PINNACLE 2 und PINNACLE 4 führte Bevespi Aerosphere zu einer Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über 24 Wochen anhand der Reduktion des Gesamtscores des Fragebogens *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) im Vergleich zu Placebo und Glycopyrronium (siehe Tabelle 2). Es wurden Verbesserungen gezeigt im Vergleich zu Formoterol in PINNACLE 1 und PINNACLE 2.

**Tabelle 2 Ergebnisse zu Lungenfunktion, symptomatischer und gesundheitsbezogener Lebensqualität über 24 Wochen**

Therapie-Vergleiche mit Bevespi Aerosphere	Therapieunterschiede (95 %-Konfidenzintervalle, p-Werte)				
	FEV1-Talwert (ml) <sup>a</sup>	FEV1-Höchstwert (ml)	SAC-TDI / TDI-Gesamt-score <sup>b</sup>	SGRQ-Gesamtscore	Tägl. Salbutamol-Notfall-arzneimittel (Inhalationen/Tag) <sup>c</sup>
<b>PINNACLE 1</b>					
Bevespi Aerosphere (n=526) vs. Placebo (n=219)	158 (132; 183) p<0,0001	288 (259; 317) p<0,0001 <sup>#</sup>	0,47 (0,21; 0,72) p=0,0003	-2,39 (-4,07; -0,71) p=0,0053 <sup>#</sup>	-1,08 (-1,43; -0,73) p<0,0001 <sup>#</sup>
Bevespi Aerosphere (n=526) vs. Glycopyrronium (n=451)	60 (39; 80) p<0,0001	123 (100; 146) p<0,0001 <sup>#</sup>	0,27 (0,07; 0,47) p=0,0086 <sup>#</sup>	-1,90 (-3,24; 0,57) p=0,0052 <sup>#</sup>	-0,26 (-0,53; 0,01) p=0,0619
Bevespi Aerosphere (n=526) vs. Formoterolhemi-fumarat (n=449)	64 (44; 84) p<0,0001	81 (59; 104) p<0,0001 <sup>#</sup>	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
<b>PINNACLE 2</b>					
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. Glycopyrronium (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. Formoterol- fumarat (n=437)	57 (36; 78) p<0,0001	76 (52; 99) p<0,0001	0,28 (0,10; 0,46) p=0,0028	-1,22 (-2,56; 0,13) p=0,0760	-0,29 (-0,55; -0,03) p=0,0274 <sup>#</sup>
<b>PINNACLE 4</b>					
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. Glycopyrronium (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. Formoterol- fumarat (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 <sup>#</sup>

<sup>n</sup> Patienten-Anzahl in der *Intent-to-Treat*-Population

<sup>a</sup> Primärer Endpunkt in allen Studien

<sup>b</sup> PINNACLE 1 und PINNACLE 2 verwendeten SAC-TDI. PINNACLE 4 verwendete TDI. SAC-TDI war nur in PINNACLE 1 und PINNACLE 2 ein primärer Endpunkt.

<sup>c</sup> Daten von Patienten, die Salbutamol als Notfallarzneimittel in PINNACLE 4 anwendeten.

<sup>#</sup> In dieser Studie wurde ein hierarchisch strukturiertes statistisches Testverfahren angewendet und dieser Vergleich lag unter dem Vergleich, der keine statistische Signifikanz erreichte. Daher kann aus diesem Vergleich keine statistische Signifikanz abgeleitet werden.

### COPD-Exazerbationen

Die einzelnen Studien waren nicht speziell daraufhin ausgerichtet, die Therapieeffekte auf COPD-Exazerbationen zu untersuchen und Patienten, bei denen eine schwere Exazerbation oder mehr als 2 mittelschwere Exazerbationen auftraten, wurden von den Studien ausgeschlossen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bevespi Aerosphere eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Inhalation der Kombination aus Glycopyrronium und Formoterol wurde für jeden Wirkstoff eine ähnliche Pharmakokinetik beobachtet wie bei separater Anwendung der Einzelwirkstoffe. Zur Beurteilung der Pharmakokinetik kann somit jeder der beiden Wirkstoffe für sich betrachtet werden.

## Wirkung eines Spacers

Wenn COPD-Patienten Bevespi Aerosphere mit dem Spacer *Aerochamber Plus Flow-Vu* anwendeten, erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber Glycopyrronium (gemessen mittels  $AUC_{0-12}$ ) um 16 %, während die Exposition gegenüber Formoterol unverändert blieb.

## Resorption

Nach Inhalation von Bevespi Aerosphere durch COPD-Patienten wurde die  $C_{max}$  von Glycopyrronium nach ungefähr 5 Minuten und die  $C_{max}$  von Formoterol innerhalb von 20 bis 60 Minuten erreicht. Das Fließgleichgewicht (*Steady State*) wurde innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach wiederholter Anwendung von Bevespi Aerosphere erreicht. Das Ausmaß der Exposition ist für Glycopyrronium ca. 2,3-fach und für Formoterol ca. 1,5-fach höher als nach der ersten Dosis.

In einer Lungendepositionsstudie mit Bevespi Aerosphere an gesunden Freiwilligen wurde gezeigt, dass durchschnittlich 38 % der Nominaldosis in der Lunge deponiert werden. Es wurde sowohl eine zentrale als auch eine periphere Deposition beobachtet.

## Verteilung

### *Glycopyrronium*

Das geschätzte  $V_c/F$  (Volumen des zentralen Kompartiments) und  $V_{p1}/F$  (Volumen des peripheren Kompartiments) für Glycopyrronium beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 741 l bzw. 2990 l. Im Konzentrationsbereich von 2–500 nmol/l bewegt sich die Plasmaproteinbindung von Glycopyrronium zwischen 43 % und 54 %.

### *Formoterol*

Das geschätzte  $V_c/F$  (Volumen des zentralen Kompartiments) und  $V_{p1}/F$  (Volumen des peripheren Kompartiments) für Formoterol beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 1030 l bzw. 647 l. Im Konzentrationsbereich von 10–500 nmol/l bewegt sich die Plasmaproteinbindung von Formoterol zwischen 46 % und 58 %.

## Biotransformation

### *Glycopyrronium*

Basierend auf der Literatur und den Ergebnissen einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten spielt die Metabolisierung bei der Gesamtelimination von Glycopyrronium eine untergeordnete Rolle. CYP2D6 erwies sich als das wichtigste Enzym für die Metabolisierung von Glycopyrronium.

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Glycopyrronium keinen der Untertypen von Cytochrom-P450 inhibiert und dass keine Induktion von CYP1A2, 2B6 oder 3A4 auftritt.

### *Formoterol*

Formoterol wird hauptsächlich durch direkte Glukuronidierung sowie O-Demethylierung und nachfolgende Konjugation zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Sekundäre Stoffwechselwege sind die Deformylierung und Sulfatkonjugation. CYP2D6 und CYP2C wurden als vorrangig für die O-Demethylierung verantwortlich identifiziert.

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Formoterol die CYP450-Isoenzyme in therapeutisch relevanter Konzentration nicht hemmt.

## Elimination

Nach intravenöser Gabe einer 0,2-mg-Dosis radioaktiv markierten Glycopyrroniums wurden 85 % der Dosis 48 Stunden nach der Gabe im Urin nachgewiesen. Ein Teil der radioaktiven Dosis wurde auch in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium nach oraler Inhalation betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 15 Stunden.

Die Ausscheidung von Formoterol wurde an sechs gesunden Teilnehmern untersucht, die radioaktiv markiertes Formoterol gleichzeitig peroral und intravenös erhielten. In dieser Studie wurden 62 % des radioaktiv markierten Formoterols über den Urin und 24 % über die Fäzes ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Formoterol nach oraler Inhalation betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 13 Stunden.

## Linearität/Nichtlinearität

Nach oraler Inhalation zeigten Glycopyrronium (Dosisbereich: 14,4 bis 115,2 Mikrogramm) und Formoterol (Dosisbereich: 2,4 bis 19,2 Mikrogramm) eine lineare Pharmakokinetik.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der verfügbaren Daten ist bei geriatrischen Patienten für Bevespi Aerosphere keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Glycopyrronium und Formoterol durchgeführt. Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Glycopyrronium und Formoterol über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen wurden in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) variierte von 30-196 ml/min, was dem Bereich einer mittelschweren bis nicht vorliegenden Nierenfunktionsstörung entsprach. Die systemische Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) gegenüber Glycopyrronium war bei Teilnehmern mit COPD und mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-45 ml/min) um etwa 30 % höher als bei Teilnehmern mit COPD und normaler Nierenfunktion (eGFR > 90 ml/min). COPD-Patienten mit sowohl niedrigem Körpergewicht als auch mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung haben möglicherweise eine etwa doppelt so hohe systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium. Die Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die Exposition von Formoterol.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Studien zu Bevespi Aerosphere durchgeführt. Da Formoterol jedoch primär über die Leber ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung von einer erhöhten Exposition ausgegangen werden. Glycopyrronium wird primär über die Nieren aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer bedenklichen systemischen Exposition führen könnte.

### *Andere besondere Patientengruppen*

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Glycopyrronium wurde anhand von Daten durchgeführt, die über insgesamt 311 Teilnehmer mit COPD erhoben wurden. Die Pharmakokinetik von Glycopyrronium konnte am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Verlauf einer Resorption nach einer Kinetik 1. Ordnung und einer linearen Elimination beschrieben werden. Die typische Clearance (CL/F) von Glycopyrronium betrug 124 l/h.

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Formoterol wurde anhand von Daten durchgeführt, die über insgesamt 437 Teilnehmer mit COPD erhoben wurden. Die Pharmakokinetik von Formoterol konnte am besten in einem Zwei-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Verlauf einer Resorption nach

einer Kinetik 1. Ordnung und einer linearen Elimination beschrieben werden. Die typische Clearance (CL/F) von Formoterol betrug 99 l/h.

Basierend auf dem Einfluss von Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht auf die pharmakokinetischen Parameter von Glycopyrronium und Formoterol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei beiden Einzelwirkstoffen gab es keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die systemische Gesamtexposition (AUC) zwischen gesunden Japanern und kaukasischen Teilnehmern. Es liegen keine hinreichenden pharmakokinetischen Daten für einen Vergleich von Expositionen bei Menschen anderer ethnischer Zugehörigkeit oder Herkunft vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizitäten, die in Studien mit der Kombination aus Glycopyrronium und Formoterol bei Hunden beobachtet wurden, standen mit der pharmakologischen Aktivität von Formoterol in Verbindung, einschließlich Auswirkungen, die vor allem das Herz-Kreislauf-System betrafen, wie Hyperämie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und Myokardläsionen. Dies sind bekannte pharmakologische Reaktionen nach Anwendung hoher Dosen von  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten. Es wurden keine signifikanten Effekte beobachtet, die Glycopyrronium zuzuschreiben waren.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol zeigten bei hoher systemischer Exposition bei männlichen Ratten eine leicht reduzierte Fertilität und Implantationsverluste als auch eine Abnahme des frühen postnatalen Überlebens und des Geburtsgewichts bei systemischen Expositionen, die deutlich über denen liegen, die bei der klinischen Anwendung erreicht werden. Die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien haben jedoch nur eine geringe Relevanz für die Anwendung am Menschen. Bei Ratten und Mäusen, die Formoterol erhielten, wurde eine leichte Zunahme der Inzidenz von Leiomyomen des Uterus beobachtet, ein Effekt, der als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeitexposition mit hohen Dosen von  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten angesehen wird.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Glycopyrronium haben eine Reduktion des fetalen Gewichts bei Ratten und Kaninchen gezeigt und bei Rattennachkommen wurde vor der Entwöhnung eine nur geringe Gewichtszunahme bei systemischen Expositionen beobachtet, die deutlich höher waren als solche, die in der klinischen Anwendung erreicht werden. In 2-Jahres-Studien mit Ratten und Mäusen wurde kein Hinweis auf eine Karzinogenität beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Norfluran  
Colfoscerilstearat  
Calciumchlorid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate  
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.  
Das Druckbehältnis nicht durchstechen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Der Inhalator zur Abgabe von abgemessenen Dosen besteht aus einem Druckbehältnis aus Aluminium mit einer integrierten Dosisanzeige, eingesetzt in ein weißes Plastikgehäuse mit einem Mundstück und einer orangen Schutzkappe. Jeder Inhalator ist einzeln in einen Folienbeutel, der einen Beutel mit Trockenmittel enthält, und einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Packung mit 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen.

Mehrfachpackung mit 360 (3 Inhalatoren mit jeweils 120) Sprühstößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Druckbehältnis darf nicht zerbrochen, durchstochen oder verbrannt werden, selbst wenn es anscheinend leer ist.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. September 2023

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
Frankreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON – EINZELNER INHALATOR**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension  
Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Sprühstoß enthält 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid) und  
5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.

Enthält fluoridierte Treibhausgase.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Druckgasinhalation, Suspension.  
120 Sprühstöße (1 Inhalator)

#### **5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Vor der Anwendung gut schütteln.  
Zur Inhalation  
Hier öffnen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.  
Das Druckbehältnis nicht durchstechen.

**10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1339/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

bevespi aerosphere

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERER UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension  
Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Sprühstoß enthält 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid) und  
5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.

Enthält fluoridierte Treibhausgase.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Druckgasinhalation, Suspension.

Mehrfachpackung: 360 Sprühstöße (3 Packungen mit je 120 Sprühstößen)

#### **5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Vor der Anwendung gut schütteln.  
Zur Inhalation

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.  
Das Druckbehältnis nicht durchstechen.

**10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1339/002 360 Sprühstöße (3 Packungen mit je 120 Sprühstößen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

bevespi aerosphere

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****INNERER UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension  
Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Sprühstoß enthält 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid) und  
5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.

Enthält fluoridierte Treibhausgase.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Druckgasinhalation, Suspension.

120 Sprühstöße (1 Inhalator). Teil einer Mehrfachpackung – Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Vor der Anwendung gut schütteln.  
Zur Inhalation  
Hier öffnen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.  
Das Druckbehältnis nicht durchstechen.

**10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1339/002 360 Sprühstöße (3 Packungen mit je 120 Sprühstößen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

bevespi aerosphere

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FOLIENBEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension  
Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

**2. NAMEN DER PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMER**

AstraZeneca

**3. VERFALLDATUM**

EXP  
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur Inhalation  
Packungsbeilage beachten.  
Vor der Anwendung gut schütteln.

Das Trockenmittel nicht schlucken.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****INHALATOR ETIKETT (GEHÄUSE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Bevespi Aerosphere 7,2 µg/5 µg Druckgasinhalation  
Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)  
Zur Inhalation

**2. ART DER ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

120 Sprühstöße

**6. WEITERE ANGABEN**

AstraZeneca

Beutel geöffnet am: \_\_\_\_\_

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****INHALATOR ETIKETT (DRUCKBEHÄLTNIS)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Bevespi Aerosphere 7,2 µg/5 µg Druckgasinhalation  
Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)  
Zur Inhalation

**2. ART DER ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

120 Sprühstöße

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

### **Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension** Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Bevespi Aerosphere und wofür wird es angewendet?
  2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bevespi Aerosphere beachten?
  3. Wie ist Bevespi Aerosphere anzuwenden?
  4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
  5. Wie ist Bevespi Aerosphere aufzubewahren?
  6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
- Hinweise zur Anwendung

#### **1. Was ist Bevespi Aerosphere und wofür wird es angewendet?**

Bevespi Aerosphere enthält zwei Wirkstoffe, Glycopyrronium und Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Diese gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als langwirksame Bronchodilatoren bezeichnet werden.

Bevespi Aerosphere wird angewendet, um das Atmen zu erleichtern bei Erwachsenen mit einer Lungenerkrankung, die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) genannt wird. COPD ist eine Langzeiterkrankung der Atemwege in der Lunge, die oftmals durch Rauchen hervorgerufen wird. Bei COPD ziehen sich die Muskeln, die die Atemwege umgeben, zusammen, was das Atmen erschwert.

Dieses Arzneimittel verhindert, dass sich die Muskeln, die die Atemwege umgeben, zusammenziehen, und erleichtert so, dass Luft in die Lunge hinein- und hinausgelangt.

Bevespi Aerosphere bringt die Wirkstoffe direkt zu den Atemwegen in Ihrer Lunge, während Sie einatmen. Es wird helfen, die Auswirkungen der COPD auf Ihr Alltagsleben zu verringern.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bevespi Aerosphere beachten?**

**Bevespi Aerosphere darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Glycopyrronium, Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Bevespi Aerosphere mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bevespi Aerosphere wird als Langzeittherapie bei COPD regelmäßig angewendet. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Kurzatmigkeit oder Keuchen an.

## **Plötzliche Atemschwierigkeiten**

Wenn Sie sofort nach der Anwendung von Bevespi Aerosphere ein plötzliches Engegefühl in der Brust, Husten, Keuchen oder Atemnot bekommen:

**Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe**, da Sie einen ernsthaften Zustand haben könnten, der paradoxer Bronchospasmus genannt wird.

## **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bevespi Aerosphere anwenden, wenn**

- Sie Asthma haben. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Asthma an.
- Sie Herzprobleme haben.
- Sie Diabetes (Zuckerkrankheit) haben.
- Sie einen niedrigen Kaliumspiegel im Blut haben.
- Sie Schilddrüsenprobleme haben (sogenannte „Thyreotoxikose“).
- Sie an einer Augenerkrankung leiden, die Engwinkelglaukom genannt wird.
- Sie Prostataprobleme oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben.
- Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.

Informieren Sie Ihren Arzt immer über andere Probleme, die Ihre Gesundheit betreffen.

## **Kinder und Jugendliche**

Bevespi Aerosphere ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

## **Anwendung von Bevespi Aerosphere zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Einige Arzneimittel können einen Einfluss auf die Wirkungsweise dieses Arzneimittels haben oder die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Dazu gehören:

- alle Arzneimittel, die ähnlich wirken wie Bevespi Aerosphere, wie z. B. Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten wie Tiotropium, Ipratropium, Aclidinium, Umeclidinium, Salmeterol, Vilanterol, Olodaterol oder Indacaterol. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind. Es wird nicht empfohlen, Bevespi Aerosphere zusammen mit diesen Arzneimitteln anzuwenden;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken. Dazu gehören:
  - über den Mund eingenommene Kortikosteroide (wie z. B. Prednisolon),
  - harntreibende Arzneimittel (Diuretika, wie z. B. Furosemid oder Hydrochlorothiazid) zur Behandlung von Bluthochdruck;
  - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, sogenannte Methylxanthine (wie z. B. Theophyllin);
- Arzneimittel aus der Gruppe der Betablocker, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herzproblemen (wie z. B. Atenolol oder Propranolol) oder zur Behandlung eines Glaukoms (wie z. B. Timolol) angewendet werden;
- Arzneimittel, die das „QT-Intervall“ verlängern können (eine Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens).  
Dazu gehören Arzneimittel zur Behandlung von:
  - Depressionen (wie z. B. Monoaminoxidase-Hemmer oder trizyklische Antidepressiva),
  - bakteriellen Infektionen (wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin),

- allergischen Reaktionen (Antihistaminika).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bevespi Aerosphere anwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenden Sie Bevespi Aerosphere nicht an, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie es anwenden dürfen.

Wenden Sie Bevespi Aerosphere nicht an, wenn Sie stillen, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie es anwenden dürfen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass sich dieses Arzneimittel auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt. Schwindelgefühl und Übelkeit sind jedoch häufige Nebenwirkungen, die auftreten könnten. Wenn dies auftritt, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen.

## **3. Wie ist Bevespi Aerosphere anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel Bevespi Aerosphere ist anzuwenden?**

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Sprühstöße zweimal täglich. Es ist wichtig, dass Sie Bevespi Aerosphere jeden Tag anwenden, auch wenn Sie gerade keine COPD-Symptome haben.

### **Wie ist Bevespi Aerosphere anzuwenden?**

Bevespi Aerosphere ist zur Inhalation bestimmt.

Bitte lesen Sie die Hinweise zur Anwendung am Ende dieser Packungsbeilage. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Bevespi Aerosphere anzuwenden ist, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

### **Anwendung von Bevespi Aerosphere mit einer Inhalationshilfe (Spacer)**

Wenn es Ihnen schwerfällt, gleichzeitig einzusatmen und den Inhalator zu betätigen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Sie können Ihren Inhalator vielleicht mit einer Inhalationshilfe (Spacer) anwenden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Bevespi Aerosphere angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Bevespi Aerosphere angewendet haben, als Sie sollten, sprechen Sie umgehend mit einem Arzt oder Apotheker. Sie benötigen möglicherweise medizinische Hilfe. Möglicherweise bemerken Sie bei sich Herzklopfen, Zittern, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen oder Übelkeit/Erbrechen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Bevespi Aerosphere vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Holen Sie die versäumte Dosis nach, sobald Sie dies bemerken. Wenn es jedoch beinahe Zeit für die nächste Dosis ist, lassen Sie die ausgelassene Dosis weg. Wenden Sie nicht mehr als 2 Sprühstöße zweimal täglich an.



## **Wenn Sie die Anwendung von Bevespi Aerosphere abbrechen**

Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitanwendung vorgesehen. Es ist nur wirksam, solange Sie es anwenden.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne dass Ihr Arzt dies anordnet, auch dann nicht, wenn Sie sich besser fühlen, da sich Ihre Beschwerden verschlechtern könnten. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwere Nebenwirkungen**

Brechen Sie die Anwendung von Bevespi Aerosphere ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anschwellen Ihres Gesichts, insbesondere um den Mund herum (Anschwellen der Zunge oder des Rachens kann Schwierigkeiten beim Schlucken verursachen),
- Hautausschlag oder Nesselsucht, zusammen mit Schwierigkeiten beim Atmen,
- plötzliches Gefühl, ohnmächtig zu werden.

Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein, die schwerwiegend werden kann.

### **Andere mögliche Nebenwirkungen**

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen (dies kann Anzeichen einer Harnwegsinfektion sein)
- Muskelkrämpfe
- Brustschmerzen
- Angstzustände
- Schwindelgefühl

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zittern/Tremor
- hohe Blutzuckerwerte
- Agitiertheit
- Gefühl der Unruhe
- Schlafprobleme
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Harnverhalt)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Bevespi Aerosphere aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Druckbehältnis und Folienbeutel nach „EXP“ und dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem Öffnen des Beutels kann der Inhalator bis zu 3 Monate lang verwendet werden. Schreiben Sie das Datum der Öffnung des Beutels auf das Inhalator-Etikett in den dafür vorgesehenen Bereich.

Nicht über 30 °C lagern.

**Warnhinweise:** Das Druckbehältnis darf nicht gewaltsam geöffnet, durchbohrt oder verbrannt werden, auch wenn das Behältnis leer zu sein scheint. Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Bevespi Aerosphere enthält**

Die Wirkstoffe sind Glycopyrronium und Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Jeder Sprühstoß enthält 9 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (entsprechend 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium) und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis (d. h. die Dosis, die über das Ventil abgegeben wird) von 10,4 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid, entsprechend 8,3 Mikrogramm Glycopyrronium, und 5,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Die sonstigen Bestandteile sind Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.

Dieses Arzneimittel enthält fluoridierte Treibhausgase. Jeder Inhalator enthält 10,6 g Norfluran (HFC-134a), entsprechend 0,015 Tonnen CO<sub>2</sub>-Äquivalent (Treibhauspotential GWP = 1430).

### **Wie Bevespi Aerosphere aussieht und Inhalt der Packung**

Bevespi Aerosphere ist eine Druckgasinhalation, Suspension. Bevespi Aerosphere besteht aus einem Druckbehältnis mit einer Dosisanzeige, das eingesetzt ist in ein weißes Plastikgehäuse mit einem Mundstück (siehe Abbildung 1 der Hinweise zur Anwendung am Ende dieser Packungsbeilage). Das Mundstück hat eine orange-farbene Schutzkappe. Jeder Inhalator ist einzeln in einen Folienbeutel, der einen Beutel mit Trockenmittel enthält, und einen Umkarton verpackt.

Die Wirkstoffe liegen in Form einer Druckgasinhalation, Suspension im Druckbehältnis vor.

Bevespi Aerosphere ist erhältlich in Packungen mit 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen und in Mehrfachpackungen mit 3 Inhalatoren mit jeweils 120 Sprühstößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**Hersteller**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.  
Tel: +351 21 041 41 00

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland****Slovenija**

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

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

## Hinweise zur Anwendung

### Bevespi Aerosphere 7,2 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)

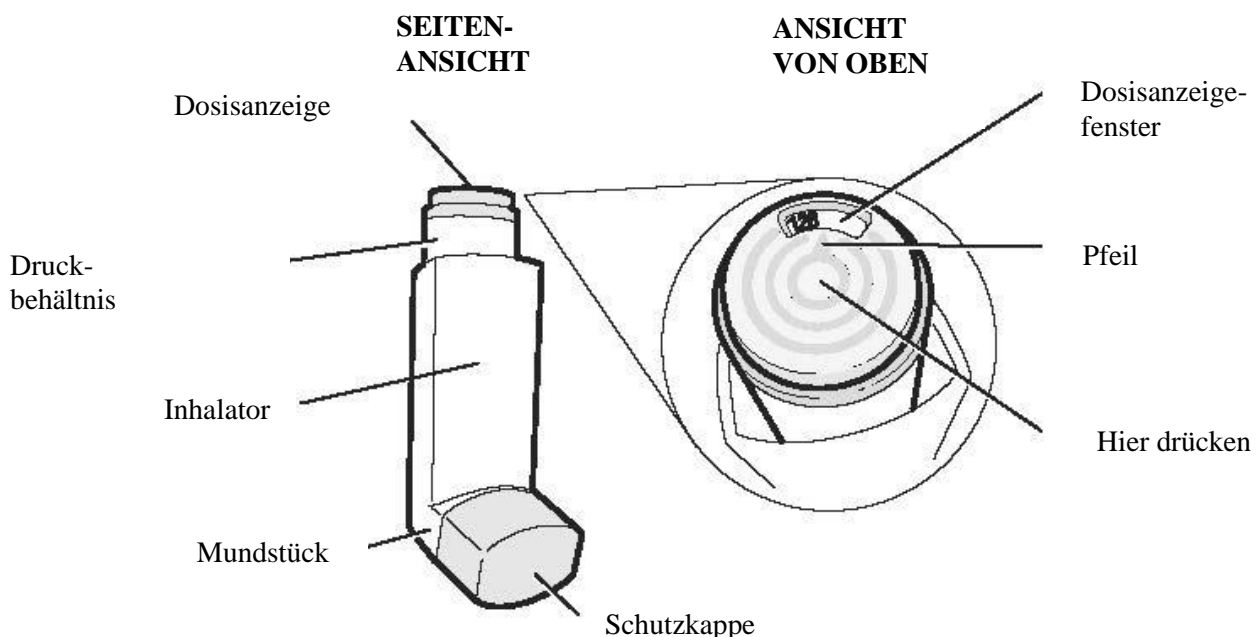
Lesen Sie diese Hinweise zur Anwendung und die Packungsbeilage, bevor Sie mit der Anwendung von Bevespi Aerosphere beginnen und jedes Mal, wenn Sie einen neuen Inhalator erhalten. Sie enthalten möglicherweise neue Informationen. Diese Informationen sollten neben dem Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihre Erkrankung und Behandlung beachtet werden.

#### **Wichtige Informationen:**

- **Nur zur Inhalation.**
- Wenden Sie Bevespi Aerosphere genau nach Anweisung Ihres Arztes an.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Fragen zur Anwendung Ihres Inhalators haben.

#### **Bestandteile Ihres Bevespi-Aerosphere-Inhalators (siehe Abbildung 1):**

- Bevespi Aerosphere besteht aus einem Druckbehälter mit einer Dosisanzeige, das in einen Inhalator eingesetzt ist.
  - **Verwenden** Sie den Bevespi-Aerosphere-Inhalator **nicht** für ein anderes Arzneimittel.
  - **Verwenden** Sie das Bevespi-Aerosphere-Druckbehältnis **nicht** mit einem anderen Inhalator.



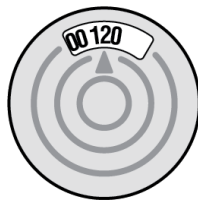
**Abbildung 1**

- Bevespi Aerosphere ist mit einer Dosisanzeige ausgestattet, die sich oben auf dem Druckbehältnis befindet (siehe Abbildung 1). Das Dosisanzeigefenster zeigt Ihnen an, wie viele Sprühstöße Ihres Arzneimittels noch übrig sind. Ein Sprühstoß des Arzneimittels wird jedes Mal abgegeben, wenn Sie auf die Mitte der Dosisanzeige drücken.

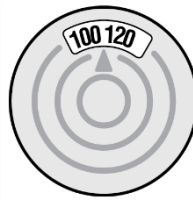
### **Bevor Sie Bevespi Aerosphere zum ersten Mal anwenden**

Bevor Sie Bevespi Aerosphere zum ersten Mal anwenden, vergewissern Sie sich, dass der Pfeil der Dosisanzeige rechts neben die „120“ im Dosisanzeigefenster zeigt (**siehe Abbildung 1**).

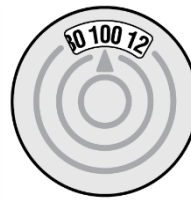
- Der Pfeil zeigt auf die 120, nachdem 10 Sprühstöße von Bevespi Aerosphere abgegeben worden sind. Dies bedeutet, dass noch 120 Sprühstöße des Arzneimittels im Druckbehälter übrig sind (**siehe Abbildung 2a**).
- Der Pfeil zeigt zwischen die 100 und 120, nachdem Sie 10 weitere Sprühstöße abgegeben haben. Dies bedeutet, dass noch 110 Sprühstöße des Arzneimittels im Druckbehälter übrig sind (**siehe Abbildung 2b**).
- Der Pfeil zeigt auf die 100, nachdem Sie 10 weitere Sprühstöße abgegeben haben. Dies bedeutet, dass noch 100 Sprühstöße des Arzneimittels im Druckbehälter übrig sind (**siehe Abbildung 2c**).



**Abbildung 2a**  
120 Sprühstöße

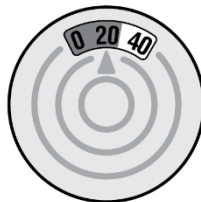


**Abbildung 2b**  
110 Sprühstöße



**Abbildung 2c**  
100 Sprühstöße

- Das Dosisanzeigefenster wird sich nach jeweils 10 Sprühstößen weiterbewegen. Die Zahl im Dosisanzeigefenster wird sich nach jeweils 20 Sprühstößen ändern.



**Abbildung 2d**

- Die Farbe im Dosisanzeigefenster ändert sich auf rot, oben als schattierter Bereich dargestellt, wenn nur noch 20 Sprühstöße des Arzneimittels in Ihrem Inhalator übrig sind (**siehe Abbildung 2d**).
- Wenn der Pfeil auf „0“ zeigt, müssen Sie die Anwendung Ihres Inhalators beenden. Möglicherweise scheint Ihr Inhalator noch nicht leer zu sein und es scheint, dass er noch funktionstüchtig ist. Wenn Sie ihn weiter benutzen, werden Sie jedoch nicht mehr die richtige Menge des Arzneimittels erhalten.

### **Vorbereitung Ihres Bevespi-Aerosphere-Inhalators zur Anwendung:**

- Ihr Bevespi-Aerosphere-Inhalator wird in einem Folienbeutel geliefert, der ein Trockenmittelpäckchen enthält.
  - Nehmen Sie den Bevespi-Aerosphere-Inhalator aus dem Folienbeutel.
  - Entsorgen Sie den Beutel und das Trockenmittelpäckchen. Verwenden Sie den Inhalator nicht, wenn das Trockenmittel aus seinem Päckchen ausgetreten ist.

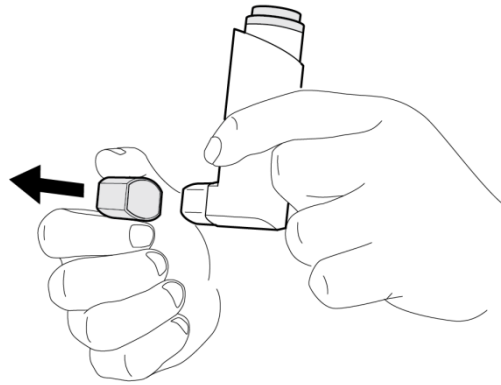


Abbildung 3

**Vorbereitung Ihres Bevespi-Aerosphere-Inhalators für die erstmalige Anwendung:**

**Bevor Sie Bevespi Aerosphere zum ersten Mal anwenden, müssen Sie den Inhalator vorbereiten.**

- Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück (**siehe Abbildung 3**). Vergewissern Sie sich, dass das Innere des Mundstücks nicht verstopft ist, bevor Sie den Inhalator anwenden.
- Halten Sie den Inhalator aufrecht, von Ihrem Gesicht weggerichtet und schütteln Sie ihn kräftig (**siehe Abbildung 4**).

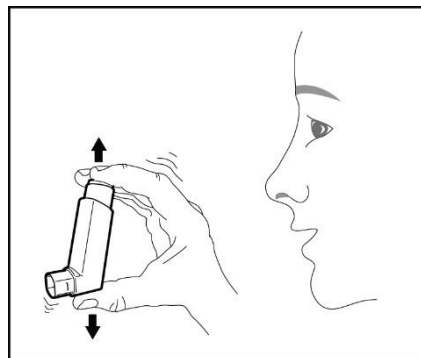


Abbildung 4

- Drücken Sie so lange kräftig auf die Mitte der Dosisanzeige, bis sich das Druckbehältnis im Inhalator nicht mehr bewegt. Dadurch wird ein Sprühstoß des Arzneimittels durch das Mundstück abgegeben (**siehe Abbildung 5**). Sie hören möglicherweise ein leichtes Klicken der Dosisanzeige, da sie während der Anwendung herunterzählt.

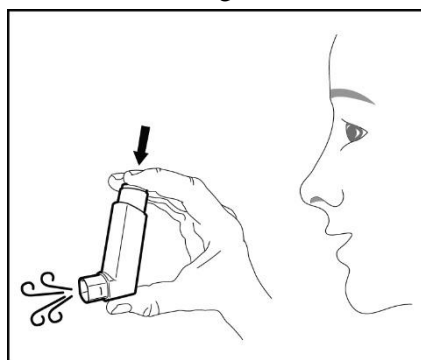
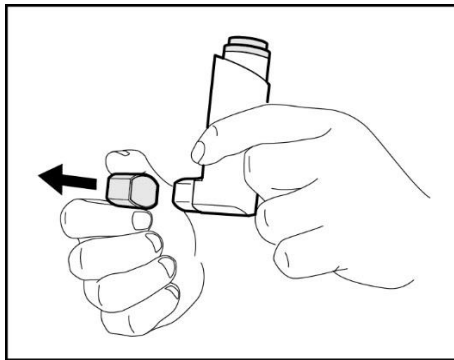


Abbildung 5

- **Wiederholen Sie die Vorbereitungsschritte 3 weitere Male (siehe Abbildungen 4 und 5).** Schütteln Sie vor jedem Vorbereitungssprühstoß den Inhalator kräftig.
- Nach vier Vorbereitungssprühstößen in die Luft sollte der Pfeil rechts neben die “120” zeigen. Ihr Inhalator ist nun anwendungsbereit.

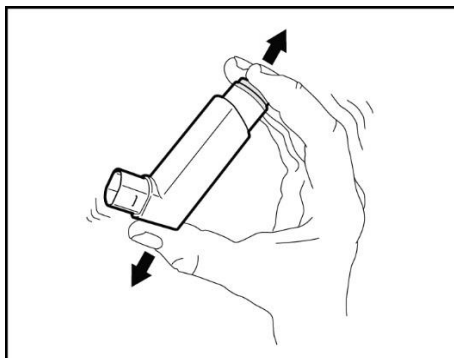
### **Anwendung Ihres Bevespi-Aerosphere-Inhalators:**

**Schritt 1:** Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück ab (siehe **Abbildung 6**).



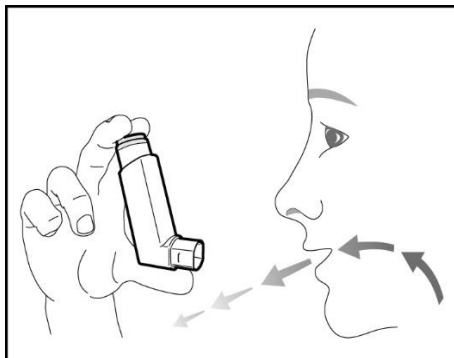
**Abbildung 6**

**Schritt 2:** Schütteln Sie vor jeder Anwendung den Inhalator kräftig (siehe **Abbildung 7**).



**Abbildung 7**

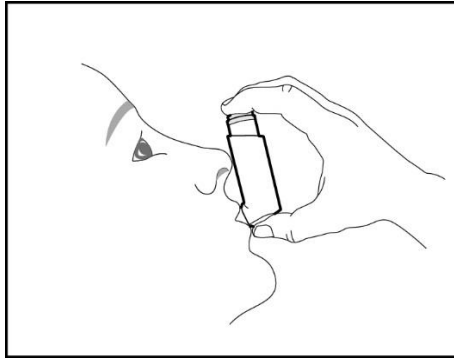
**Schritt 3:** Halten Sie den Inhalator so, dass das Mundstück zu Ihnen zeigt. Atmen Sie so vollständig, wie es Ihnen möglich und angenehm ist, durch Ihren Mund aus (siehe **Abbildung 8**).



**Abbildung 8**

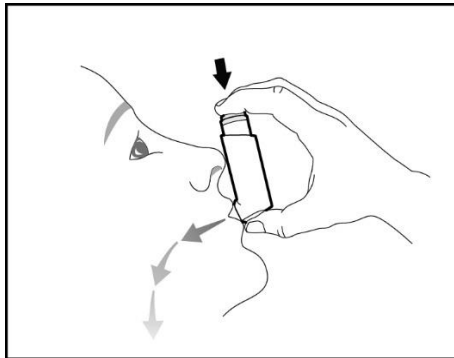
**Schritt 4:** Umschließen Sie das Mundstück mit Ihren Lippen und neigen Sie Ihren Kopf nach hinten, wobei Sie Ihre Zunge unterhalb des Mundstücks lassen (siehe **Abbildung 9**).





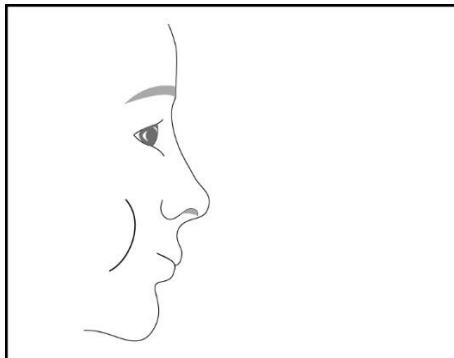
**Abbildung 9**

**Schritt 5:** Während Sie tief und langsam einatmen, drücken Sie auf die Mitte der Dosisanzeige, bis sich das Druckbehältnis im Inhalator nicht weiter bewegt und ein Sprühstoß des Arzneimittels ausgelöst wurde (**siehe Abbildung 10**). Dann lassen Sie die Dosisanzeige los.



**Abbildung 10**

**Schritt 6:** Wenn Sie fertig eingeatmet haben, nehmen Sie das Mundstück aus Ihrem Mund. Halten Sie Ihren Atem so lange an, wie es für Sie angenehm ist, bis zu 10 Sekunden (**siehe Abbildung 11**).



**Abbildung 11**

**Schritt 7:** Atmen Sie langsam aus (**siehe Abbildung 12**). Wiederholen Sie Schritte 2 bis 7, um den zweiten Sprühstoß von Bevespi Aerosphere anzuwenden.

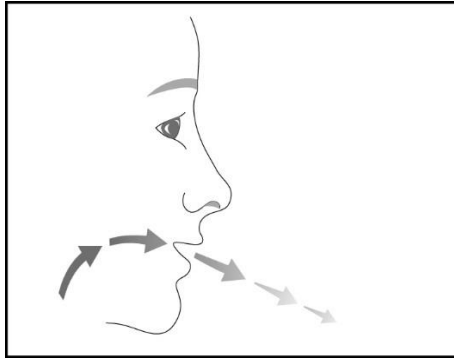


Abbildung 12

**Schritt 8:** Setzen Sie die Schutzkappe unmittelbar nach Anwendung wieder auf das Mundstück auf (siehe Abbildung 13).

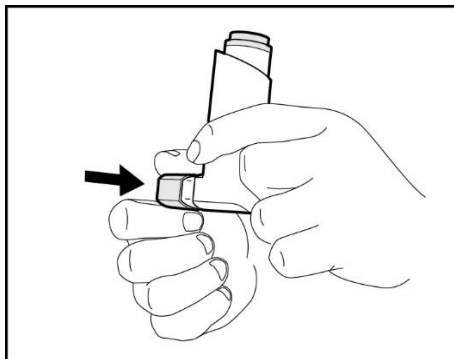


Abbildung 13

**Wie Ihr Bevespi-Aerosphere-Inhalator zu reinigen ist:**

**Reinigen Sie den Inhalator in den ersten 3 Wochen einmal wöchentlich.** Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Inhalator sauber halten, damit sich keine Arzneimittelrückstände bilden, die das Mundstück verstopfen (siehe Abbildung 14).

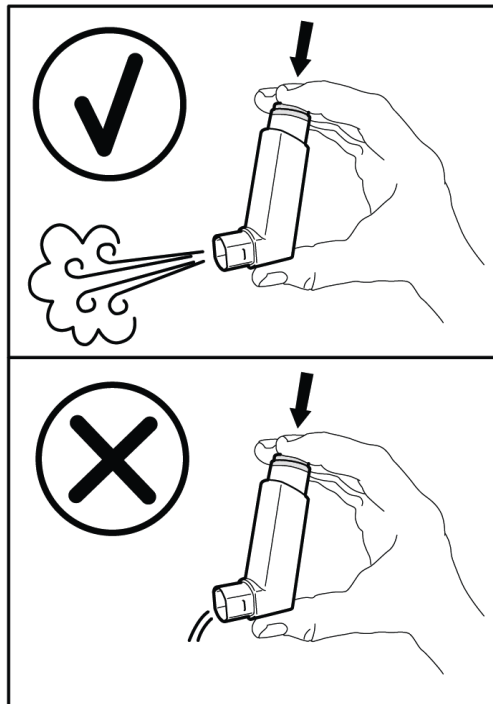
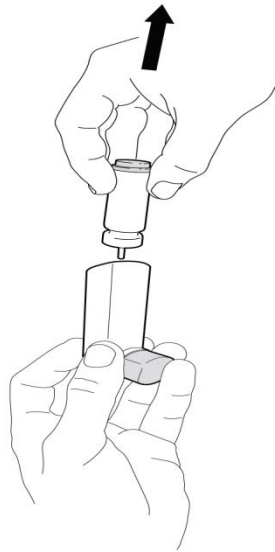


Abbildung 14

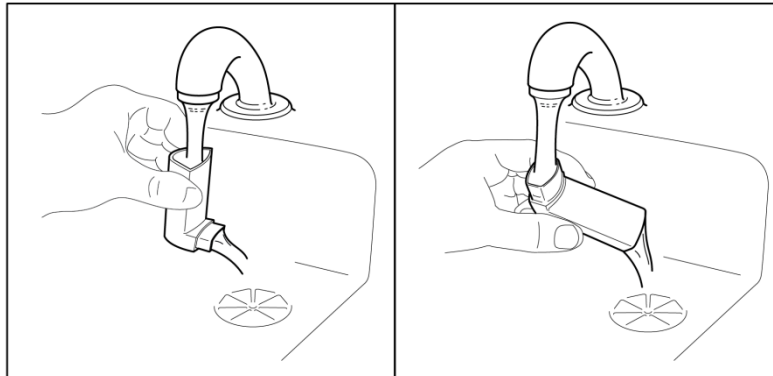
**Schritt 1:** Nehmen Sie das Druckbehältnis aus dem Inhalator (**siehe Abbildung 15**). **Reinigen Sie nicht** das Druckbehältnis und lassen Sie es nicht nass werden.



**Abbildung 15**

**Schritt 2:** Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück.

**Schritt 3:** Halten Sie den Inhalator unter den Wasserhahn und lassen Sie ca. 30 Sekunden lang warmes Wasser hindurchlaufen. Drehen Sie den Inhalator um und spülen Sie den Inhalator weitere 30 Sekunden lang durch das Mundstück (**siehe Abbildung 16**).

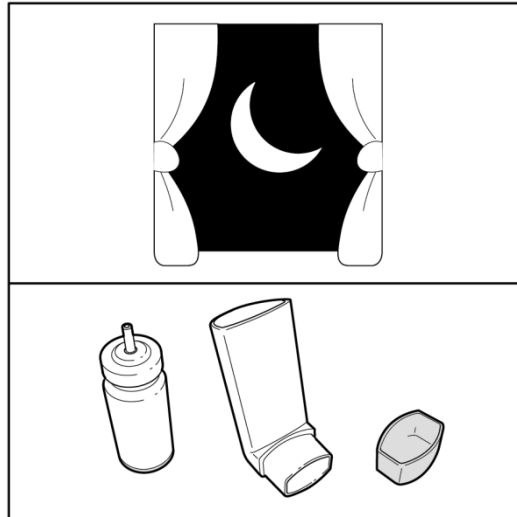


**Abbildung 16**

**Schritt 4:** Schütteln Sie so viel Wasser wie möglich vom Inhalator ab.

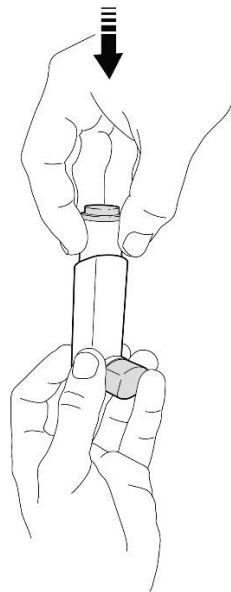
**Schritt 5:** Schauen Sie in das Kunststoffgehäuse und das Mundstück und vergewissern Sie sich, dass jegliche Arzneimittelrückstände vollständig entfernt worden sind. Falls Arzneimittelrückstände vorhanden sind, wiederholen Sie die Schritte 3 bis 5 in diesem Abschnitt.

**Schritt 6:** Lassen Sie den Inhalator über Nacht an der Luft trocknen (**siehe Abbildung 17**). **Stecken** Sie das Druckbehältnis **nicht** in den Inhalator, solange er noch nass ist.



**Abbildung 17**

**Schritt 7:** Wenn der Inhalator trocken ist, drücken Sie das Druckbehältnis vorsichtig nach unten in den Inhalator hinein (**siehe Abbildung 18**). Drücken Sie dabei nicht zu kräftig auf das Druckbehältnis. Dies könnte dazu führen, dass ein Sprühstoß des Arzneimittels ausgelöst wird.



**Abbildung 18**

**Schritt 8:** Bereiten Sie den **Bevespi-Aerosphere**-Inhalator nach jeder Reinigung wieder für die Inhalation vor. Um den Inhalator für die Anwendung vorzubereiten, schütteln Sie ihn kräftig und drücken Sie zweimal auf die Mitte der Dosisanzeige, um insgesamt 2 Sprühstöße in die Luft, von Ihrem Gesicht weggerichtet, abzugeben. Ihr Inhalator ist nun anwendungsbereit.

**Wenn Sie den Bevespi-Aerosphere-Inhalator länger als 7 Tage nicht benutzen oder wenn er niedrigen Temperaturen ausgesetzt war oder fallen gelassen wurde:**

Wenn Sie Ihren Bevespi-Aerosphere-Inhalator länger als 7 Tage nicht benutzen oder wenn er niedrigen Temperaturen ausgesetzt war oder fallen gelassen wurde, müssen Sie ihn vor der Anwendung noch einmal vorbereiten.

Um den Inhalator vorzubereiten, schütteln Sie ihn kräftig und drücken Sie zweimal auf die Mitte der Dosisanzeige, um insgesamt 2 Sprühstöße in die Luft, von Ihrem Gesicht weggerichtet, abzugeben. Ihr Inhalator ist nun anwendungsbereit.