

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bevespi Aerosphere 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke geïnhaleerde dosis (afgegeven dosis, de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis (d.w.z. de dosis die het ventiel verlaat) van 10,4 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 8,3 microgram glycopyrronium, en 5,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, suspensie (aerosol)

Witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bevespi Aerosphere is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling om symptomen te verlichten bij volwassenen met chronische obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal daags twee inhalaties (twee inhalaties 's ochtends en twee inhalaties 's avonds).

Patiënten moeten geadviseerd worden niet meer dan 2 inhalaties tweemaal daags te gebruiken.

Als een dosis werd gemist, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden genomen. De volgende dosis moet op het gebruikelijke tijdstip worden genomen. Er mag geen dubbele dosis worden genomen om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bevespi Aerosphere kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte waarvoor dialyse nodig is, mag het alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bevespi Aerosphere kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik van Bevespi Aerosphere bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en het geneesmiddel moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bevespi Aerosphere bij kinderen en adolescenten (onder de 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Gebruiksaanwijzing

Bij het gebruik van Bevespi Aerosphere wordt een hoeveelheid van de suspensie met hoge snelheid uit het spuitbusje gestoten. Als de patiënt tegelijkertijd door het mondstuk inademt en de inhalator activeert, zal de stof de ingeademde lucht naar de luchtwegen volgen.

Let op: patiënten moeten worden geïnstrueerd over de correcte inhalatietechniek. Het is belangrijk de patiënt erop te wijzen:

- zorgvuldig de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter te lezen, die aanwezig is in elke verpakking met inhalator;
- de inhalator niet te gebruiken als het droogmiddel, dat in het foliezakje zit verpakt, uit zijn verpakking is gelekt;
- de inhalator klaar te maken door deze te schudden en viermaal in de lucht te spuiten voorafgaand aan het eerste gebruik. Als de inhalator langer dan zeven dagen niet is gebruikt, is gevallen of blootgesteld aan lage temperaturen, moet tweemaal in de lucht gespoten worden.

Om een adequate longdepositie van de actieve stoffen te krijgen, dient het indrukken te worden gecoördineerd met de inhalatie.

Patiënten die het moeilijk vinden om het tegelijk indrukken en inademen te coördineren, kunnen Bevespi Aerosphere gebruiken met een voorzetkamer om de juiste toediening van het product te garanderen. Compatibiliteit met de Aerochamber Plus Flow-Vu-voorzetkamer is aangetoond (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet bestemd voor acuut gebruik

Bevespi Aerosphere is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling.

Astma

Bevespi Aerosphere mag niet worden gebruikt voor de behandeling van astma.

Paradoxaal bronchospasme

Net zoals bij andere inhalatietherapie kan toediening van dit geneesmiddel resulteren in paradoxaal bronchospasme, wat levensbedreigend kan zijn. Als paradoxaal bronchospasme toch optreedt, moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moeten andere behandelingen worden overwogen.

Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten, zoals cardiale aritmieën, bijv. atriumfibrilleren en tachycardie, kunnen worden gezien na de toediening van anticholinergica en sympathomimetica, zoals glycopyrronium of formoterol. Patiënten met klinisch significante ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte werden uitgesloten van klinische studies. Bevespi Aerosphere moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekte, tachyarritmieën of ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met thyrotoxicose of bekende of vermoede verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.5).

Hypokaliëmie

β_2 -adrenerge agonisten kunnen significante hypokaliëmie veroorzaken, die de gevoeligheid voor cardiale aritmieën kan verhogen. De daling in serumkalium is meestal tijdelijk, waardoor geen aanvulling is vereist. Bij patiënten met ernstige COPD kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses van β_2 -adrenerge agonisten kan verhogingen van plasmaglucose veroorzaken.

Anticholinerge activiteit

Vanwege de anticholinerge werking, moet Bevespi Aerosphere met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie of nauwe-kamerhoekglaucoom (zie rubriek 4.8).

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie

Omdat glycopyrronium voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, mogen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van < 30 ml/min), inclusief diegenen met terminale nierziekte die worden gedialyseerd, alleen met Bevespi Aerosphere worden behandeld als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mag Bevespi Aerosphere alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten worden gemonitord op mogelijke bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Bevespi Aerosphere; maar het potentieel voor metabolische interacties wordt als laag beschouwd op basis van in-vitro-onderzoeken (zie rubriek 5.2).

Omdat glycopyrronium voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, kunnen interacties mogelijk optreden met geneesmiddelen die renale uitscheidingsmechanismen beïnvloeden. *In vitro* is glycopyrronium een substraat voor de renale transporters OCT2 en MATE1/2K. Het effect van gelijktijdige toediening van cimetidine, een probe-remmer van OCT2 en MATE1, op de beschikbaarheid van geïnhaled glycopyrronium, was zichtbaar in een beperkte toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{0-t}) met 22% en een lichte daling van de renale klaring met 23%.

Farmacodynamische interacties

Andere anticholinergica en sympathicomimetica

Gelijktijdige toediening van Bevespi Aerosphere met geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β_2 -adrenerge agonisten bevatten, is niet bestudeerd en wordt niet aanbevolen, aangezien het bekende bijwerkingen van geïnhalede anticholinergica of β_2 -adrenerge agonisten kan versterken (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Hoewel geen officieel in-vivo-onderzoek naar interacties is uitgevoerd met Bevespi Aerosphere, is in studies geen klinisch bewijs gevonden voor interacties met andere geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt bij COPD, zoals kortwerkende β_2 -adrenerge bronchusverwijders, methylxanthines en orale en inhalatiecorticosteroiden.

Geneesmiddelgeïnduceerde hypokaliëmie

Gelijktijdige behandeling met methylxanthinederivaten, steroiden of niet-kaliumsparende diuretica kunnen het mogelijke initiële hypokaliëmis effect van β_2 -adrenerge agonisten versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik ervan (zie rubriek 4.4).

β -adrenerge blokkers

β -adrenerge blokkers (waaronder oogdruppels) kunnen het effect van β_2 -adrenerge agonisten zoals formoterol verzwakken of remmen. Gelijktijdig gebruik van niet-selectieve of selectieve β -adrenerge blokkers moet worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om ze wel te gebruiken. Indien β -adrenerge blokkers (waaronder oogdruppels) nodig zijn, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve β -adrenerge blokkers, hoewel ook deze met voorzichtigheid moeten worden toegediend.

Overige farmacodynamische interacties

Bevespi Aerosphere moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bevespi Aerosphere bij zwangere vrouwen.

In studies met enkelvoudige toediening bij mensen werd gevonden dat zeer kleine hoeveelheden glycopyrronium de placentabarrière passeerden. In dierstudies veroorzaakten formoterol en glycopyrronium, ieder afzonderlijk, bijwerkingen bij zeer hoge doses/systemische blootstellingsniveaus in reproductieonderzoeken (zie rubriek 5.3).

Bevespi Aerosphere mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glycopyrronium of formoterol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bewijs dat glycopyrronium en formoterol overgaan in de moedermelk bij ratten is gemeld.

Toediening van Bevespi Aerosphere aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de zuigeling (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij ratten hebben alleen bij dosisniveaus hoger dan de maximale menselijke blootstelling aan formoterol bijwerkingen met betrekking tot de vruchtbaarheid laten zien (zie rubriek 5.3). Glycopyrronium veroorzaakte bij ratten geen bijwerkingen met betrekking tot de vruchtbaarheid. Het is onwaarschijnlijk dat Bevespi Aerosphere in de aanbevolen dosering invloed zal hebben op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bevespi Aerosphere heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en misselijkheid zijn echter vaak voorkomende bijwerkingen waar rekening mee gehouden moet worden tijdens autorijden of gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel wordt gekenmerkt door anticholinerge en β_2 -adrenerge klasse-effecten gerelateerd aan de individuele componenten van de combinatie. De meest voorkomende en gemelde bijwerkingen bij patiënten die Bevespi Aerosphere kregen waren hoofdpijn (1,9%), misselijkheid (1,4%), spierspasmen (1,4%) en duizeligheid (1,3%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De tabel met lijst van bijwerkingen is gebaseerd op zowel klinische studies en 'post-approval'-ervaring met Bevespi Aerosphere als ervaring met de afzonderlijke componenten en gerelateerde producten.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen naar frequentie en systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder huidaitslag en pruritus	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie ¹	Soms
Psychische stoornissen	Angst	Vaak
	Opgewondenheid	Soms
	Rusteloosheid Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹	Vaak
	Duizeligheid	
	Tremor ¹	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie Hartkloppingen Cardiale aritmieën (atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond ² , misselijkheid	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Spierspasmen ¹	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineweginfectie	Vaak
	Urineretentie ²	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst	Vaak

¹ Bijwerking heeft betrekking op formoterol

² Bijwerking heeft betrekking op glycopyrronium

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosis van Bevespi Aerosphere kan leiden tot versterkte anticholinerge en/of β_2 -adrenerge verschijnselen en symptomen, waarvan wazig zicht, droge mond, misselijkheid, spierspasme, tremor, hoofdpijn, palpities en systolische hypertensie het vaakst voorkomen.

Bij overdosering moet de patiënt zo nodig ondersteunend worden behandeld, met passende monitoring.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten, adrenergica in combinatie met anticholinergica, ATC-code: R03AL07

Werkingsmechanisme

Bevespi Aerosphere bevat twee bronchusverwijders: glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum (ook wel een muscarine-antagonist genoemd), en formoterol, een langwerkende β_2 -adrenerge agonist met een snel begin van werking.

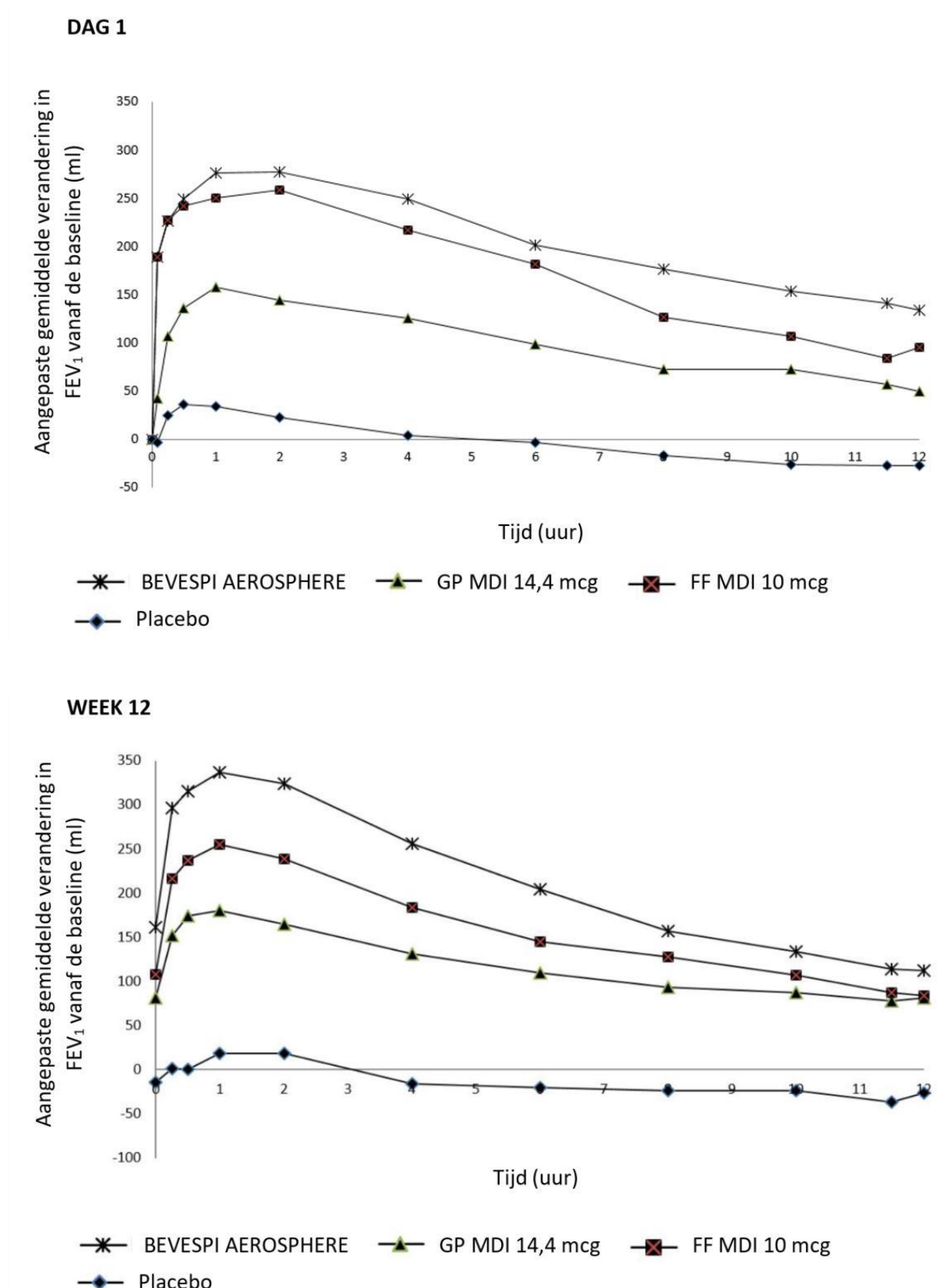
Glycopyrronium heeft een vergelijkbare affiniteit voor de subtypen van muscarinereceptoren M1 tot M5. In de luchtwegen vertoont het farmacologische effecten door middel van de remming van de M3-receptor bij de gladde spier, wat leidt tot bronchusverwijding. Formoterol veroorzaakt directe ontspanning van de gladde spieren van de luchtwegen als gevolg van de verhoging van cyclisch AMP door activatie van adenylaacyclase. De combinatie van deze stoffen met verschillende werkingsmechanismen leidt tot versterkte werkzaamheid ten opzichte van het gebruik van elk van beide componenten afzonderlijk.

Als gevolg van de verschillen in dichtheid van muscarinereceptoren en β_2 -adrenoceptoren in de centrale en perifere luchtwegen van de long, zijn anticholinergica effectiever in het ontspannen van centrale luchtwegen en β_2 -adrenerge agonisten effectiever in het ontspannen van perifere luchtwegen; ontspanning van zowel centrale als perifere luchtwegen met combinatiebehandeling kan bijdragen aan de gunstige effecten op de longfunctie.

Farmacodynamische effecten

In drie fase III-, 24 weken durende studies (PINNACLE 1, PINNACLE 2 en PINNACLE 4) gaf Bevespi Aerosphere verbeteringen van de longfunctie ten opzichte van placebo (dalwaarde van het geforceerd expiratoir volume [forced expiratory volume, FEV] in 1 seconde [FEV1], gemeten vóór de ochtenddosering) met een aangetoond begin van de werking 5 minuten na toediening van de eerste dosis op dag 1 (verbetering ten opzichte van placebo met 187 ml, 186 ml en 179 ml in respectievelijk PINNACLE 1, PINNACLE 2 en PINNACLE 4 [$p < 0,001$]). Het gemiddelde bronchusverwijdende effect afgeleid uit reeksen van FEV1-metingen op dag 1 en week 12 van PINNACLE 1 wordt getoond in afbeelding 1. In PINNACLE 2 waren de resultaten vergelijkbaar met die waargenomen in PINNACLE 1.

Afbeelding 1 Gemiddelde verandering in FEV₁ vanaf baseline in de loop van de tijd op dag 1 en in week 12



Cardiale elektrofysiologie

Een placebo- en actief gecontroleerd (moxifloxacin) grondig QT-onderzoek bij 69 gezonde proefpersonen toonde geen klinisch relevant effect op het QT-interval, gebruikmakend van een drempel van 10 ms. De grootste gemiddelde (90% bovenste betrouwbaarheidslimiet) verschillen met

placebo in baseline- en individueel gecorrigeerd QT waren 3,1 (4,7) ms voor Bevespi Aerosphere (14,4/10 microgram) en 7,6 (9,2) ms voor glycopyrronium/formoterol met acht keer de aanbevolen dosis glycopyrronium en vier keer de aanbevolen dosis formoterol.

Klinische werkzaamheid

Het klinische ontwikkelingsprogramma voor Bevespi Aerosphere omvatte drie 24 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in parallelle groepen uitgevoerde, pivotale fase III-studies bij 5433 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD (PINNACLE 1, PINNACLE 2 en PINNACLE 4).

Effecten op de longfunctie

In de studies PINNACLE 1, PINNACLE 2 en PINNACLE 4 toonde Bevespi Aerosphere verbeteringen in dal-FEV1 gedurende 24 weken, vergeleken met placebo, glycopyrronium en formoterol ($p < 0,0001$) [zie tabel 2]. Er was geen afname van het bronchusverwijdende effect in de loop van de tijd. Bevespi Aerosphere toonde ook verbeteringen in piek-FEV1 binnen 2 uur na dosering gedurende 24 weken in vergelijking met placebo, glycopyrronium en formoterol ($p < 0,0001$) [zie tabel 2].

Er waren verbeteringen in dal-FEV1 onafhankelijk van leeftijd, geslacht, mate van luchtwegobstructie, symptomen bij baseline, rookstatus of gebruik van inhalatiecorticosteroiden.

Symptomatische resultaten

Kortademigheid

In PINNACLE 1 en PINNACLE 2 gaf Bevespi Aerosphere verbeteringen in kortademigheid zoals aangetoond door de focale score van de *Self-administered Computerised Transition Dyspnoea Index* (SAC-TDI) gedurende 24 weken, vergeleken met placebo en glycopyrronium (zie tabel 2).

Verbeteringen in vergelijking met formoterol werden waargenomen in PINNACLE 2 (zie tabel 2). In PINNACLE 4 gaf Bevespi Aerosphere verbeteringen in kortademigheid zoals aangetoond door de TDI, focale score, gedurende 24 weken in vergelijking met placebo en glycopyrronium (zie tabel 2).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In PINNACLE 1, PINNACLE 2 en PINNACLE 4 leverde Bevespi Aerosphere een verbetering in ziektespecifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals aangetoond door een verlaging van de totaalscore van de *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) gedurende 24 weken in vergelijking met placebo en glycopyrronium (zie tabel 2). Er waren verbeteringen vergeleken met formoterol in PINNACLE 1 en PINNACLE 2.

Tabel 2 Uitkomsten van longfunctie, symptomen en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven gedurende 24 weken

Vergelijkende behandelingen met Bevespi Aerosphere	Behandelingsverschil (95%-betrouwbaarheidsintervallen, p-waarde)				
	Dal-FEV1 (ml)^a	Piek-FEV1 (ml)	SAC-TDI/ TDI, focale score^b	SGRQ, totaalscore	Dagelijks nood-ventolin (inhalaties/ dag)^c
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (n = 526) vs. placebo (n = 219)	158 (132; 183) p < 0,0001	288 (259; 317) p < 0,0001 [#]	0,47 (0,21; 0,72) p = 0,0003	-2,39 (-4,07; -0,71) p = 0,0053 [#]	-1,08 (-1,43; -0,73) p < 0,0001 [#]
Bevespi Aerosphere (n = 526) vs. glycopyrronium (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. formoterolfumaraat (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. 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. formoterolfumaraat (n = 437)	57 (36; 78) p < 0,0001	76 (52; 99) p < 0,0001	0,28 (0,10; 0,46) p = 0,0028	-1,22 (-2,56; 0,13) p = 0,0760	-0,29 (-0,55; -0,03) p = 0,0274 [#]
PINNACLE 4					
Bevespi Aerosphere (n = 551) 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. formoterolfumaraat (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 Aantal in 'intention to treat'-populatie

^a Primair eindpunt in alle studies

^b PINNACLE 1 en PINNACLE 2 gebruikten SAC-TDI. PINNACLE 4 gebruikte TDI. SAC-TDI was alleen een primair eindpunt in PINNACLE 1 en PINNACLE 2

^c Van de populatie gebruikers van nood-ventolin in PINNACLE 4

[#] In deze studie werd een hiërarchische statistische testprocedure gebruikt en deze vergelijking was onder een vergelijking die geen statistische significantie bereikte. Daarom kan geen statistische significantie worden afgeleid uit deze vergelijking.

Exacerbaties van COPD

De afzonderlijke studies werden niet specifiek opgezet om het effect van behandelingen op COPD-exacerbaties te beoordelen en patiënten werden teruggetrokken uit de studies als één ernstige of meer dan twee matige exacerbaties optraden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Bevespi Aerosphere in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na inhalatie van de combinatie glycopyrronium en formoterol was de farmacokinetiek van elke component vergelijkbaar met de kinetiek van elke actieve stof afzonderlijk. Voor farmacokinetische doeleinden kan elke component daarom afzonderlijk worden overwogen.

Effect van een voorzetkamer

Het gebruik van Bevespi Aerosphere met de Aerochamber Plus Flow-Vu-voorzetkamer bij COPD-patiënten verhoogde de totale systemische blootstelling aan glycopyrronium (zoals gemeten door AUC₀₋₁₂) met 16%, terwijl de blootstelling aan formoterol onveranderd was.

Absorptie

Na toediening van Bevespi Aerosphere via inhalatie bij proefpersonen met COPD trad de glycopyrronium C_{\max} op na ongeveer 5 minuten, en de formoterol C_{\max} binnen 20 tot 60 minuten. *Steady state* wordt bereikt binnen 2-3 dagen herhaalde dosering van Bevespi Aerosphere, en de blootstelling is ongeveer 2,3 maal en 1,5 maal zo hoog als na de eerste dosis, voor respectievelijk glycopyrronium en formoterol.

Een longdepositiestudie met Bevespi Aerosphere, uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, toonde aan dat gemiddeld 38% van de nominale dosis wordt afgezet in de longen. Zowel centrale als perifere depositie werd waargenomen.

Distributie

Glycopyrronium

Het geschatte V_c/F (volume van het centrale compartiment) en V_{p1}/F (volume van het perifere compartiment) van glycopyrronium bedragen respectievelijk 741 l en 2.990 l, via farmacokinetische populatieanalyse. Over het concentratiebereik van 2-500 nmol/l varieerde de plasma-eiwitbinding van glycopyrronium van 43% tot 54%.

Formoterol

Het geschatte V_c/F (volume van het centrale compartiment) en V_{p1}/F (volume van het perifere compartiment) van formoterol bedragen respectievelijk 1.030 l en 647 l, via farmacokinetische populatieanalyse. Over het concentratiebereik van 10-500 nmol/l varieerde de plasma-eiwitbinding van formoterol van 46% tot 58%.

Biotransformatie

Glycopyrronium

Uit literatuur en in-vitrohepatocytenonderzoek bij mensen blijkt dat metabolisatie een beperkte rol speelt bij de totale eliminatie van glycopyrronium. CYP2D6 bleek het belangrijkste enzym te zijn in de metabolisatie van glycopyrronium.

In-vitro-onderzoeken geven aan dat glycopyrronium geen enkel subtype cytochroom P450 remt en dat er geen inductie is van CYP1A2, 2B6 of 3A4.

Formoterol

De primaire metabolisatie van formoterol verloopt via rechtstreekse glucuronidering en via O-demethylering gevolgd door conjugatie aan inactieve metabolieten. Secundaire metabolische paden omvatten deformylering en sulfaatconjugatie. CYP2D6 en CYP2C zijn geïdentificeerd als primair verantwoordelijk voor O-demethylering.

In-vitro-onderzoeken geven aan dat formoterol in therapeutisch relevante concentraties de CYP450-enzymen niet remt.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van een dosis van 0,2 mg radioactief gelabeld glycopyrronium werd 85% van de dosis 48 uur na de dosis teruggevonden in de urine en enige radioactiviteit werd ook teruggevonden in de gal. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium na orale inhalatie, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 15 uur.

De uitscheiding van formoterol werd bestudeerd bij zes gezonde proefpersonen na gelijktijdige toediening van radioactief gelabeld formoterol via de orale en via de intraveneuze weg. In dat onderzoek werd 62% van het radioactief gelabelde formoterol uitgescheiden in de urine, terwijl 24% werd geëlimineerd in de feces. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van formoterol na orale inhalatie, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 13 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Lineaire farmacokinetiek werd geobserveerd voor glycopyrronium (dosisbereik: 14,4 tot 115,2 mcg) en formoterol (dosisbereik: 2,4 tot 19,2 mcg) na orale inhalatie.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van beschikbare gegevens is geen aanpassing van de dosis van Bevespi Aerosphere nodig bij geriatrische patiënten.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van glycopyrronium en formoterol te beoordelen. Het effect van nierinsufficiëntie op de blootstelling aan glycopyrronium en formoterol gedurende maximaal 12 weken werd beoordeeld in een farmacokinetische populatieanalyse. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) varieerde van 30-196 ml/min, wat een bereik van matige tot geen nierinsufficiëntie vertegenwoordigt. De systemische blootstelling (AUC₀₋₁₂) bij proefpersonen met COPD met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (eGFR van 30-45 ml/min) is ongeveer 30% hoger voor glycopyrronium in vergelijking met proefpersonen met COPD met een normale nierfunctie (eGFR van > 90 ml/min). Bij proefpersonen met COPD met zowel een laag lichaamsgewicht als matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan de systemische blootstelling aan glycopyrronium ongeveer verdubbeld zijn. Vastgesteld werd dat de nierfunctie geen invloed heeft op de blootstelling aan formoterol.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd met Bevespi Aerosphere bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Omdat formoterol echter primair wordt geëlimineerd via metabolisatie in de lever, kan een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Glycopyrronium wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door uitscheiding via de nieren, en leverinsufficiëntie zal naar verwachting dan ook niet leiden tot een onveilige systemische blootstelling.

Andere speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse van glycopyrronium werd uitgevoerd op basis van verzamelde gegevens van in totaal 311 proefpersonen met COPD. De farmacokinetiek van glycopyrronium kon het best beschreven worden aan de hand van een twee-compartimentendispositiemodel met een eersteordeabsorptie en lineaire eliminatie. De typerende klaring (CL/F) van glycopyrronium was 124 l/h.

Een farmacokinetische populatieanalyse van formoterol werd uitgevoerd op basis van verzamelde gegevens van in totaal 437 proefpersonen met COPD. De farmacokinetiek van formoterol kon het best beschreven worden aan de hand van een twee-compartimentendispositiemodel met een eersteordesnelheidsconstante van absorptie en lineaire eliminatie. De typerende klaring (CL/F) van formoterol was 99 l/h.

Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk gebaseerd op het effect van leeftijd, geslacht en gewicht op de farmacokinetische parameters van glycopyrronium en formoterol.

Er waren geen grote verschillen in totale systemische blootstelling (AUC) tussen gezonde Japanse en westerse proefpersonen voor beide stoffen. Er zijn niet genoeg farmacokinetische gegevens beschikbaar om de blootstelling voor andere etniciteiten of rassen te vergelijken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

De toxiciteit die in onderzoeken met de combinatie van glycopyrronium en formoterol bij honden werd waargenomen, hield verband met de farmacologische werking van formoterol, waaronder hoofdzakelijk effecten op het cardiovasculaire systeem, bestaande uit hyperemie, tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies. Dit zijn bekende farmacologische manifestaties die worden gezien na toediening van hogere doses β -adrenoceptoragonisten. Er werden geen significante effecten gezien die konden worden toegeschreven aan glycopyrronium.

Reproductiestudies met formoterol bij dieren toonden een licht verminderde fertiliteit bij mannelijke ratten bij hoge systemische blootstelling; en implantatieverliezen alsmede een afname in de vroege postnatale overleving en het geboortegewicht bij aanzienlijk hogere systemische blootstelling dan bij klinisch gebruik wordt bereikt. Deze resultaten bij dierexperimenten zijn echter weinig relevant voor de mens. Een lichte toename van de incidentie van uteriene leiomyomen is waargenomen bij ratten en muizen die behandeld waren met formoterol; een effect dat wordt beschouwd als een klasse-effect na langdurige blootstelling aan hoge doses β_2 -adrenoceptoragonisten bij knaagdieren.

Reproductiestudies met glycopyrronium bij dieren toonden een lager foetaal gewicht bij ratten en konijnen; en een matige lichaamsgewichttoename van nakomelingen bij ratten in de zoogtijd werd waargenomen bij aanzienlijk hogere systemische blootstellingen dan bij klinisch gebruik wordt bereikt. Er werd geen bewijs van carcinogeniciteit gezien in 2 jaar durende studies bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine
Calciumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
Het spuitbusje niet doorboren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is een dosisaerosol, bestaande uit een aluminium spuitbusje met een daaraan bevestigde dosisindicator, geleverd met een witte plastic houder en een mondstuk met een oranje beschermkap. Elke inhalator is apart verpakt in een folielaminaatzakje met een zakje droogmiddel, ingepakt in een doos.

Verpakkingsgrootten:

Verpakking van 1 inhalator met 120 inhalatiedoses.

Een meerstuksverpakking bevat 360 (3 inhalatoren met 120) inhalatiedoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het spuitbusje mag niet worden opengebroken, doorboord of verbrand, zelfs als het leeg lijkt te zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2018

Datum van laatste verlenging: 15 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – ENKELE INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bevespi Aerosphere 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie
glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afzonderlijke dosis bevat glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

Bevat gefluoreerde broeikasgassen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aerosol, suspensie.

120 inhalatiedoses (1 inhalator)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Goed schudden voor gebruik.

Inhalatie.

Hier openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
Het spuitbusje niet doorboren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1339/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bevespi aerosphere

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENDOOS VOOR MEERSTUKSVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bevespi Aerosphere 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie
glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afzonderlijke dosis bevat glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

Bevat gefluoreerde broeikasgassen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aerosol, suspensie.

Meerstuksverpakking: 360 (3 verpakkingen van 120) inhalatiedoses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Goed schudden voor gebruik.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
Het spuitbusje niet doorboren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1339/002 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120 inhalatiedoses)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bevespi aerosphere

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN MEERSTUKSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bevespi Aerosphere 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie
glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afzonderlijke dosis bevat glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

Bevat gefluoreerde broeikasgassen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aerosol, suspensie.

120 inhalatiedoses (1 inhalator). Onderdeel van een meerstuksverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Goed schudden voor gebruik.

Inhalatie.

Hier openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
Het spuitbusje niet doorboren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1339/002 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120 inhalatiedoses)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bevespi aerosphere

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIEZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bevespi Aerosphere 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie
glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Inhalatie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Goed schudden voor gebruik.

Het droogmiddel niet inslikken.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR-ETIKET (ACTUATOR)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg aerosol
glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat
Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 inhalatiedoses

6. OVERIGE

AstraZeneca

Datum van opening zakje: _____

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR-ETIKET (AEROSOL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg aerosol
glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat
Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 inhalatiedoses

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bevespi Aerosphere 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bevespi Aerosphere en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
 3. Hoe gebruikt u dit middel?
 4. Mogelijke bijwerkingen
 5. Hoe bewaart u dit middel?
 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
- Gebruiksaanwijzing

1. Wat is Bevespi Aerosphere en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bevespi Aerosphere bevat twee werkzame stoffen genaamd glycopyrronium en formoterolfumaraatdihydraat. Deze behoren tot een groep geneesmiddelen die langwerkende luchtwegverwijders wordt genoemd.

Bevespi Aerosphere wordt gebruikt om het ademen gemakkelijker te maken voor volwassenen met een longziekte genaamd chronische obstructieve longziekte (COPD). COPD is een langdurige ziekte van de luchtwegen in de longen, die vaak wordt veroorzaakt door roken. Bij COPD trekken de spieren rond de luchtwegen zich samen, wat ademen moeilijk maakt.

Het geneesmiddel voorkomt het samentrekken van de spieren rond de luchtwegen, waardoor de lucht gemakkelijker de longen in en uit kan gaan.

Bevespi Aerosphere levert de werkzame stoffen rechtstreeks af in de luchtwegen in uw longen terwijl u inademt. Het helpt de effecten van COPD op uw dagelijkse leven te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor glycopyrronium, formoterolfumaraatdihydraat of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u hiervan niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bevespi Aerosphere wordt gebruikt als (langdurige) onderhoudsbehandeling voor COPD. Gebruik dit geneesmiddel niet om een plotselinge aanval van kortademigheid of piepende ademhaling te behandelen.

Acute ademhalingsproblemen

Als u last krijgt van een beklemmend gevoel op de borst, hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid onmiddellijk na het gebruik van Bevespi Aerosphere:

Stop met het gebruik van dit geneesmiddel en zoek onmiddellijk medische hulp, omdat u mogelijk een ernstige aandoening heeft met de naam paradoxaal bronchospasme.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als

- u astma heeft. Gebruik dit geneesmiddel niet voor astma
- u hartproblemen heeft
- u diabetes heeft
- u een laag kaliumgehalte in uw bloed heeft
- u schildklierproblemen heeft (thyrotoxicose genaamd)
- u een oogprobleem heeft genaamd nauwe-kamerhoekglaucoom (ook gesloten-kamerhoekglaucoom genoemd)
- u prostaatproblemen heeft of problemen met plassen
- u lever- of nierproblemen heeft

Vertel uw arts altijd over andere gezondheidsproblemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet bestemd voor gebruik bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bevespi Aerosphere nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop dit geneesmiddel werkt of de kans vergroten dat u bijwerkingen krijgt. Hiertoe behoren:

- geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als Bevespi Aerosphere, zoals geneesmiddelen die werkzame stoffen bevatten als tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium, salmeterol, vilanterol, olodaterol of indacaterol. Weet u dit niet zeker? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt niet aanbevolen om Bevespi Aerosphere samen met deze geneesmiddelen te gebruiken;
- geneesmiddelen die het kalium in uw bloed verlagen. Hiertoe behoren:
 - corticosteroïden die u via de mond inneemt (zoals prednisolon);
 - middelen om beter te kunnen plassen (diuretica genaamd zoals furosemide of hydrochloorthiazide), gebruikt bij hoge bloeddruk;
 - sommige geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van ademhalingsaandoeningen die methylxanthines worden genoemd (zoals theofylline);
- geneesmiddelen genaamd bètablokkers die kunnen worden gebruikt om hoge bloeddruk of andere hartproblemen te behandelen (zoals atenolol of propranolol) of om glaucoom te behandelen (zoals timolol);
- geneesmiddelen die het 'QT-interval' (een verandering in de elektrische activiteit van het hart) kunnen verlengen. Hiertoe behoren geneesmiddelen voor de behandeling van:
 - depressie (zoals monoamine-oxidaseremmers of tricyclische antidepressiva);
 - bacteriële infecties (zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine);
 - allergische reacties (antihistaminica).

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is of als u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u vertelt dat dit kan.

Gebruik dit middel niet als u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u vertelt dat dit kan.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op uw vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Duizeligheid en misselijkheid zijn echter vaak voorkomende bijwerkingen die kunnen optreden. Bestuur geen voertuig of bedien geen machines als u last heeft van deze bijwerkingen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel gebruikt u?

De aanbevolen dosering is tweemaal daags twee pufjes.

Het is belangrijk om dit middel elke dag te gebruiken, zelfs als u op dat moment geen verschijnselen van COPD heeft.

Hoe gebruikt u het?

Dit middel is bestemd voor inhalatie.

Lees de gebruiksaanwijzing onderaan deze bijsluiter. Als u twijfelt over hoe u dit middel moet gebruiken, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik van Bevespi Aerosphere met een voorzetkamer

Als u het moeilijk vindt in te ademen en tegelijkertijd de inhalator in te drukken, bespreek dit dan met uw arts of apotheker. Mogelijk kunt u een ‘voorzetkamer’ gebruiken bij uw inhalator.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van dit middel heeft gebruikt dan zou moeten, bespreek dit dan onmiddellijk met uw arts of apotheker. Mogelijk heeft u medische hulp nodig. Het kan zijn dat uw hart sneller klopt dan normaal, dat u zich wankel voelt, stoornissen heeft in het zien, een droge mond of hoofdpijn heeft of zich misselijk voelt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de dosis alsnog zodra u eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over. Neem niet meer dan tweemaal daags twee pufjes.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Dit geneesmiddel is bestemd voor langdurig gebruik. Het heeft alleen effect zolang u het gebruikt. Stop niet tenzij uw arts u vertelt dat u dat moet doen, ook niet als u zich beter voelt, want uw verschijnselen kunnen verergeren. Als u met de behandeling wilt stoppen, moet u dit eerst met uw arts bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop met het gebruik van dit middel en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende verschijnselen heeft:

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- zwelling van uw gezicht, met name rond uw mond (zwelling van uw tong of keel kan het moeilijk maken om te slikken);
- huiduitslag of netelroos in combinatie met ademhalingsproblemen;
- plotseling een gevoel van flauwte hebben.

Deze verschijnselen kunnen tekenen zijn van een allergische reactie die ernstig kan worden.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- droge mond
- misselijkheid
- pijn tijdens het plassen en vaak moeten plassen (dit kunnen tekenen van een urineweginfectie zijn)
- spierkrampen
- pijn op de borst
- angst
- duizeligheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- trillen of onvrijwillig beven
- hoge bloedsuikerspiegels
- opgewondenheid
- rusteloosheid
- moeite met slapen
- snelle of onregelmatige hartslag
- plasproblemen (urineretentie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en het spuitbusje na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De inhalator kan worden gebruikt tot maximaal 3 maanden nadat het zakje voor het eerst werd geopend. Schrijf de datum waarop het zakje is geopend op het etiket van de inhalator in de daarvoor bestemde ruimte.

Bewaren beneden 30°C.

Waarschuwing: Het spuitbusje niet breken, doorprikken of verbranden, zelfs als het leeg lijkt te zijn. Niet aan temperaturen hoger dan 50°C blootstellen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn glycopyrronium en formoterolfumaraatdihydraat.

Elk afzonderlijk pufje bevat een dosis van 9 microgram glycopyrroniumbromide (overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium) en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis (d.w.z. de dosis die het ventiel verlaat) van 10,4 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 8,3 microgram glycopyrronium, en 5,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

- De andere stoffen in dit middel zijn norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

Dit medicijn bevat gefluoreerde broeikasgassen. Elke inhalator bevat 10,6 g norfluraan (HFC-134a). Dit komt overeen met 0,015 ton CO₂ (aardopwarmingsvermogen GWP = 1430).

Hoe ziet Bevespi Aerosphere eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bevespi Aerosphere is een aerosol, in suspensievorm.

Bevespi Aerosphere wordt geleverd in een spuitbusje met een dosisindicator, samen met een witte plastic houder en een mondstuk (zie afbeelding 1 van de gebruiksaanwijzing onderaan deze bijsluiters). Het mondstuk wordt afgedekt met een oranje beschermkap. Bevespi Aerosphere wordt geleverd in een foliezakje met een zakje droogmiddel en zit verpakt in een doos.

De werkzame stoffen zitten in een onder druk staande suspensie in het spuitbusje.

Bevespi Aerosphere is beschikbaar in een verpakking die 1 inhalator met 120 pufjes bevat en in een meerstuksverpakking die 3 inhalatoren, met elk 120 pufjes, bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebraiksaanwijzing

Bevespi Aerosphere, 7,2 microgram/5 microgram aerosol, suspensie glycopyrronium/formoterolfumaraatdihydraat

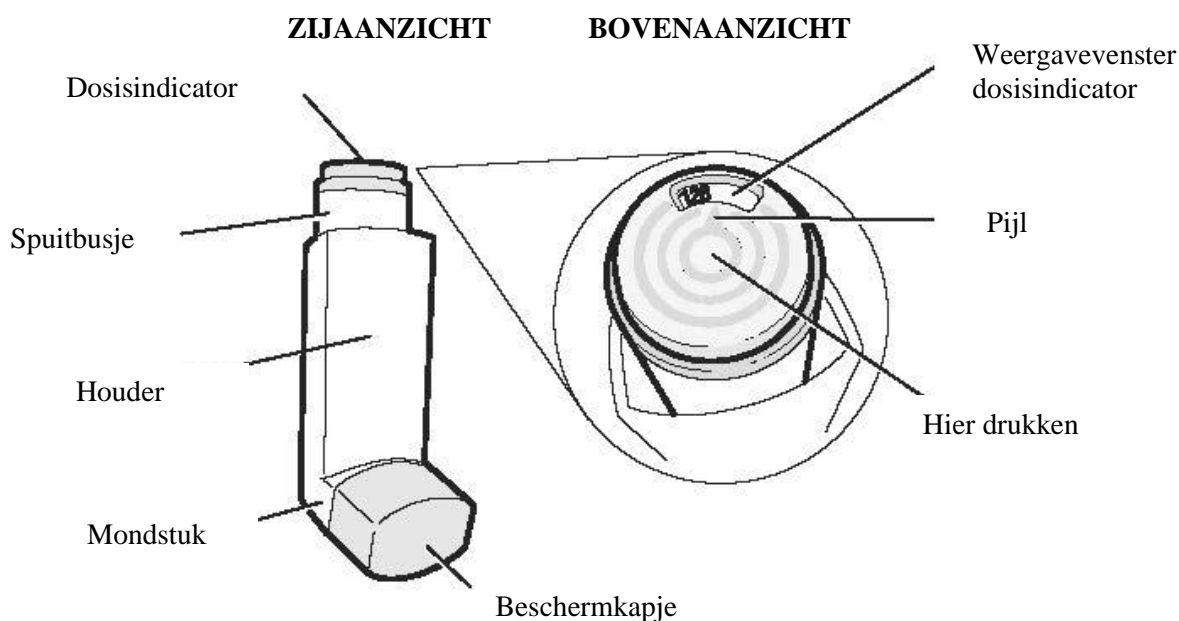
Lees deze gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u begint met het gebruik van Bevespi Aerosphere en telkens wanneer u een nieuwe inhalator krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn. Deze informatie moet worden gebruikt als aanvulling op een gesprek met uw arts over uw medische aandoening en behandeling.

Belangrijke informatie:

- **Uitsluitend voor inhalatie.**
- Gebruik Bevespi Aerosphere precies zoals uw arts u vertelt.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen heeft over het gebruik van uw inhalator.

De onderdelen van uw Bevespi Aerosphere inhalator (zie afbeelding 1):

- Bevespi Aerosphere wordt geleverd als een spuitbusje met dosisindicator, dat past in een houder.
 - **Gebruik** de Bevespi Aerosphere-houder **niet** met andere geneesmiddelen.
 - **Gebruik** het Bevespi Aerosphere-spuitbusje **niet** met een houder van een andere inhalator.



Afbeelding 1

- Bevespi Aerosphere wordt geleverd met een dosisindicator bovenop het spuitbusje (**zie afbeelding 1**). Het weergavevenster van de dosisindicator laat zien hoeveel pufjes geneesmiddel u nog over heeft. Telkens wanneer u op het midden van de dosisindicator drukt, wordt er een pufje geneesmiddel afgegeven.

Voordat u Bevespi Aerosphere voor de eerste keer gebruikt

Controleer voordat u Bevespi Aerosphere voor de eerste keer gebruikt, of de pijl op de dosisindicator rechts van de inhalatiemarkering '120' in het venster van de dosisindicator staat (**zie afbeelding 1**).

- De pijl staat op 120 nadat 10 pufjes Bevespi Aerosphere zijn afgegeven. Dit betekent dat er nog 120 pufjes geneesmiddel over zijn in het spuitbusje (**zie afbeelding 2a**).
- Nadat u nog 10 pufjes heeft gebruikt, staat de pijl tussen de 100 en 120. Dit betekent dat er nog 110 pufjes geneesmiddel over zijn in het spuitbusje (**zie afbeelding 2b**).
- De pijl staat op 100 nadat u nog 10 pufjes heeft genomen. Dit betekent dat er nog 100 pufjes geneesmiddel over zijn in het spuitbusje (**zie afbeelding 2c**).



Afbeelding 2a
120 pufjes

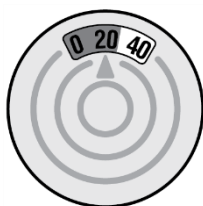


Afbeelding 2b
110 pufjes



Afbeelding 2c
100 pufjes

- Het venster van de dosisindicator verplaatst zich na elke 10 pufjes. Het getal in het venster van de dosisindicator verandert na elke 20 pufjes.

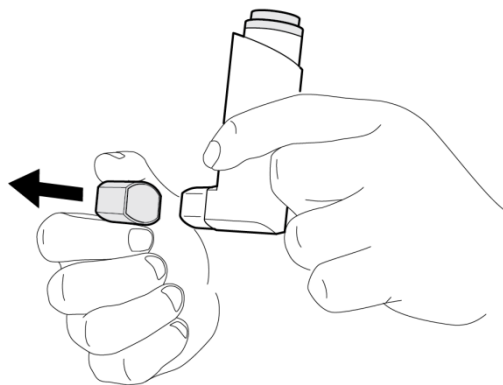


Afbeelding 2d

- De kleur in het venster van de dosisindicator verandert naar rood, zoals getoond in het gearceerde gebied, als er nog maar 20 pufjes geneesmiddel over zijn in uw inhalator (**zie afbeelding 2d**).
- Als de pijl de '0' bereikt, moet u stoppen met het gebruik van uw inhalator. Het is mogelijk dat uw inhalator niet leeg aanvoelt en het kan lijken alsof hij nog steeds werkt. Echter, als u hem blijft gebruiken, krijgt u niet de juiste hoeveelheid geneesmiddel.

Uw Bevespi Aerosphere inhalator gereed maken voor gebruik:

- Uw Bevespi Aerosphere-inhalator wordt geleverd in een foliezakje dat een zakje droogmiddel bevat.
 - Haal de Bevespi Aerosphere-inhalator uit het foliezakje.
 - Gooi het foliezakje en het zakje droogmiddel weg. Gebruik de inhalator niet als het droogmiddel uit het zakje is gelekt.

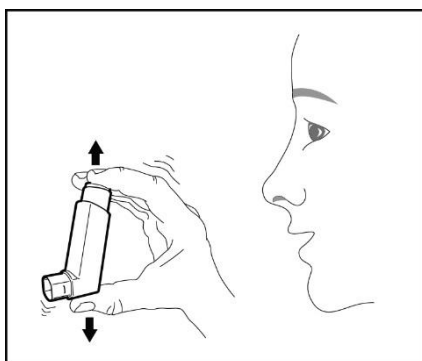


Afbeelding 3

Klaarmaken van uw Bevespi Aerosphere-inhalator:

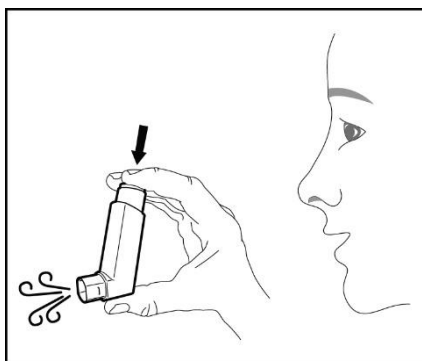
Voordat u uw Bevespi Aerosphere-inhalator voor de eerste keer gebruikt, moet u de inhalator klaarmaken.

- Verwijder het beschermkapje van het mondstuk (zie **afbeelding 3**). Controleer de binnenzijde van het mondstuk voordat u de inhalator gebruikt om er zeker van te zijn dat deze niet geblokkeerd is.
- Houd de inhalator rechtop, weg van uw gezicht, en schud de inhalator goed (zie **afbeelding 4**).



Afbeelding 4

- Druk stevig op het midden van de dosisindicator tot het spuitbusje niet verder in de houder kan. Hierdoor komt een puffje geneesmiddel vrij uit het mondstuk (zie **afbeelding 5**). U kunt een zachte klik uit de dosisindicator horen als deze tijdens het gebruik aftelt.

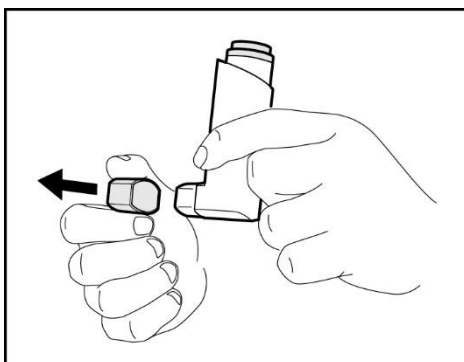


Afbeelding 5

- **Herhaal de stappen voor het klaarmaken nog 3 maal (zie afbeelding 4 en afbeelding 5).** Schud de inhalator goed voorafgaand aan elk puffje bij het klaarmaken van de inhalator.
- Na 4 weggespoten puffjes moet de dosisindicator rechts van '120' staan en uw inhalator is nu klaar voor gebruik.

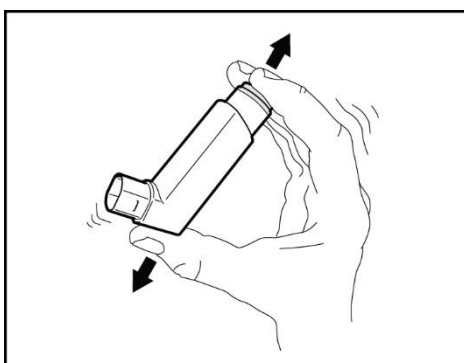
Gebruiken van uw Bevespi Aerosphere-inhalator:

Stap 1: Verwijder het beschermkapje van het mondstuk (zie afbeelding 6).



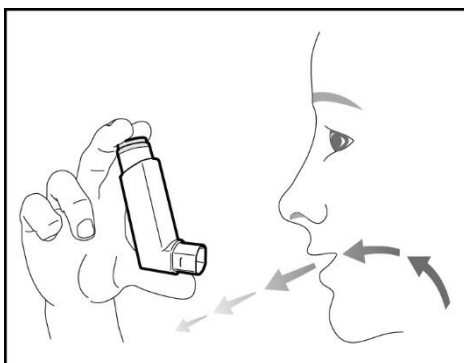
Afbeelding 6

Stap 2: Schud de inhalator goed voorafgaand aan elk gebruik (zie afbeelding 7).



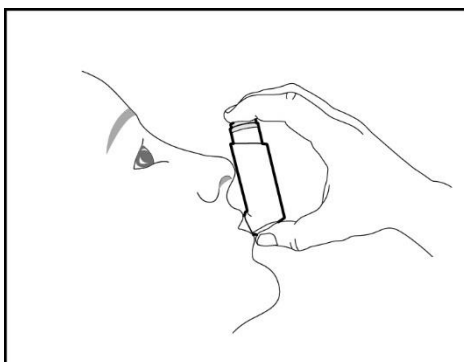
Afbeelding 7

Stap 3: Houd de inhalator met het mondstuk naar u toe en adem uit via uw mond zo ver als u kunt zonder zich onprettig te voelen (zie afbeelding 8).



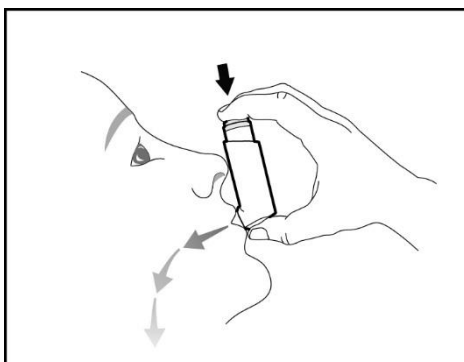
Afbeelding 8

Stap 4: Sluit uw lippen rond het mondstuk en houd uw hoofd iets achterover, terwijl u uw tong onder het mondstuk houdt (**zie afbeelding 9**).



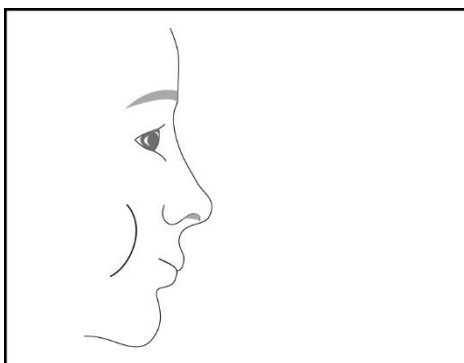
Afbeelding 9

Stap 5: Druk, terwijl u langzaam en diep inademt, het midden van de dosisindicator omlaag tot het spuitbusje niet verder in de houder kan en een puffje geneesmiddel is afgegeven (**zie afbeelding 10**). Stop dan met drukken op de dosisindicator.



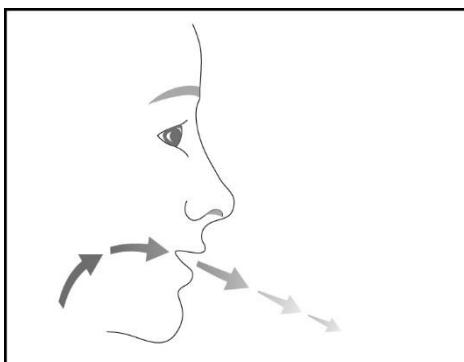
Afbeelding 10

Stap 6: Als u klaar bent met inademen, haalt u het mondstuk uit uw mond. Houd 10 seconden uw adem in of zolang als dit voor u comfortabel is (**zie afbeelding 11**).



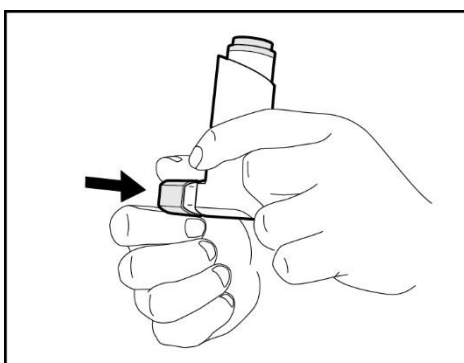
Afbeelding 11

Stap 7: Adem rustig uit (**zie afbeelding 12**). **Herhaal de stappen 2 tot en met 7** om uw tweede puffje Bevespi Aerosphere te nemen.



Afbeelding 12

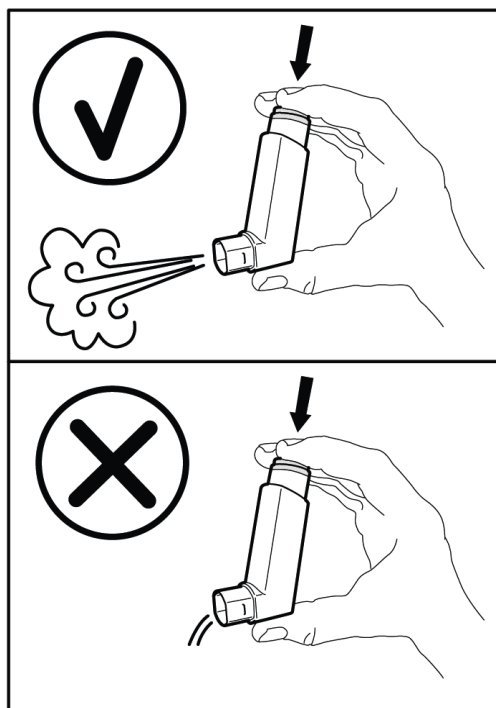
Stap 8: Plaats direct na gebruik het beschermkapje weer op het mondstuk (**zie afbeelding 13**).



Afbeelding 13

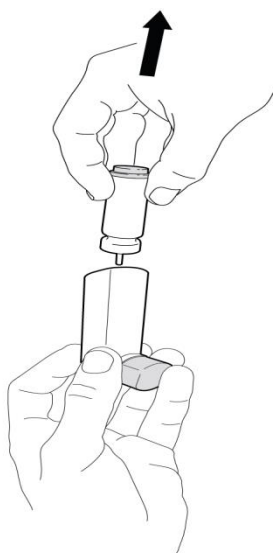
Schoonmaken van uw Bevespi Aerosphere-inhalator:

Maak de inhalator gedurende de eerste 3 weken eenmaal per week schoon. Het is erg belangrijk om uw inhalator schoon te houden, zodat er geen geneesmiddel ophoopt dat de verstuiving via het mondstuk blokkeert (zie afbeelding 14).



Afbeelding 14

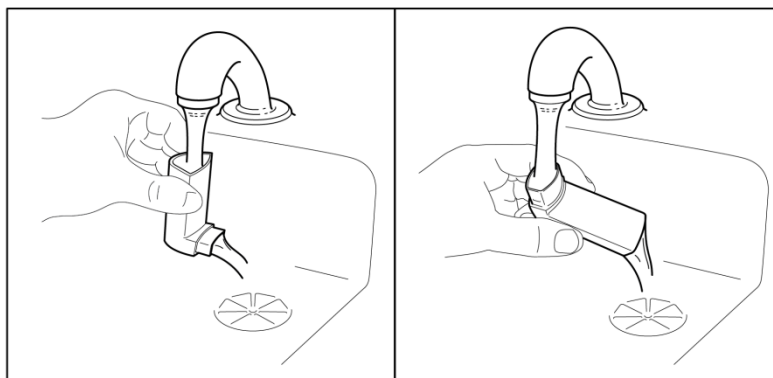
Stap 1: Haal het spuitbusje uit de houder (zie afbeelding 15). Reinig het spuitbusje **niet** en laat het niet nat worden.



Afbeelding 15

Stap 2: Haal het beschermkapje van het mondstuk.

Stap 3: Houd de houder onder de kraan en laat er ongeveer 30 seconden warm water door stromen. Draai de houder ondersteboven en spoel de houder nogmaals, nu via het mondstuk, ongeveer 30 seconden (**zie afbeelding 16**).

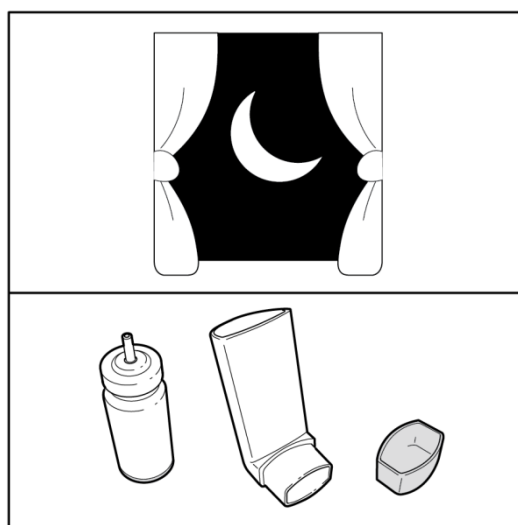


Afbeelding 16

Stap 4: Schud zoveel mogelijk water van de houder af.

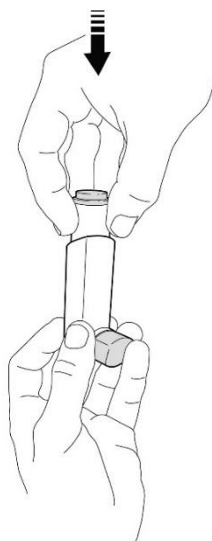
Stap 5: Kijk in de houder en het mondstuk om er zeker van te zijn dat achtergebleven geneesmiddelresten geheel zijn weggespoeld. Als er geneesmiddel is achtergebleven, herhaalt u de stappen 3 tot en met 5 zoals hiervoor beschreven.

Stap 6: Laat de houder een nacht aan de lucht drogen (**zie afbeelding 17**). Plaats het spuitbusje **niet** terug in de houder als deze nog nat is.



Afbeelding 17

Stap 7: Als de houder droog is, kunt u het spuitbusje voorzichtig terugduwen in de houder (**zie afbeelding 18**). Druk niet te hard op het spuitbusje, want daardoor kan een puffje geneesmiddel vrijkomen.



Afbeelding 18

Stap 8: Maak uw **Bevespi Aerosphere**-inhalator na elke reiniging opnieuw klaar. Om de inhalator opnieuw klaar te maken, schudt u de inhalator goed en drukt u tweemaal op het midden van de dosisindicator, om in totaal 2 puffjes vrij te laten komen in de lucht, van uw gezicht af. Uw inhalator is nu klaar voor gebruik.

Als u uw Bevespi Aerosphere langer dan 7 dagen niet gebruikt of als de inhalator is blootgesteld aan lage temperaturen of is gevallen:

Als u uw Bevespi Aerosphere langer dan 7 dagen niet heeft gebruikt, of als de inhalator werd blootgesteld aan lage temperaturen of is gevallen, moet u deze opnieuw klaarmaken voor u hem weer gebruikt.

Om de inhalator opnieuw klaar te maken, schudt u de inhalator goed en drukt u tweemaal op het midden van de dosisindicator, om in totaal 2 puffjes vrij te laten komen in de lucht, van uw gezicht af. Uw inhalator is nu klaar voor gebruik.