

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare doză (doza eliberată în exteriorul dispozitivului, doza eliberată din piesa bucală) conține bromură de glicopiróniu 9 micrograme [glycopyrronium bromide], echivalent cu glicopiróniu 7,2 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme [formoterol fumarate dihydrate].

Aceasta corespunde unei doze măsurate (adică doza eliberată din valvă) de bromură de glicopiróniu 10,4 micrograme, echivalent cu glicopiróniu 8,3 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,8 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie de inhalat presurizată (inhalatie presurizată)

Suspensie de culoare albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Bevespi Aerosphere este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată este de două inhalatii de două ori pe zi (două inhalatii dimineața și două inhalatii seara).

Pacienților trebuie să li se recomande să nu își administreze mai mult de 2 inhalatii de două ori pe zi.

Dacă o doză este omisă, trebuie administrată cât se poate de repede, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Bevespi Aerosphere poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, trebuie utilizat numai dacă beneficiul depășește riscul potențial (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Bevespi Aerosphere poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date relevante privind utilizarea Bevespi Aerosphere la pacienți cu insuficiență hepatică severă și medicamentul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Bevespi Aerosphere nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația BPOC.

#### Mod de administrare

Pentru administrare inhalatorie.

#### *Instrucțiuni de utilizare*

La acționarea Bevespi Aerosphere, este eliberat din recipientul presurizat un volum de suspensie cu o viteză mare. Atunci când pacientul inhalează prin piesa bucală în același timp cu acționarea inhalatorului, substanța va urma aerul inspirat în căile respiratorii.

Notă: Pacienții trebuie instruiți privind tehnica inhalatorie corectă. Este important să instruiți pacienții să:

- Citească cu atenție instrucțiunile de utilizare din prospect, care este ambalat împreună cu fiecare inhalator.
- Nu utilizeze inhalatorul dacă agentul desicant, care se găsește în interiorul plicului din folie laminată, a curs din ambalaj.
- Armeze inhalatorul prin agitare și acționare în aer de patru ori înainte de prima utilizare sau de două ori dacă inhalatorul nu a mai fost utilizat timp de peste șapte zile, dacă a fost expus la temperaturi scăzute sau dacă a fost scăpat din mână.

Pentru a obține depunerea adecvată a substanțelor active la nivel pulmonar, acționarea trebuie coordonată cu inhalarea.

Pacienții care consideră dificilă coordonarea acționării cu inspirul pot utiliza Bevespi Aerosphere cu un dispozitiv tip spacer, pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului. A fost demonstrată compatibilitatea cu dispozitivul tip spacer Aerochamber Plus Flow-Vu (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru administrare**

#### Nu este indicat pentru simptomele acute

Bevespi Aerosphere nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, adică pentru terapia de criză (urgență).

#### Astm bronșic

Bevespi Aerosphere nu trebuie utilizat în tratamentul astmului bronșic.

#### Bronhospasm paradoxal

Ca și în cazul altor terapii administrate pe cale inhalatorie, administrarea acestui medicament poate duce la bronhospasm paradoxal, care poate pune viața în pericol. Dacă apare bronhospasm paradoxal, administrarea medicamentului trebuie oprită și trebuie avute în vedere alte tratamente.

### Efecte cardiovasculare

Efecte cardiovasculare, cum sunt aritmiile cardiace, de exemplu, fibrilația atrială și tahicardia, pot fi observate după administrarea antagoniștilor receptorilor muscarinici și simpatomimeticele, inclusiv glicopiriniu și formoterol. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare necontrolate, semnificative clinic, au fost excluși din studiile clinice. Bevespi Aerosphere trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, cum sunt boala cardiacă ischemică, tahiaritmii sau insuficiență cardiacă severă.

De asemenea, se recomandă precauție la pacienții cu tireotxicoză cu sindrom de interval QTc prelungit cunoscut sau suspectat (vezi pct. 4.5).

### Hipopotasemie

Agoniștii  $\beta_2$ -adrenergici pot determina hipopotasemie semnificativă, care ar putea crește riscul de aritmie. Scăderea potasemiei este de obicei tranzitorie și nu necesită administrarea de suplimente. La pacienții cu BPOC sever, hipopotasemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5).

### Hiperglicemie

Administrarea inhalatorie a dozelor mari de agoniși  $\beta_2$ -adrenergici poate produce creșterea concentrațiilor plasmatice ale glucozei.

### Activitate anticolinergică

Din cauza acțiunii anticolinergice, Bevespi Aerosphere trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu simptome de hiperplazie de prostată, retenție urinară sau glaucom cu unghi închis (vezi pct. 4.8).

### Pacienți cu insuficiență renală severă

Deoarece glicopiriniu este excretat predominant renal, pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/min), inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, trebuie tratați cu Bevespi Aerosphere numai dacă beneficiul depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

### Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Bevespi Aerosphere trebuie utilizat numai dacă beneficiul depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse posibile.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu Bevespi Aerosphere; totuși, se consideră că riscul pentru interacțiuni metabolice este redus pe baza studiilor *in vitro* (vezi pct. 5.2).

Deoarece glicopiriniu este eliminat mai ales pe cale renală, ar putea să apară interacțiuni care influențează mecanismele excreției renale. *In vitro*, glicopiriniu este substrat pentru transportorii renali OCT2 și MATE1/2K. Efectul cimetidinei, un inhibitor test al OCT2 și MATE1, asupra absorbției și eliminării glicopirionului administrat inhalator a arătat creșterea limitată a expunerii sistemice totale ( $ASC_{0-t}$ ) cu 22% și o scădere ușoară a clearance-ului renal cu 23% din cauza administrării concomitente cu cimetidina.

## Interacțiuni farmacodinamice

### *Alte antimuscarinice și simpatomimetice*

Administrarea concomitentă a Bevespi Aerosphere cu alte medicamente anticolinergice și/sau agoniști  $\beta_2$ -adrenergici cu durată lungă de acțiune nu a fost studiată și nu este recomandată deoarece reacțiile adverse cunoscute la antagoniști muscarinici cu administrare inhalatorie sau la alți agoniști  $\beta_2$ -adrenergici pot fi potențate (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Deși *in vivo* nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu Bevespi Aerosphere, studiile realizate nu au adus dovezi clinice ale interacțiunilor în cazul administrării concomitente cu alte medicamente utilizate în BPOC, inclusiv bronhodilatatoare  $\beta_2$ -adrenergice cu durată scurtă de acțiune, metilxantine, precum și corticosteroizi cu administrare orală și inhalatorie.

### *Hipopotasemia indusă medicamentos*

Tratamentul concomitent cu derivați de metilxantină, corticosteroizi sau diuretice care nu economisesc potasiul poate să potențeze un efect hipopotasemic inițial al agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici, de aceea, se recomandă prudență la utilizarea lor concomitentă (vezi pct. 4.4).

### *Blocante $\beta$ -adrenergice*

Blocantele  $\beta$ -adrenergice (inclusiv picături oftalmice) pot reduce sau inhiba efectul agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici, cum este formoterol. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a blocantelor  $\beta$ -adrenergice cu acțiune selectivă sau neselectivă, cu excepția situațiilor în care există motive întemeiate pentru utilizare. Dacă blocantele  $\beta$ -adrenergice sunt necesare (inclusiv picături oftalmice), este de preferat utilizarea blocantelor  $\beta$ -adrenergice cardio-selective, cu toate că și acestea trebuie administrate cu precauție.

### *Alte interacțiuni farmacodinamice*

Bevespi Aerosphere trebuie administrat cu precauție la pacienți tratați cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.4).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date despre utilizarea Bevespi Aerosphere în sarcină.

Studiile clinice cu doză unică au arătat că o cantitate foarte mică de glicopironiu a trecut bariera placentară. În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale, formoterol și glicopironiu, administrate separat, au cauzat reacții adverse la doze foarte mari/valori foarte mari ale expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

Bevespi Aerosphere trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă glicopironiu sau formoterol sunt excretate în laptele uman. S-au raportat dovezi privind transferul glicopironiului și formoterolului în laptele matern la șobolani.

Administrarea Bevespi Aerosphere la femeile care alăptează trebuie avută în vedere numai dacă beneficiul anticipat pentru pacientă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt (vezi pct. 5.3).

### Fertilitatea

Studiile la șobolani au arătat efecte adverse asupra fertilității numai la valori ale dozelor de formoterol mai mari decât cele care determină expunerea maximă la om (vezi pct. 5.3). Glicopironiul nu a

provocat efecte adverse asupra fertilității la șobolani. Este puțin probabil ca Bevespi Aerosphere administrat în doza recomandată să afecteze fertilitatea la om.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bevespi Aerosphere nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși amețelile și greața sunt reacții adverse frecvente, care trebuie luate în considerare, atunci când se conduc vehicule și se folosesc utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță este caracterizat de efectele de clasă ale anticolinergicilor și  $\beta_2$ -adrenergicilor asociate cu componentele individuale ale combinației. La pacienții tratați cu Bevespi Aerosphere, cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost cefalee (1,9%), greață (1,4%), spasme musculare (1,4%) și amețeli (1,3%).

##### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel se bazează pe studiile clinice și pe experiența după punerea pe piață cu Bevespi Aerosphere și, de asemenea, experiența cu componentele individuale și cu medicamente asemănătoare.

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

**Tabelul 1 Reacții adverse în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe**

Clasa de aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvența
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată și prurit	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hiperglicemie <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări psihice</b>	Anxietate	Frecvente
	Agitație Neliniște Insomnie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee <sup>1</sup> Amețeli	Frecvente
	Tremor <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>	Tahicardie Palpitații Aritmii (fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară și extrasistole)	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări</b>	Xerostomie <sup>2</sup> , greață	Frecvente

<b>gastrointestinale</b>		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Spasme musculare <sup>1</sup>	Frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Infecție a tractului urinar	Frecvente
	Retenție urinară <sup>2</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Durere toracică	Frecvente

<sup>1</sup> Reacții adverse legate de formoterol

<sup>2</sup> Reacții adverse legate de glicopiriniu

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Un supradozaj cu Bevespi Aerosphere poate produce semne și simptome ale unui efect anticolinergic și/sau  $\beta_2$ -adrenergic exagerat, dintre care cele mai frecvente includ tulburări de vedere, xerostomie, greață, spasme musculare, tremor, cefalee, palpitații și hipertensiune arterială sistolică.

Dacă apare supradozajul, trebuie administrat tratament de susținere, cu monitorizare adecvată după cum este necesar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive respiratorii, adrenergice în combinație cu anticolinergice, codul ATC: R03AL07.

#### Mecanism de acțiune

Bevespi Aerosphere conține două bronhodilatatoare: glicopiriniu, un antagonist muscarinic (denumit și anticolinergic) și formoterol, un agonist  $\beta_2$ -adrenergic cu durată lungă de acțiune și debut rapid al efectului.

Glicopiriniu are afinitate similară pentru subtipurile de receptori muscarinici M1 până la M5. În căile respiratorii, exercită efecte farmacologice prin inhibarea receptorilor M3 din musculatura netedă, determinând bronhodilație. Formoterol are un efect direct de relaxare a musculaturii netede din căile respiratorii, ca urmare a creșterii concentrației AMP ciclic prin activarea adenilat-ciclazei. Combinația acestor substanțe cu mecanisme diferite de acțiune are ca rezultat un efect aditiv în ceea ce privește eficacitatea comparativ cu utilizarea fiecărei substanțe în monoterapie.

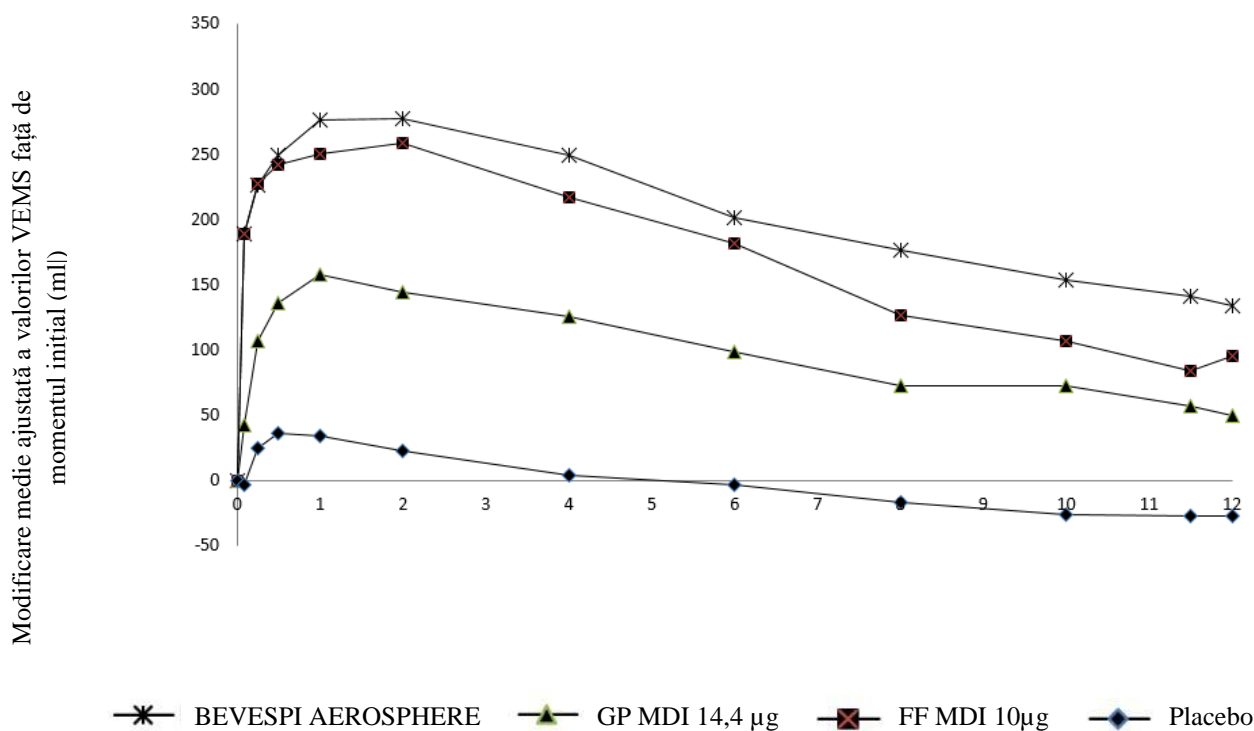
Ca o consecință a densității diferite a receptorilor muscarinici și a receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici la nivelul căilor respiratorii centrale și pulmonare periferice, antagoniștii muscarinici sunt mai eficienți în relaxarea căilor respiratorii centrale, iar agoniștii  $\beta_2$ -adrenergici în relaxarea căilor respiratorii periferice; în cazul utilizării tratamentului combinat, relaxarea căilor respiratorii, atât la nivel central, cât și periferic, poate să contribuie la efectele benefice asupra funcției pulmonare.

## Efecte farmacodinamice

În trei studii clinice de fază III, cu durata de 24 de săptămâni (PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4), Bevespi Aerosphere a determinat îmbunătățiri semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește funcția pulmonară (măsurată prin volumul expirator maxim în prima secundă [VEMS] pre-doză), cu debut al acțiunii demonstrat la 5 minute după administrarea primei doze în Ziua 1 (îmbunătățire față de placebo cu 187 ml, 186 ml și 179 ml în studiile PINNACLE 1, PINNACLE 2 și, respectiv, PINNACLE 4 [ $p < 0,001$ ]). Figura 1 prezintă efectul bronhodilatator mediu derivat din măsurătorile seriate ale valorilor VEMS în Ziua 1 și Săptămâna 12 din studiul PINNACLE 1. În studiul PINNACLE 2, rezultatele au fost similare celor observate în PINNACLE 1.

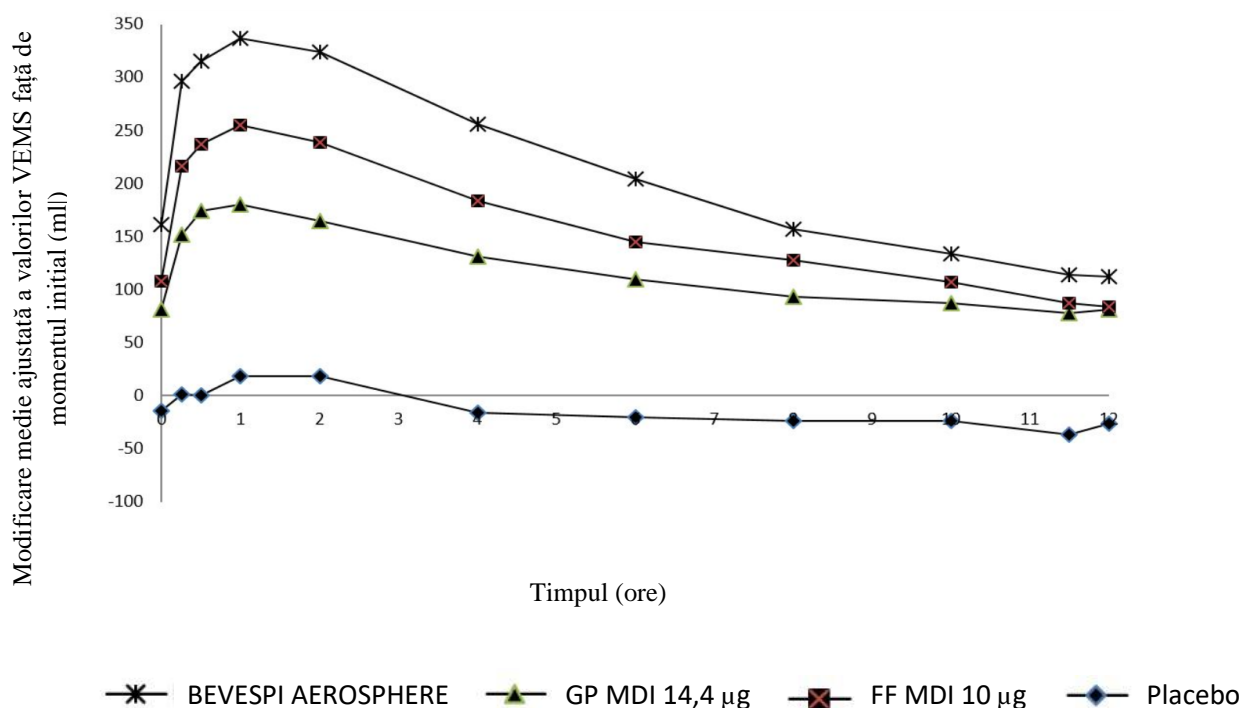
**Figura 1 Modificarea medie a VEMS în timp, în Ziua 1 și în Săptămâna 12**

### ZIUA 1





## SĂPTĂMÂNA 12



### Electrofiziologie cardiacă

Un studiu detaliat controlat cu placebo și comparator activ (moxifloxacin) de evaluare a intervalului QT la 69 de voluntari sănătoși nu a demonstrat efectul clinic relevant asupra intervalului QT, utilizând un prag de 10 ms. Cele mai mari diferențe medii (cu o limită superioară de 90% a intervalului de încredere) față de placebo ale valorilor intervalului QT la momentul inițial și corectate individual au fost 3,1 (4,7) ms pentru Bevespi Aerosphere (14,4 /10 micrograme) și 7,6 (9,2) ms pentru combinația glicopiriniu/formoterol cu o doză de glicopiriniu de opt ori mai mare și de formoterol de patru ori mai mare decât cele recomandate.

### Eficacitate clinică

Programul de dezvoltare clinică pentru Bevespi Aerosphere a inclus trei studii clinice de înregistrare de fază III, randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele și durată de 24 de săptămâni, efectuate la 5433 pacienți cu BPOC moderat sau sever (PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4).

### Efecte asupra funcției pulmonare

În studiile PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a demonstrat îmbunătățiri ale VEMS pre-doză pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu placebo, glicopiriniu și formoterol ( $p < 0,0001$ ) [vezi Tabelul 2]. Nu a fost observată atenuarea efectului bronhodilatator în timp. De asemenea, Bevespi Aerosphere a demonstrat îmbunătățiri ale VEMS la 2 ore post-doză, pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu placebo, glicopiriniu și formoterol ( $p < 0,0001$ ) [vezi Tabelul 2].

Îmbunătățirea VEMS minim a fost observată indiferent de vârstă, sex, gradul limitării fluxului de aer, simptomelor inițiale, statusului de fumător sau utilizării corticosteroizilor inhalatori.

### Evoluția simptomelor

#### Dispnee

În PINNACLE 1 și PINNACLE 2, Bevespi Aerosphere a determinat ameliorarea dispneei, efect demonstrat de scorul focal SAC TDI (Indexul tranzițional de evaluare a dispneei prin auto-

administrare computerizată) pe 24 de săptămâni, comparativ cu placebo și glicopiriniu (vezi Tabelul 2). În PINNACLE 2 a fost observată îmbunătățirea comparativ cu formoterol (vezi Tabelul 2). Îmbunătățirile comparate cu formoterol au fost observate în PINNACLE 2 (vezi Tabelul 2). În PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a determinat ameliorarea dispneei, efect demonstrat de scorul focal TDI pe 24 de săptămâni, comparativ cu placebo și glicopiriniu (vezi Tabelul 2).

Calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate

În PINNACLE 1, PINNACLE 2 și PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a determinat îmbunătățirea calității vieții în legătură cu starea de sănătate, specifică bolii, așa cum este indicat de reducerea scorului total SGRQ (Chestionarul St George al simptomelor respiratorii) pe 24 de săptămâni, comparativ cu placebo și glicopiriniu (vezi Tabelul 2). Îmbunătățirile comparate cu formoterol au fost observate în PINNACLE 1 și PINNACLE 2.

**Tabelul 2 Funcția pulmonară, evoluția simptomelor și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate pe o perioadă de 24 de săptămâni**

Comparațiile tratamentelor din studiu cu Bevespi Aersosphere	Diferența datorată tratamentului (interval de încredere 95%, valoare p)				
	VEMS minim (ml) <sup>a</sup>	VEMS maxim (ml)	Scor focal SAC-TDI / TDI <sup>b</sup>	Scor total SGRQ	Utilizare zilnică Ventolin ca tratament de salvare (inhalații/zi) <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 glicopiriniu (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 fumarat de formoterol (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 glicopiriniu (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 fumarat de formoterol (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 glicopiriniu (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 fumarat de formoterol (N=480)	72 (52, 92) p<0,0001	97 (75, 119) p<0,0001	0,15 (-0,11, 0,41) p=0,2530	-0,27 (-1,59, 1,05) p=0,6908	-0,41 (-0,80, -0,03) p=0,0345 <sup>#</sup>

<sup>N</sup> Număr de pacienți în populația cu intenție de tratament

<sup>a</sup> Măsură de evaluare a criteriului principal în toate studiile

<sup>b</sup> PINNACLE 1 și PINNACLE 2 au utilizat SAC-TDI. PINNACLE 4 a utilizat TDI. SAC-TDI a fost măsură de evaluare a criteriului principal doar în studiile PINNACLE 1 și PINNACLE 2

<sup>c</sup> Din populația care a utilizat terapie de salvare cu Ventolin în PINNACLE 4

<sup>#</sup> În acest studiu a fost utilizată o procedură statistică de ierarhizare și această comparație a fost sub comparația care nu a atins semnificație statistică. Astfel, nu se poate presupune o semnificație statistică pentru această comparație.

### Exacerbări BPOC

Studiile individuale nu au fost dezvoltate specific pentru a evalua efectul tratamentelor asupra exacerbărilor BPOC, iar pacienții au fost retrași din studiu dacă prezentau o exacerbare severă sau mai mult de 2 exacerbări moderate.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bevespi Aerosphere la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea inhalatorie a combinației de glicopiriniu și formoterol, farmacocinetica fiecărei componente a fost similară cu cea observată atunci când fiecare substanță activă a fost administrată separat. Prin urmare, pentru scopuri farmacocinetice, fiecare componentă va fi considerată separat.

## Efectul unui dispozitiv tip spacer

Utilizarea Bevespi Aerosphere cu dispozitivul tip spacer Aerochamber Plus Flow-Vu la pacienții cu BPOC a determinat creșterea cu 16% a expunerii sistemice totale la glicopiriniu (măsurată prin ASC<sub>0-12</sub>), în timp ce expunerea la formoterol a rămas neschimbată.

## Absorbție

După administrarea inhalatorie a Bevespi Aerosphere la pacienți cu BPOC, C<sub>max</sub> pentru glicopiriniu a fost atinsă după 5 minute, iar pentru formoterol în 20-60 de minute. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă în 2-3 zile după administrarea repetată a Bevespi Aerosphere, iar amplitudinea expunerii este de aproximativ 2,3 ori mai mare pentru glicopiriniu și, respectiv, de 1,5 ori mai mare pentru formoterol decât după prima doză.

Un studiu privind depunerea pulmonară în cazul utilizării Bevespi Aerosphere, realizat la voluntari sănătoși, a demonstrat că, în medie, 38% din doza nominală este depozitată la nivel pulmonar. A fost observată depunerea atât la nivelul căilor respiratorii centrale, cât și periferice.

## Distribuție

### *Glicopiriniu*

Valorile V<sub>c</sub>/F (volumul compartimentului central) și V<sub>p1</sub>/F (volumul compartimentului periferic) estimate pentru glicopiriniu sunt 741 l și, respectiv, 2990 l, obținute prin analiză de farmacocinetică populațională. Peste intervalul concentrațiilor de 2-500 nmol/l, legarea glicopiriniu de proteinele plasmatică a fost de 43% până la 54%.

### *Formoterol*

Valorile V<sub>c</sub>/F (volumul compartimentului central) și V<sub>p1</sub>/F (volumul compartimentului periferic) estimate pentru formoterol sunt 1030 l și, respectiv, 647 l, obținute prin analiză de farmacocinetică populațională. Peste intervalul concentrațiilor de 10-500 nmol/l, legarea formoterol de proteinele plasmatică a fost de 46% până la 58%.

## Metabolizare

### *Glicopiriniu*

Pe baza datelor din literatură și a unui studiu *in vitro* pe hepatocite de la om, metabolizarea are un rol minor în eliminarea generală a glicopiriniu. S-a observat că CYP2D6 este enzima predominantă implicată în metabolizarea glicopiriniu.

Studiile *in vitro* au arătat că glicopiriniu nu inhibă niciun subtip al izoenzimelor citocromului P450 și nu se observă inducerea CYP1A2, 2B6 sau 3A4.

### *Formoterol*

Calea principală de metabolizare a formoterol este prin glucuronoconjugare directă și O-demetilare, urmate de conjugare la metaboliți inactivi. Căile secundare de metabolizare includ deformilare și conjugare la compuși sulfați. CYP2D6 și CYP2C au fost identificate ca fiind principalele enzime responsabile pentru O-demetilare.

Studiile *in vitro* au arătat că formoterol nu inhibă enzimele CYP450 la concentrațiile relevante terapeutice.

## Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze de 0,2 mg de glicopiriniu marcat radioactiv, 85% din doză a fost recuperată în urină, la 48 de ore post-doză și, de asemenea, a fost recuperată o anumită cantitate marcată radioactiv în secreția biliară. După administrarea inhalatorie, timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare pentru glicopiriniu derivat din analiza de farmacocinetică populațională a fost de 15 ore.

Excreția formoterol a fost studiată la voluntari sănătoși după administrarea simultană de formoterol marcat radioactiv pe cale orală și intravenoasă. În acel studiu, 62% din cantitatea de formoterol marcat radioactiv a fost excretată în urină, iar 24% a fost eliminată prin materiile fecale. După administrarea inhalatorie, timpul de înjumătățire plasmatică terminal pentru formoterol derivat din analiza de cinetică populațională a fost de 13 ore.

## Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea inhalatorie orală, a fost observată o farmacocinetică liniară pentru glicopiriniu și formoterol (intervalul de doze: 14,4 – 115,2 μg) și formoterol (intervalul de doze: 2,4 – 19,2 μg).

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Pe baza datelor disponibile, nu este necesară ajustarea dozei de Bevespi Aerosphere la pacienții vârstnici.

### *Insuficiență renală*

Nu au fost desfășurate studii care să evalueze efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii glicopiriniu și formoterol. Efectul insuficienței renale asupra expunerii la glicopiriniu și formoterol până la 12 săptămâni a fost evaluat într-o analiză de farmacocinetică populațională. Rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a variat între 30 și 196 ml/min, ceea ce reprezintă afectare moderată până la fără afectare renală. La pacienții cu BPOC și insuficiență renală moderată sau severă (RFGe de 30-45 ml/min), expunerea sistemică ( $ASC_{0-12}$ ) la glicopiriniu este cu aproximativ 30% mai mare, comparativ cu pacienții cu BPOC și funcție renală normală (RFGe >90 ml/min). Pacienții cu BPOC având greutate corporală redusă, cât și insuficiență renală moderată sau severă ar putea avea o expunere sistemică de aproximativ două ori mai mare la glicopiriniu. S-a observat că funcția renală nu a afectat expunerea la formoterol.

### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost realizate studii de farmacocinetică cu Bevespi Aerosphere la pacienți cu insuficiență hepatică. Totuși, având în vedere că formoterol este eliminat în principal prin metabolizare hepatică, se poate anticipa creșterea expunerii la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Glicopiriniu este eliminat din circulația sistemică în principal prin excreție renală, astfel, nu se anticipează ca afectarea hepatică să determine expunere sistemică nesigură.

### *Alte grupe speciale de pacienți*

O analiză de farmacocinetică populațională a fost realizată pentru glicopiriniu pe baza datelor colectate de la 311 pacienți cu BPOC. Farmacocinetica glicopiriniu a fost descrisă cel mai bine de un model cu dispoziție bi-compartimentală, cu absorbție de prim ordin și eliminare liniară. Clearance-ul tipic (Cl/F) al glicopiriniu a fost 124 l/oră.

O analiză de farmacocinetică populațională a fost realizată pentru formoterol pe baza datelor colectate de la 437 pacienți cu BPOC. Farmacocinetica formoterol a fost descrisă cel mai bine de un model cu dispoziție bi-compartimentală, cu o rată constantă de prim ordin a absorbției și eliminare liniară. Clearance-ul tipic (Cl/F) al formoterol a fost 99 l/oră.

Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza efectului indus de vârstă, sex și greutate asupra parametrilor farmacocinetici ai glicopiriniu și formoterol.

Nu au existat diferențe majore în ceea ce privește expunerea sistemică totală (ASC) pentru ambele componente între pacienții din Japonia și cei din țările din Vest. Nu sunt disponibile date suficiente de farmacocinetică pentru a compara expunerea pentru alte etnii sau rase.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

Toxicitatea observată în studiile la animale, efectuate la câini cu combinația glicopiriniu și formoterol, a fost asociată cu efectele farmacologice ale formoterol, inclusiv efecte manifestate în special la nivelul sistemului cardiovascular, constând în hiperemie, tahicardie, aritmii și leziuni miocardice. Acestea sunt manifestări farmacologice cunoscute observate după administrarea unor doze mari de agonști  $\beta$ -adrenergici. Nu au fost observate efecte semnificative asociate cu glicopiriniu.

Studiile cu formoterol efectuate la animale, care au evaluat toxicitatea asupra funcției de reproducere, au arătat scăderea ușoară a fertilității la șobolani masculi la expunere sistemică crescută și pierderi de implant, precum și scăderea supraviețuirii în perioada imediat post-natală și a greutateii la naștere la expuneri sistemice semnificativ mai mari decât cele obținute în utilizarea clinică. Totuși, aceste rezultate din studiile la animale au o relevanță redusă la om. A fost observată creșterea ușoară a incidenței leiomiomelor uterine la șobolani și șoareci tratați cu formoterol; un efect considerat de clasă, care apare la șobolani după expunerea pe termen lung la doze mari de agonști  $\beta_2$ -adrenergici.

Studiile cu glicopiriniu efectuate la animale, care au evaluat toxicitatea asupra funcției de reproducere, au arătat reducerea greutateii fetale la șobolani și iepuri, precum și creștere redusă în greutate a puilor de șobolan înainte de finalizarea perioadei de alăptare, la expuneri sistemice considerabil mai mari decât cele atinse în timpul utilizării clinice. Nu au fost observate semne de carcinogenicitate în studii efectuate la șobolani și șoareci, pe o perioadă de 2 ani.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Norfluran  
1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină  
Clorură de calciu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni  
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.  
A nu se perfora containerul presurizat.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Inhalatorul este un inhalator cu doze măsurate, presurizate, compus dintr-un container presurizat din aluminiu cu un indicator de doze atașat, ambalat împreună cu un element de acționare din plastic de culoare albă și o piesă bucală cu capac portocaliu. Fiecare inhalator este ambalat individual într-un plic din folie laminată, care conține un recipient cu desicant, plicul fiind împachetat într-o cutie.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1 inhalator cu 120 de doze.

Ambalaj multiplu conținând 360 (3 inhalatoare cu câte 120) de doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Containerul presurizat nu trebuie spart, perforat sau ars, chiar dacă pare gol.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 Decembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Septembrie 2023

## **10. DATA REVIZURII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



#### **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
Franța

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de scădere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON - INHALATOR UNIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată  
glicopiriniu/fumarat de formoterol dihidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză conține bromură de glicopiriniu echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină și clorură de calciu.

Conține gaze fluorurate cu efect de seră.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie de inhalat presurizată

120 de doze (1 inhalator)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita bine înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A nu se expune la temperaturi peste 50°C.  
A nu se perfora containerul presurizat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1339/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ DE CARTON, AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată  
glicopironiu/fumarat de formoterol dihidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză conține bromură de glicopironiu echivalent cu glicopironiu 7,2 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină și clorură de calciu.

Conține gaze fluorurate cu efect de seră.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie de inhalat presurizată.

Ambalaj multiplu: 360 (3 ambalaje a câte 120) doze

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita bine înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.

A nu se perfora containerul presurizat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1339/002 360 doze (3 ambalaje a câte 120 doze)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ DE CARTON, AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată  
glicopiriniu/fumarat de formoterol dihidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză conține bromură de glicopiriniu echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină și clorură de calciu.

Conține gaze fluorurate cu efect de seră.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie de inhalat presurizată

120 de doze (1 inhalator). Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita bine înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului.



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A nu se expune la temperaturi peste 50°C.  
A nu se perfora containerul presurizat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1339/002 360 de doze (3 ambalaje a câte 120 de doze)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**PLIC DIN FOLIE LAMINATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată  
glicopiriniu/fumarat de formoterol dihidrat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului.

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare inhalatorie  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
A se agita bine înainte de utilizare.  
  
A nu se înghiți desicantul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA INHALATORULUI (ELEMENT DE ACȚIONARE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg suspensie de inhalat presurizată  
glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate  
Administrare inhalatorie

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

120 de doze

**6. ALTE INFORMAȚII**

AstraZeneca

Data deschiderii plicului: \_\_\_\_\_

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA INHALATORULUI (CONTAINER PRESURIZAT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg inhalatie presurizată  
glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate  
Administrare inhalatorie

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

120 de doze

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată**  
glicopiróniu/fumarat de formoterol dihidrat (glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Bevespi Aerosphere și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bevespi Aerosphere
3. Cum să utilizați Bevespi Aerosphere
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bevespi Aerosphere
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Instrucțiuni de utilizare

### **1. Ce este Bevespi Aerosphere și pentru ce se utilizează**

Bevespi Aerosphere conține două substanțe active numite glicopiróniu și fumarat de formoterol dihidrat. Acestea aparțin unui grup de medicamente numit bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.

Bevespi Aerosphere este utilizat pentru a ușura respirația la adulții care au o afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). BPOC este o afecțiune pe termen lung (cronică) a căilor respiratorii de la nivelul plămânilor, deseori cauzată de fumat. În BPOC, mușchii din jurul căilor respiratorii se contractă, ceea ce face respirația dificilă.

Acest medicament previne contractia acestor mușchi din jurul căilor respiratorii, ceea ce ușurează intrarea și ieșirea aerului din plămâni.

Bevespi Aerosphere eliberează substanțele active direct la nivelul căilor respiratorii din plămâni dumneavoastră în timp ce inspirați. Vă va ajuta să reduceți impactul BPOC asupra vieții dumneavoastră în fiecare zi.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bevespi Aerosphere**

#### **Nu utilizați Bevespi Aerosphere**

- dacă sunteți alergic la glicopiróniu, fumarat de formoterol dihidrat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Bevespi Aerosphere.

## Atenționări și precauții

Bevespi Aerosphere este utilizat în mod regulat ca tratament pentru BPOC. Nu utilizați acest medicament pentru a trata un episod apărut brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare.

## Dificultăți la respirație apărute brusc

Dacă aveți senzație de apăsare la nivelul pieptului, tuse, respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație imediat după utilizarea Bevespi Aerosphere:

**Opriți utilizarea acestui medicament și solicitați imediat asistență medicală**, deoarece este posibil să aveți o afecțiune gravă numită bronhospasm paradoxal.

## Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Bevespi Aerosphere dacă

- aveți astm bronșic. Nu utilizați acest medicament pentru astm bronșic
- aveți probleme cu inima
- aveți diabet
- aveți concentrații scăzute ale potasiului în sânge
- aveți probleme cu glanda tiroidă (afecțiune denumită ‘tireotoxicoză’)
- prezentați o afecțiune a ochilor numită glaucom cu unghi îngust (afecțiune denumită și glaucom cu unghi închis)
- aveți probleme cu prostata sau întâmpinați dificultăți la urinare
- aveți afecțiuni severe ale rinichilor sau ficatului

Informați-l întotdeauna pe medicul dumneavoastră despre alte probleme de sănătate pe care le aveți.

## Copii și adolescenți

Bevespi Aerosphere nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

## Bevespi Aerosphere împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot afecta modul de acțiune al acestui medicament sau pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse. Acestea includ:

- orice medicamente care acționează în același mod ca Bevespi Aerosphere, precum medicamentele care conțin substanțe active similare, așa cum sunt tiotropiu, ipratropiu, aclidiniu, umeclidiniu, salmeterol, vilanterol, olodaterol, sau indacaterol. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Nu este recomandat să utilizați Bevespi Aerosphere împreună cu aceste medicamente.
- medicamente care scad concentrația de potasiu în sânge. Acestea includ:
  - corticosteroizi cu administrare orală (cum este prednisolon),
  - diuretice (cum sunt furosemid sau hidroclorotiazidă), utilizate pentru tensiunea arterială mare,
  - unele medicamente utilizate pentru tratarea afecțiunilor respiratorii, denumite metilxantine (cum este teofilina).
- medicamente denumite beta-blocante, care se utilizează pentru a trata tensiunea arterială mare sau alte afecțiuni ale inimii (cum sunt atenolol sau propranolol) sau pentru a trata glaucomul (cum este timolol).
- medicamente care pot prelungi ‘intervalul QT’ (o schimbare a activității electrice a inimii). Acestea includ medicamente pentru tratamentul:
  - depresiei (cum sunt inhibitori ai monoaminooxidazei sau antidepressive triciclice),
  - infecțiilor bacteriene (cum sunt eritromicină, claritromicină, telitromicină),

- reacțiilor alergice (anti-histaminice).

Dacă oricare din cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Bevespi Aerosphere.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de utilizarea Bevespi Aerosphere.

Nu utilizați Bevespi Aerosphere dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul vă spune că puteți să utilizați medicamentul.

Nu utilizați Bevespi Aerosphere dacă alăptați, decât dacă medicul vă spune că puteți să utilizați medicamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, amețelile și greața sunt reacții adverse frecvente care pot apărea. Dacă acestea sunt prezente, nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

## **3. Cum să utilizați Bevespi Aerosphere**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât de mult Bevespi Aerosphere să utilizați**

Doza recomandată este de două inhalatii (pufuri) de două ori pe zi.

Este important să utilizați Bevespi Aerosphere în fiecare zi, chiar dacă nu prezentați simptome de BPOC la un moment dat.

### **Cum să utilizați Bevespi Aerosphere**

Bevespi Aerosphere este pentru administrare inhalatorie.

Citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect. Dacă nu sunteți sigur cum să utilizați Bevespi Aerosphere, adresați-vă medicului sau farmacistului.

### **Utilizarea Bevespi Aerosphere cu un dispozitiv tip spacer**

Dacă vi se pare dificil să inspirați și să apăsați inhalatorul în același timp, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Ați putea să utilizați un dispozitiv tip 'spacer' împreună cu inhalatorul.

### **Dacă utilizați mai mult Bevespi Aerosphere decât trebuie**

Dacă ați utilizat mai mult Bevespi Aerosphere decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală. Puteți observa că inima vă bate mai repede decât în mod obișnuit, simțiți că tremurați, aveți tulburări de vedere, aveți gura uscată, aveți o durere de cap sau vă este greață (senzație de rău).

### **Dacă uitați să utilizați Bevespi Aerosphere**

Dacă ați uitat să inhalați o doză, nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza omisă. Administrați-vă doza imediat ce v-ați amintit. Cu toate acestea, dacă se apropie momentul administrării următoarei doze, săriți peste doza omisă. Nu administrați mai mult de două inhalatii (pufuri) de două ori pe zi.



## **Dacă încetați să utilizați Bevespi Aerosphere**

Acest medicament este destinat utilizării pe termen lung. Medicamentul își va face efectul atât timp cât îl utilizați.

Nu încetați administrarea decât la recomandarea medicului dumneavoastră, indiferent dacă vă simțiți mai bine, întrucât simptomele se pot agrava. Dacă doriți să încetați tratamentul, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave**

Încetați să utilizați Bevespi Aerosphere și solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- umflarea feței, în special în jurul gurii (umflarea la nivelul limbii și/sau gâtului, poate determina dificultăți la înghițire);
- erupție trecătoare pe piele sau urticarie însoțită de dificultăți la respirație (angioedem);
- senzație bruscă de leșin.

Aceste simptome pot fi manifestări ale unei reacții alergice care poate deveni gravă.

### **Alte reacții adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- uscăciune a gurii
- greață (senzație de rău)
- urinări dureroase și frecvente (pot fi semne de infecție a tractului urinar)
- crampe musculare
- durere în piept
- anxietate
- senzație de amețală

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- frisoane sau tremurături
- concentrații crescute ale glucozei în sânge
- agitație
- senzație de neliniște
- tulburări de somn
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- dificultăți la urinare (retenție urinară)

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Bevespi Aerosphere

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, plic și container presurizat după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Inhalatorul poate fi folosit timp de până la 3 luni, după prima deschidere a plicului. Notați data deschiderii plicului pe eticheta inhalatorului, în spațiul liber.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**Atenție:** Nu spargeți, găuriți sau ardeți containerul presurizat, chiar și atunci când acesta pare gol. Nu îl expuneți la temperaturi peste 50°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Bevespi Aerosphere

Substanțele active sunt glicopiriniu și fumarat de formoterol dihidrat.

La fiecare inhalatie (puf) este eliberată o doză de bromură de glicopiriniu de 9 micrograme (echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme) și fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme.

Aceasta corespunde unei doze măsurate (adică doza care iese din valvă) de bromură de glicopiriniu 10,4 micrograme echivalent cu glicopiriniu 8,3 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,8 micrograme.

Celelalte componente sunt norfluran, 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină și clorură de calciu.

Acest medicament conține gaze fluorurate cu efect de seră. Fiecare inhalator conține 10,6 g norfluran (HFC-134a) corespunzător la 0,015 tone de echivalent CO<sub>2</sub> (potențial de încălzire globală PÎG = 1430).

### Cum arată Bevespi Aerosphere și conținutul ambalajului

Bevespi Aerosphere este o suspensie de inhalat presurizată.

Bevespi Aerosphere este disponibil într-un container presurizat prevăzut cu un indicator de doze, ambalat împreună cu un dispozitiv de acționare din plastic alb și piesă bucală (vezi Figura 1 din Instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect). Piesa bucală este acoperită cu un capac detașabil portocaliu. Bevespi Aerosphere este ambalat într-un plic de folie care conține un pachet cu desicant, într-o cutie de carton.

Substanțele active sunt prezente într-o suspensie sub presiune în interiorul containerului presurizat.

Bevespi Aerosphere este disponibil în ambalaje conținând 1 inhalator cu 120 de inhalații (pufuri) și în ambalaje multiple care conțin 3 inhalatoare, cu 120 de inhalații (pufuri) fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**Fabricant**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

## Instrucțiuni de utilizare

### Bevespi Aerosphere 7,2 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată glicopiriniu/fumarat de formoterol dihidrat

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni și prospectul înainte de a utiliza Bevespi Aerosphere și de fiecare dată când primiți un inhalator nou. Ați putea afla noi informații. Aceste informații ar trebui să fie utilizate în completarea unei discuții cu medicul dumneavoastră despre afecțiunea sau tratamentul dumneavoastră.

#### Informații importante:

- **Numai pentru administrare inhalatorie.**
- Utilizați Bevespi Aerosphere exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți întrebări despre utilizarea inhalatorului, adresați-vă medicului sau farmacistului.

#### Componentele inhalatorului Bevespi Aerosphere (Vezi Figura 1):

- Bevespi Aerosphere este disponibil sub forma unui container presurizat cu un indicator de doze care se atașează la un element de acționare.
  - **Nu utilizați** elementul de acționare Bevespi Aerosphere cu orice alt medicament.
  - **Nu utilizați** containerul presurizat Bevespi Aerosphere cu un element de acționare de la alt inhalator.

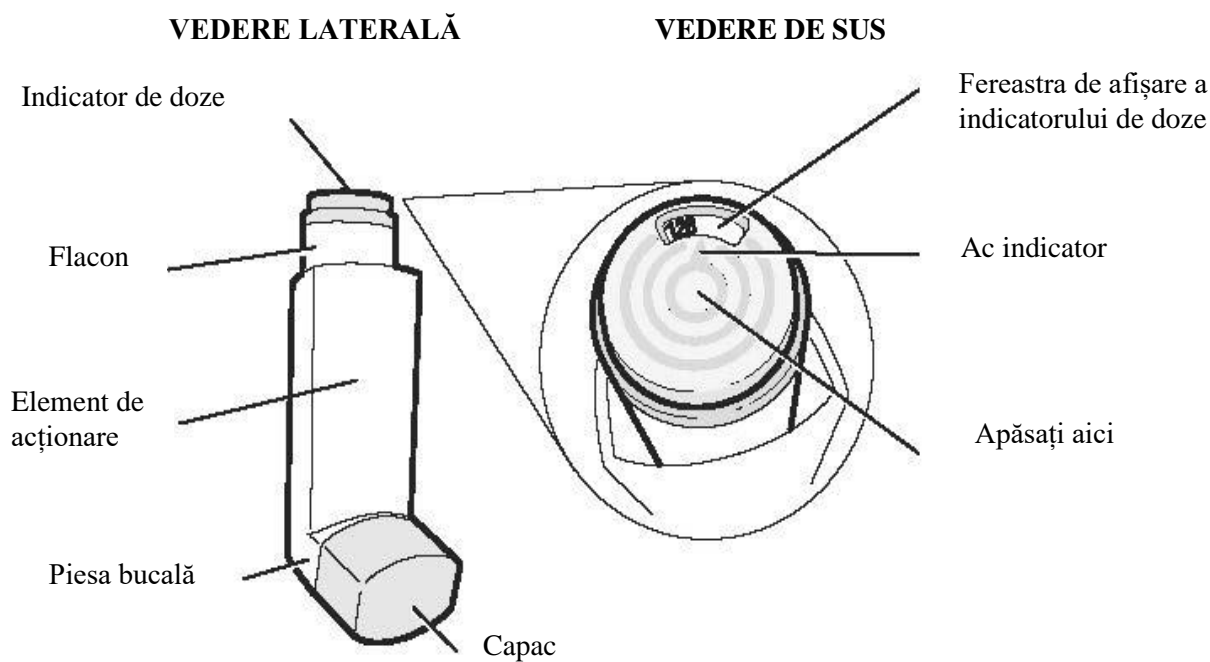


Figura 1

- Bevespi Aerosphere este prevăzut cu un indicator de doze localizat deasupra flaconului (**Vezi Figura 1**). Fereastra de afișare a indicatorului de doze vă va arăta câte pufuri de medicament au rămas. Un puf este eliberat la fiecare apăsare a centrului indicatorului de doze.

### **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bevespi Aerosphere pentru prima dată**

Înainte să utilizați Bevespi Aerosphere pentru prima dată, asigurați-vă că acul indicatorului de doze arată spre partea dreaptă a marcajului “120” pe fereastra de afișare a indicatorului (**Vezi Figura 1**).

- Acul se îndreaptă către 120 după administrarea a 10 pufuri de Bevespi Aerosphere. Acest lucru înseamnă că în containerul presurizat au rămas 120 de pufuri de medicament (**Vezi Figura 2a**).
- Acul se îndreaptă între 100 și 120 după administrarea a încă 10 pufuri. Acest lucru înseamnă că în containerul presurizat au rămas 110 pufuri de medicament (**Vezi Figura 2b**).
- Acul se îndreaptă către 100 după administrarea a încă 10 pufuri. Acest lucru înseamnă că în containerul presurizat au rămas 100 de pufuri de medicament (**Vezi Figura 2c**).



**Figura 2a**  
120 pufuri

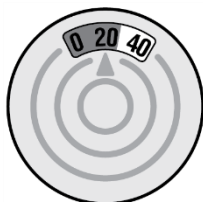


**Figura 2b**  
110 pufuri



**Figura 2c**  
100 pufuri

- Fereastra de afișare a indicatorului de doză se va deplasa după fiecare 10 pufuri. Numărul de pe fereastra de afișare a indicatorului de doze se va schimba după fiecare 20 de pufuri.

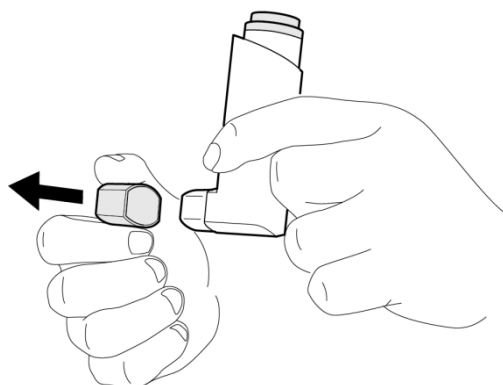


**Figura 2d**

- Culoarea ferestrei de afișare a indicatorului de doze se va schimba în roșu, așa cum este prezentat în aria închisă la culoare, atunci când numărul de pufuri rămase în inhalator va fi 20 (**Vezi Figura 2d**).
- Când săgeata atinge ‘0’, trebuie să opriți utilizarea inhalatorului. Inhalatorul dumneavoastră poate să nu se simtă gol și poate părea că funcționează încă. Cu toate acestea, nu veți obține cantitatea potrivită de medicament dacă îl veți utiliza.

### **Pregătirea inhalatorului Bevespi Aerosphere pentru utilizare:**

- Inhalatorul Bevespi Aerosphere este disponibil într-un plic din folie, care conține și un pachet cu desicant.
  - Scoateți inhalatorul Bevespi Aerosphere din plic.
  - Aruncați plicul și desicantul. Nu utilizați inhalatorul dacă desicantul a curs din pachet.

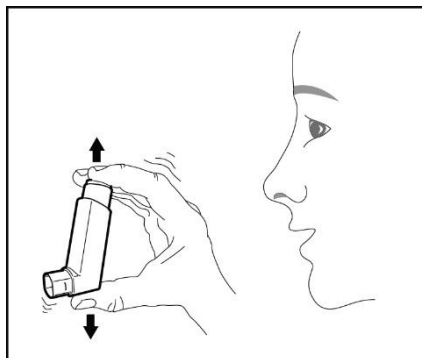


**Figura 3**

**Armarea inhalatorului Bevespi Aerosphere:**

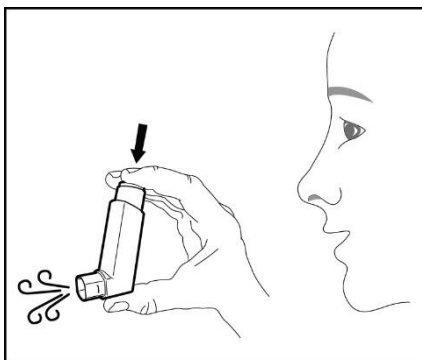
**Înainte de a utiliza Bevespi Aerosphere pentru prima dată, trebuie să armați inhalatorul.**

- Scoateți capacul piesei bucale (**Vezi Figura 3**). Înainte de a utiliza inhalatorul, verificați interiorul piesei bucale pentru a vă asigura că acesta este curat.
- Țineți inhalatorul în poziție verticală, la depărtare de față și agitați-l bine (**Vezi Figura 4**).



**Figura 4**

- Apăsați ferm porțiunea centrală a indicatorului de doze până când containerul presurizat nu se mai deplasează în elementul de acționare. Această apăsare va elibera un puf de medicament prin piesa bucală (**Vezi Figura 5**). Veți auzi un sunet ușor (clic) produs de indicatorul de doze pe măsură ce numărul de doze scade, ca urmare a utilizării.

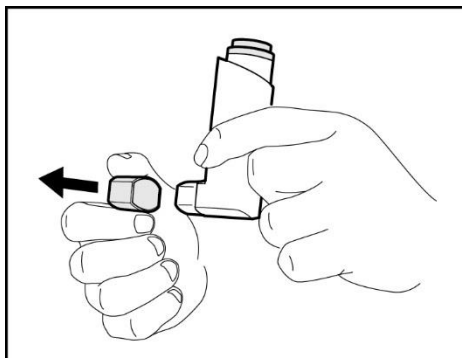


**Figura 5**

- Repetați pașii de armare de încă 3 ori (vezi Figura 4 și Figura 5). Agitați bine inhalatorul înainte de a elibera fiecare puf din procesul de armare.
- După 4 operațiuni de armare, acul indicatorului de doze ar trebui să fie îndreptat în partea dreaptă a însemnului “120”, ceea ce indică faptul că inhalatorul este gata de utilizare.

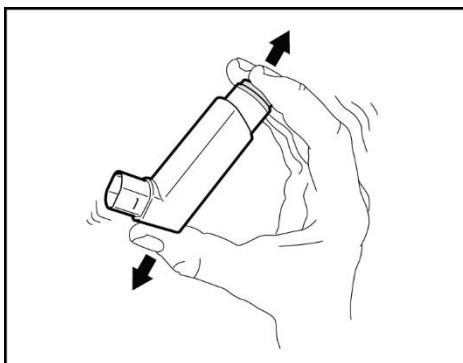
**Cum să utilizați inhalatorul Bevespi Aerosphere:**

**Pasul 1:** Scoateți capacul piesei bucale (**vezi Figura 6**).



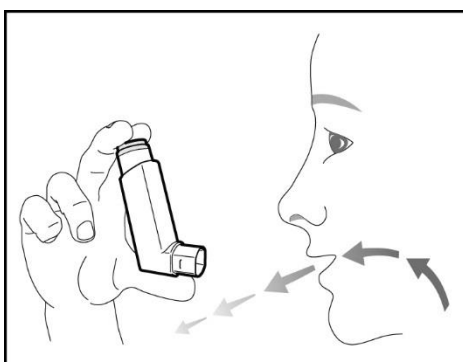
**Figura 6**

**Pasul 2:** Agitați bine inhalatorul înainte de fiecare utilizare (vezi Figura 7).



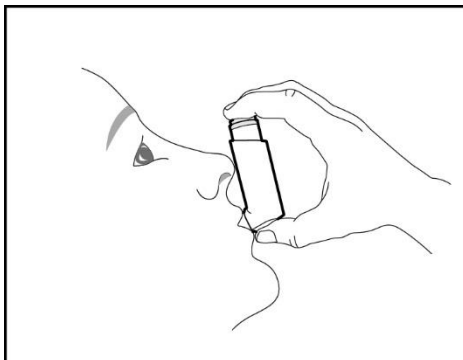
**Figura 7**

**Pasul 3:** Țineți inhalatorul cu piesa bucală îndreptată către dumneavoastră și expirați pe gură, complet, cât puteți de mult (vezi Figura 8).



**Figura 8**

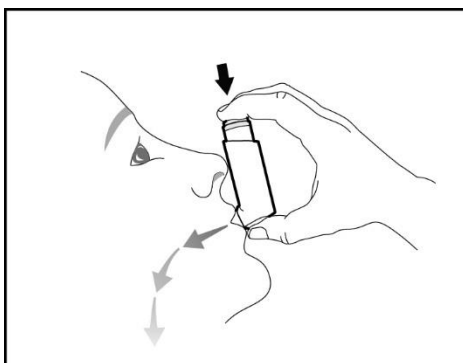
**Pasul 4:** Strângeți buzele în jurul piesei bucale și lăsați capul pe spate, cu limba situată sub piesa bucală (vezi Figura 9).



**Figura 9**

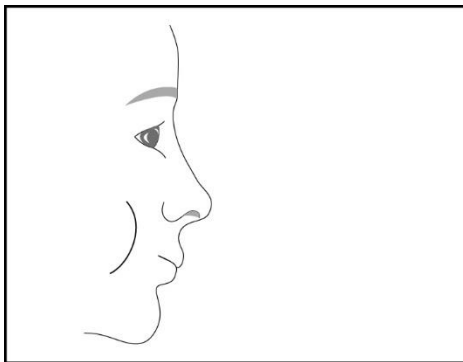


**Pasul 5:** În timp ce inspirați adânc și ușor, apăsați porțiunea centrală a indicatorului de doze până când containerul presurizat nu se mai deplasează în elementul de acționare și este eliberat un puf de medicament (**vezi Figura 10**). Apoi, încetați să mai apăsați indicatorul de doze.



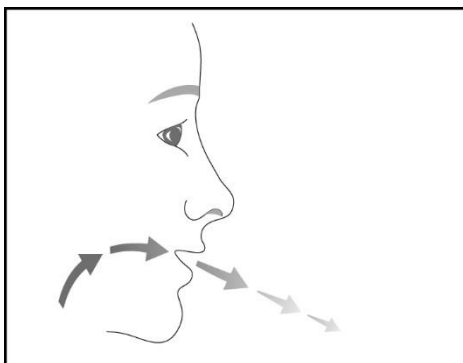
**Figura 10**

**Pasul 6:** La sfârșitul inspirului, scoateți piesa bucală din gură. Țineți-vă respirația cât puteți de mult, până la 10 secunde (**vezi Figura 11**).



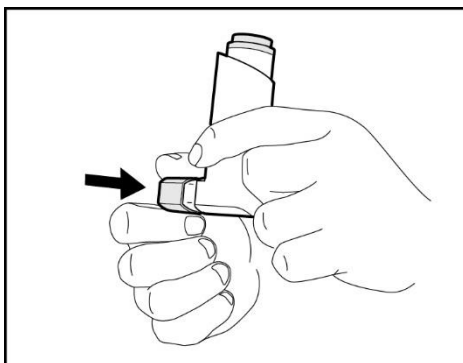
**Figura 11**

**Pasul 7:** Expirați ușor (**vezi Figura 12**). Repetați pașii de la 2 la 7 pentru a vă administra al doilea puf de Bevespi Aerosphere.



**Figura 12**

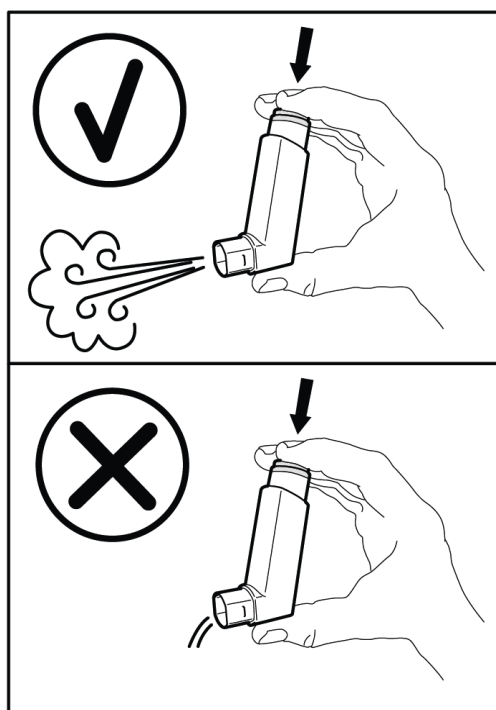
**Pasul 8:** Puneți la loc capacul piesei bucale imediat după utilizare (vezi Figura 13).



**Figura 13**

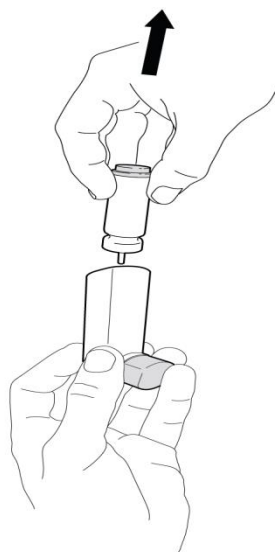
**Cum să curățați inhalatorul Bevespi Aerosphere:**

**Curățați inhalatorul 1 dată pe săptămână în primele 3 săptămâni.** Menținerea igienei inhalatorului este foarte importantă pentru ca medicamentul să nu se agrege și să blocheze trecerea jetului prin piesa bucală (vezi Figura 14).



**Figura 14**

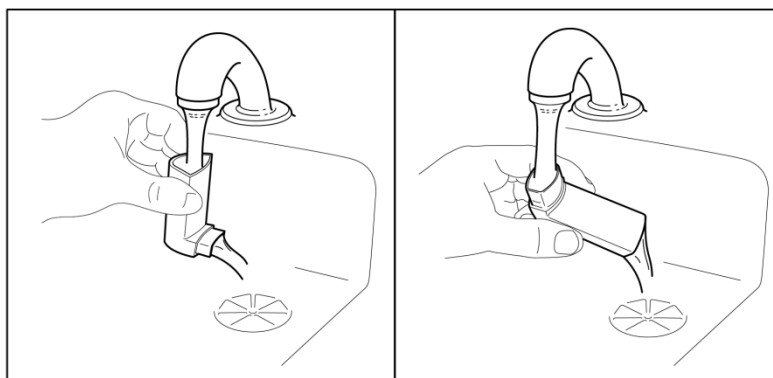
**Pasul 1:** Scoateți containerul presurizat din elementul de acționare (vezi Figura 15). **Nu** curățați și nu udați containerul presurizat.



**Figura 15**

**Pasul 2:** Scoateți capacul piesei bucale.

**Pasul 3:** Țineți elementul de acționare sub robinet și dați drumul apei calde să curgă prin el timp de 30 de secunde. Întoarceți elementul de acționare invers și clătiți-l din nou prin piesa bucală timp de aproape 30 de secunde (**vezi Figura 16**).

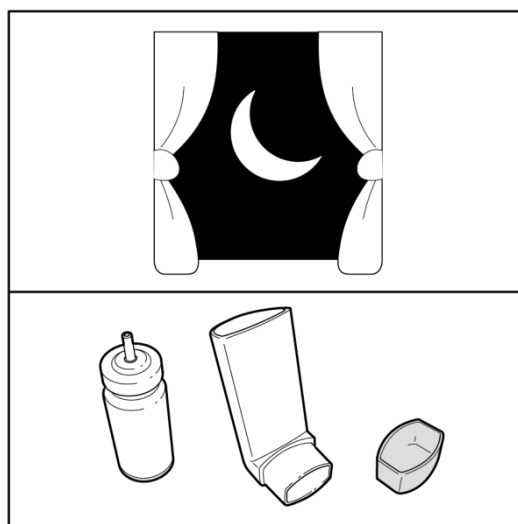


**Figura 16**

**Pasul 4:** Scuturați cât puteți de mult apa din elementul de acționare.

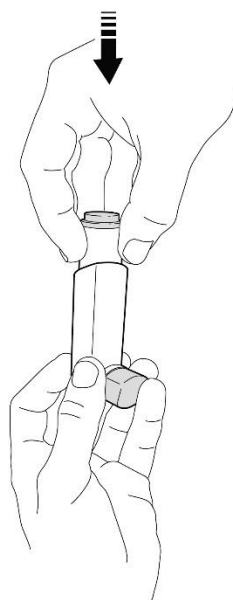
**Pasul 5:** Verificați elementul de acționare și piesa bucală pentru a vă asigura că orice agregate de medicament au fost îndepărtate complet. În cazul în care observați prezența acestora, repetați Pașii de la 3 la 5 din această secțiune.

**Pasul 6:** Lăsați elementul de acționare la uscat peste noapte (**vezi Figura 17**). **Nu** atașați containerul presurizat la elementul de acționare dacă acesta este încă ud.



**Figura 17**

**Pasul 7:** După uscarea elementului de acționare, introduceți containerul presurizat în acesta prin apăsare ușoară (**vezi Figura 18**). Nu apăsați prea puternic pe containerul presurizat. O apăsare prea puternică ar putea provoca eliberarea unui puf de medicament.



**Figura 18**

**Pasul 8:** Armați din nou inhalatorul **Bevespi Aerosphere** după fiecare curățare. Pentru o nouă armare, agitați bine inhalatorul și apăsați de 2 ori porțiunea centrală a indicatorului de doze pentru a elibera în total două pufuri în aer, departe de zona feței. Inhalatorul este gata de utilizare.

**Dacă nu folosiți inhalatorul Bevespi Aerosphere timp de 7 zile sau mai mult sau dacă este expus la temperaturi scăzute sau este scăpat pe jos:**

Dacă nu folosiți inhalatorul Bevespi Aerosphere timp de 7 zile sau mai mult sau dacă este expus la temperaturi scăzute sau scăpat pe jos, va trebui armat din nou înainte de utilizare.

Pentru o nouă armare, agitați bine inhalatorul și apăsați de 2 ori porțiunea centrală a indicatorului de doză pentru a elibera în total două pufuri în aer, departe de zona feței. Inhalatorul este gata de utilizare.