

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt aktivering (leveret dosis, der forlader mundstykket) indeholder 9 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afmålt dosis (dvs. den dosis, der forlader ventilen) glycopyrroniumbromid 10,4 mikrogram svarende til 8,3 mikrogram glycopyrronium og 5,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationsspray, suspension (inhalationsspray)

Hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bevespi Aerosphere er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til symptomlindring hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er to inhalationer to gange dagligt (to inhalationer om morgenen og to inhalationer om aftenen).

Patienterne bør instrueres i ikke at tage mere end 2 inhalationer to gange dagligt.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages hurtigst muligt, og den næste dosis bør tages på det sædvanlige tidspunkt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Bevespi Aerosphere kan anvendes i den anbefalede dosis til patienter med let til moderat nyreinsufficiens. Hos patienter med svær nyreinsufficiens eller med dialysekrævende terminal nyresygdom, bør det kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Leverinsufficiens

Bevespi Aerosphere kan anvendes i den anbefalede dosis til patienter med let til moderat leverinsufficiens. Der er ingen relevante data om brugen af Bevespi Aerosphere til patienter med svær leverinsufficiens, og lægemidlet bør anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af Bevespi Aerosphere til børn og unge (under 18 år) for indikationen KOL.

Administration

Til inhalation.

Brugsvejledning

Ved tryk på Bevespi Aerosphere udløses en mængde suspension fra trykbeholderen med stor hastighed. Når patienten inhalerer gennem mundstykket samtidig med aktivering af inhalatoren, vil lægemidlet følge inhalationen ned i luftvejene.

Bemærk: Patienter bør instrueres i den korrekte inhalationsteknik. Det er vigtigt at instruere patienten i følgende:

- Læs omhyggeligt brugsvejledningen i indlægssedlen, som er pakket sammen med hver inhalator.
- Brug ikke inhalatoren, hvis tørremidlet, som ligger inden i foliet, har lækket.
- Klargør inhalatoren ved at ryste den og pumpe ud i luften fire gange før første anvendelse eller to gange, når inhalatoren ikke har været anvendt i mere end syv dage, har været udsat for lave temperaturer eller har været tabt.

For at få tilstrækkelig lungedeponering af det aktive stof skal tryk og inhalering koordineres.

Patienter, der finder det svært at koordinere tryk med inhalering, kan anvende Bevespi Aerosphere med en spacerenhed, for at sikre korrekt administration af lægemidlet. Der er påvist kompatibilitet med Aerochamber Plus Flow-Vu spacerenhed (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ikke til akut anvendelse

Bevespi Aerosphere er ikke indiceret til behandling af akutte anfald af bronkospasme, dvs. som anfaldsbehandling.

Astma

Bevespi Aerosphere bør ikke anvendes til behandling af astma.

Paradoks bronkospasme

Som med anden inhalationsbehandling, kan administration af dette lægemiddel resultere i paradoks bronkospasme, som kan være livstruende. Hvis paradoks bronkospasme forekommer, bør behandling med lægemidlet seponeres og anden behandling overvejes.

Kardiovaskulære virkninger

Kardiovaskulære virkninger såsom hjertearytmier, f.eks. arterieflimren og takykardi, kan ses efter administration af muskarine receptorantagonister og sympatomimetika, inklusive glycopyrronium eller formoterol. Patienter med klinisk signifikant ukontrolleret kardiovaskulær sygdom var ekskluderet fra kliniske studier. Bevespi Aerosphere bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær kardiovaskulær sygdom, såsom iskæmisk hjertesygdom, takyarytmier eller alvorlig hjerterinsufficiens.

Forsigtighed bør også udvises hos patienter med tyreotoksikose eller kendt eller formodet forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.5).

Hypokaliæmi

β_2 -adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi, hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier. Reduktion af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplerings. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potentielt forværres af hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5).

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser β_2 -adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose.

Antikolinerge aktiviteter

På grund af dets antikolinerge aktivitet bør Bevespi Aerosphere anvendes med forsigtighed til patienter med symptomatisk prostatahyperplasi, urinretention eller med snærvinklet glaukom (se pkt. 4.8).

Patienter med svær nyreinsufficiens

Da glycopyrronium overvejende udskilles via nyrerne, bør patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance på <30 ml/min), herunder dem med dialysekrævende terminal nyresygdom, kun behandles med Bevespi Aerosphere, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 5.2).

Patienter med svær leverinsufficiens

Til patienter med svær leverinsufficiens bør Bevespi Aerosphere kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 5.2). Disse patienter bør monitoreres for potentielle bivirkninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Der er ikke blevet udført interaktionsstudier med Bevespi Aerosphere; dog anses den potentielle risiko for metaboliske interaktioner for lav baseret på *in vitro*-studier (se pkt. 5.2).

Da glycopyrronium hovedsageligt elimineres via nyrerne, kan interaktioner potentielt forekomme med lægemidler, der påvirker nyrernes udskillelsesmekanisme. *In vitro* glycopyrronium er et substrat for nyretransporterne OCT2 og MATE1/2K. Virkningen af cimetidin, en probe-inhibitor af OCT2 og MATE1, på inhaleret glycopyrroniumdisposition viste en begrænset stigning i dets totale systemiske eksponering (AUC_{0-t}) på 22 % og en lille reduktion i renal clearance på 23 % som følge af samtidig administration af cimetidin.

Farmakodynamiske interaktioner

Andre antimuskariner og sympatomimetika

Samtidig administration af Bevespi Aerosphere med andre lægemidler, der indeholder antikolinerge og/eller langtidsvirkende β_2 -adrenerge agonister, har ikke været undersøgt, og det anbefales ikke, da det kan forstærke bivirkningerne fra kendte muskarine antagonist til inhalation eller β_2 -adrenerge agonister (se pkt. 4.4 og 4.9).

Selvom der ikke er udført formelle *in vivo*-interaktionsstudier af Bevespi Aerosphere, indikerer studier ikke klinisk evidens for interaktion, når de anvendes samtidigt med andre lægemidler mod KOL, inklusive kortvirkende β_2 -adrenerge bronkodilatorer, methylxanthiner samt orale og inhalerede steroider.

Lægemeddelinduceret hypokaliæmi

Samtidig behandling med methylxanthinderivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan forstærke den mulige hypokaliæmiske virkning af β_2 -adrenerge agonister, hvorfor forsigtighed bør udvises ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

β -adrenerge blokkere

β -adrenerge blokkere (inklusive øjendråber) kan svække eller hæmme virkningen af β_2 -adrenerge agonister, såsom formoterol. Samtidig brug af enten ikke-selektive eller selektive β -adrenerge blokkere bør undgås medmindre der er tungtvejende årsager til at bruge dem. Hvis β -adrenerge blokkere er nødvendige (inklusive øjendråber), er kardioselektive β -adrenerge blokkere at foretrække, selvom de også bør administreres med forsigtighed.

Andre farmakodynamiske interaktioner

Bevespi Aerosphere bør administreres med forsigtighed til patienter, der behandles med lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra brugen af Bevespi Aerosphere hos gravide kvinder.

Enkeltdosis-studier hos mennesker viste, at meget små mængder af glycopyrronium passerede placenta-barrieren. I reproduktionsstudier hos dyr har henholdsvis formoterol og glycopyrronium forårsaget uønskede virkninger ved meget høje doser/systemiske eksponeringsniveauer (se pkt. 5.3).

Bevespi Aerosphere bør kun anvendes under graviditet, hvis den forventede virkning opvejer den potentielle risiko.

Amning

Det vides ikke, om glycopyrronium eller formoterol udskilles i human mælk. Der er rapporteret om fund af overført glycopyrronium og formoterol til modermælk hos rotter.

Bevespi Aerosphere bør kun anvendes i ammeperioden, hvis fordelene for moderen opvejer de eventuelle risici for barnet (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Studier i rotter har kun vist uønsket indvirkning på fertiliteten ved doser højere end den maksimale humane eksponering for formoterol (se pkt. 5.3). Glycopyrronium medførte ikke nogen uønskede indvirkninger på fertiliteten hos rotter. Det er usandsynligt, at Bevespi Aerosphere administreret i den anbefalede dosis vil påvirke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bevespi Aerosphere påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Imidlertid bør det ved kørsel eller ved brug af maskiner tages i betragtning, at svimmelhed og kvalme er almindelige bivirkninger.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er karakteriseret ved antikolinerge og β_2 -adrenerge klasseeffekter relateret til de enkelte komponenter i kombinationen. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos patienter, der fik Bevespi Aerosphere var hovedpine (1,9 %), kvalme (1,4 %), muskelspasmer (1,4 %) og svimmelhed (1,3 %).

Tabel over bivirkninger

Tabellen over bivirkninger er baseret på kliniske studier og erfaring efter godkendelse med Bevespi Aerosphere samt erfaring med de enkelte komponenter og relaterede produkter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger efter hyppighed og systemorganklasse (SOC)

Systemorganklasse	Foretrukken term	Hyppighed
Immunsystemet	Hypersensitivitetsreaktioner, herunder udslæt og kløe	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi ¹	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Angst	Almindelig
	Uro	Ikke almindelig
	Rastløshed	
	Søvnløshed	
Nervesystemet	Hovedpine ¹	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Tremor ¹	
Hjerte	Takykardi Palpitationer Hjertearytmier (atrieflimren, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mundtørhed ² , kvalme	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer ¹	Almindelig
Nyrer og urinveje	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Urinretention ²	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerte	Almindelig

¹ Bivirkning relateret til formoterol

² Bivirkning relateret til glycopyrronium

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

En overdosis af Bevespi Aerosphere kan føre til overdrevne antikolinerge og/eller β_2 -adrenerge tegn og symptomer, hvoraf de hyppigste er sløret syn, mundtørhed, kvalme, muskelspasmer, tremor, hovedpine, palpitationer og systolisk hypertension.

Hvis overdosering finder sted, skal patienten behandles understøttende med passende monitorering efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika i kombination med antikolinergika, ATC-kode: R03AL07.

Virkningsmekanisme

Bevespi Aerosphere indeholder to bronkodilatorer: glycopyrronium, en langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist (også kaldet et antikolinergikum), og formoterol, en langtidsvirkende β_2 -adrenerg agonist med hurtig virkning.

Glycopyrronium har en lignende virkning på muskarinreceptorerne subtype M1 til M5. I luftvejene sker dets farmakologiske virkning gennem hæmning af M3-receptoren på den glatte muskulatur, hvilket fører til bronkodilatation. Formoterol forårsager direkte afslapning af luftvejenes glatte muskulatur som en konsekvens af forøget cyklisk AMP gennem aktivering af adenylatcyklase. Kombinationen af disse stoffer med forskellige virkningsmekanismer resulterer i additiv effekt sammenlignet med anvendelse af hvert stof alene.

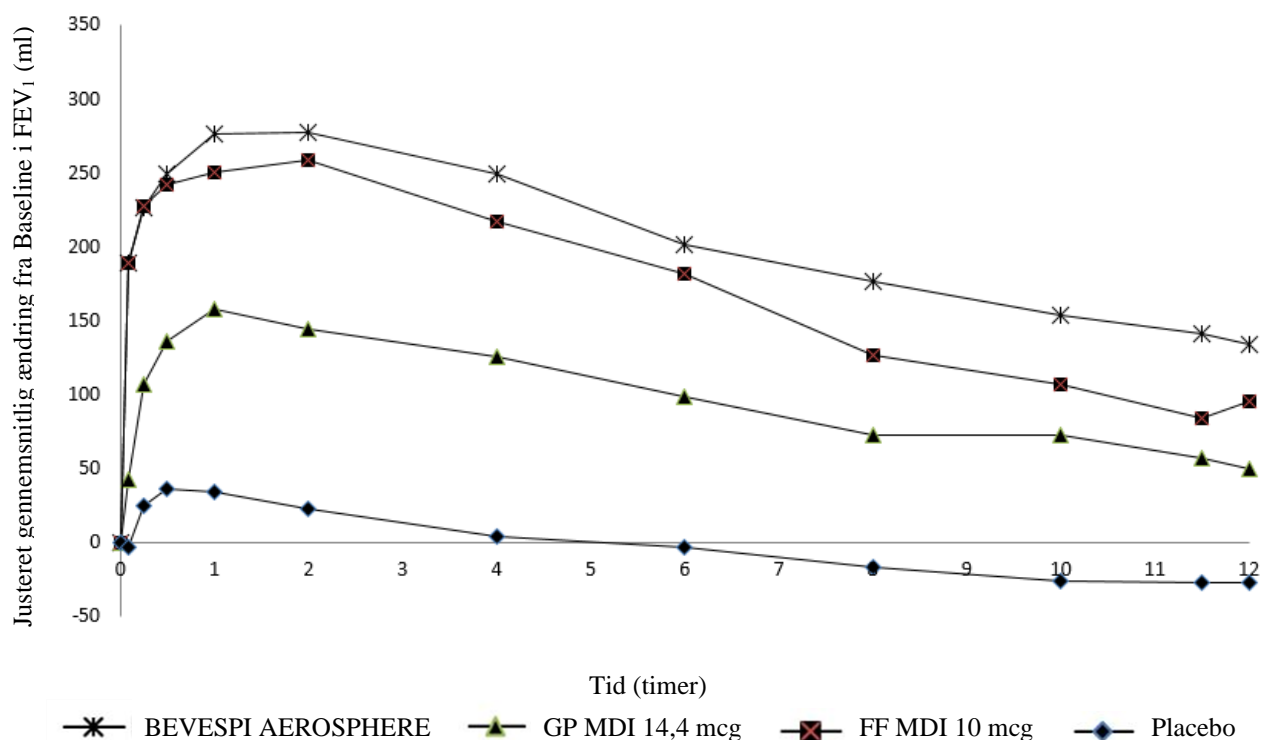
Som en konsekvens af differencetætheden af muskarinreceptorer og β_2 -adrenoceptorer i de centrale og perifere luftveje i lungen, er muskarine antagonistere mere effektive til afslapning af de centrale luftveje, og β_2 -adrenerge agonister er mere effektive til afslapning af de perifere luftveje. Afslapning i både centrale og perifere luftveje med kombinationsbehandling kan bidrage til dets gavnlige virkning på lungefunktionen.

Farmakodynamisk virkning

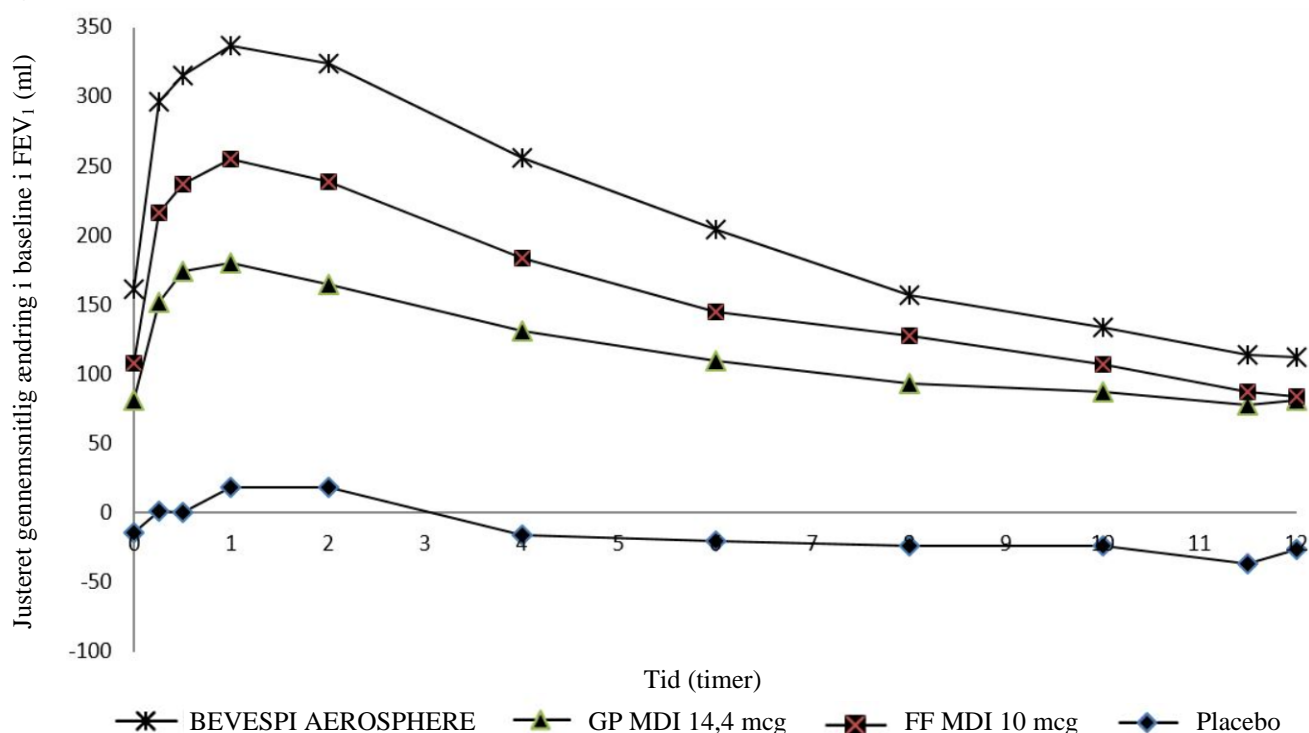
I tre Fase-III, 24-ugers studier (PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4) viste Bevespi Aerosphere forbedringer i lungefunktionen over for placebo (målt ved lavest forceret respiratorisk volumen i 1 sekund [FEV₁] om morgenen før dosering, med en påvist virkning på 5 minutter efter administration af den første dosis på dag 1 (forbedring over for placebo med 187 ml, 186 ml og 179 ml i henholdsvis PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4 [$p < 0,001$])). Den gennemsnitlige bronkodilaterende virkning afledt ud fra serielle FEV₁-målinger på dag 1 og uge 12 fra PINNACLE 1 er vist i figur 1. I PINNACLE 2 var resultaterne sammenlignelige med dem, der blev observeret i PINNACLE 1.

Figur 1 Gennemsnitsændring fra *baseline* i FEV₁ over tid på dag 1 og ved uge 12

Dag 1



Uge 12



Kardiel elektrofysiologi

Et placebo- og aktivt kontrolleret (moxifloxacin) grundigt QT-studie hos 69 raske forsøgspersoner viste ikke nogen klinisk relevant effekt på QT-intervallet ved anvendelse af en grænse på 10 ms. De største gennemsnitlige (90 % øvre konfidensinterval) forskelle fra placebo i *baseline*- og individuelt korregeret QT var 3,1 (4,7) ms for Bevespi Aerosphere (14,4 mikrogram/10 mikrogram) og 7,6

(9,2) ms for glycopyrronium/formoterol med otte gange den anbefalede dosis af glycopyrronium og fire gange den anbefalede dosis af formoterol.

Klinisk virkning

Det kliniske udviklingsprogram for Bevespi Aerosphere inkluderede tre 24-ugers, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede, pivotale Fase III-studier med parallelgrupper med 5.433 patienter med moderat til meget svær KOL (PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4).

Virkning på lungefunktion

I studierne PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4 viste Bevespi Aerosphere forbedringer i trough-FEV₁ over 24 uger i forhold til placebo, glycopyrronium og formoterol (p<0,0001) [se tabel 2]. Der var ingen dæmpning af bronkodilatorvirkningen over tid. Bevespi Aerosphere viste også forbedringer i peak FEV₁ inden for 2 timer efter dosis over 24 uger i forhold til placebo, glycopyrronium og formoterol (p<0,0001) [se tabel 2].

Der var forbedringer i trough-FEV₁ uanset alder, køn, grad af luftvejsbegrænsning, baseline-symptomer, rygestatus eller brug af inhalationskortikosteroid.

Symptomudfald

Åndenød

I PINNACLE 1 og PINNACLE 2 gav Bevespi Aerosphere forbedringer i åndenød som vist ved SAC TDI (*Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index*) fokal score over 24 uger sammenlignet med placebo og glycopyrronium (se tabel 2). Der blev observeret forbedringer sammenlignet med formoterol i PINNACLE 2 (se tabel 2). I PINNACLE 4 gav Bevespi Aerosphere forbedringer i åndenød som vist ved TDI fokal score over 24 uger sammenlignet med placebo og glycopyrronium (se tabel 2).

Helbredsrelateret livskvalitet

I PINNACLE 1, PINNACLE 2 og PINNACLE 4 viste Bevespi Aerosphere en forbedring af sygdomsspecifik sundhedsrelateret livskvalitet, som vist ved en reduktion i St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score over 24 uger sammenlignet med placebo og glycopyrronium (se tabel 2). Der var forbedringer sammenlignet med formoterol i PINNACLE 1 og PINNACLE 2.

Tabel 2 Lungefunktion, symptomatiske og helbredsrelaterede livskvalitets-resultater ved uge 24

Behandlings-sammenligninger med Bevespi Aerosphere	Behandlingsforskel (95 % konfidensintervaller, p-værdi)				
	Trough-FEV ₁ (ml) ^a	Peak FEV ₁ (ml)	SAC-TDI/TDI fokal score ^b	SGRQ total score	Daglig Ventoline anfaldsmedicin (inhalationer/dag) ^c
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N=526) versus 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) versus 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) versus formoterolfumarat (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) versus 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) versus 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) versus formoterolfumarat (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) versus 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) versus 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=511) versus formoterolfumarat (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 Antal i Intent to treat-population

^a Primært endemål i alle studier

^b PINNACLE 1 og PINNACLE 2 anvendte SAC-TDI. PINNACLE 4 anvendte TDI. SAC-TDI var primært endepunkt i PINNACLE 1 og PINNACLE 2 alene.

^c Fra populationen, der anvendte Ventoline anfaldsmedicin i PINNACLE 4

[#] En hierarkisk statistisk testprocedure blev anvendt i dette studie, og sammenligningen var under en sammenligning, der ikke opnåede statistisk signifikans. Derfor kan statistisk signifikans for denne sammenligning ikke udledes.

KOL-eksacerbationer

De individuelle studier var ikke specifikt designet til at evaluere effekten af behandlinger af KOL-eksacerbationer, og patienter blev ekskluderet fra studierne, hvis der opstod en alvorlig eksacerbation eller flere end 2 moderate eksacerbationer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Bevespi Aerosphere i alle undergrupper af den pædiatriske population med KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter inhalation af glycopyrronium og formoterol-kombinationen svarede farmakokinetikken for hver komponent til det observerede, når hvert aktivt indholdsstof blev administreret separat. Til farmakokinetiske formål kan hver komponent derfor betragtes separat.

Effekt med en spacerenhed

Brugen af Bevespi Aerosphere med Aerochamber Plus Flow-Vu spacerenhed til KOL-patienter øgede den totale systemiske eksponering af glycopyrronium (målt ved AUC_{0-12}) med 16 %, mens eksponeringen for formoterol var uændret.

Absorption

Efter en inhalation af Bevespi Aerosphere hos forsøgspersoner med KOL, forekom glycopyrronium C_{max} efter cirka 5 minutter og formoterol C_{max} forekom inden for 20-60 minutter. Steady state blev opnået indenfor 2-3 dage med gentagen dosering af Bevespi Aerosphere, og eksponeringsgraden er ca. 2,3 gange og 1,5 gange højere end efter første dosis for henholdsvis glycopyrronium og formoterol.

Et lungedeponeringsstudie af Bevespi Aerosphere udført i raske frivillige viste, at 38 % af den nominelle dosis i gennemsnit deponeres i lungerne. Både central og perifer deponering blev set.

Fordeling

Glycopyrronium

Via populationsfarmakokinetiske analyser er det estimerede glycopyrronium V_c/F (centralkammervolumen) og V_p1/F (periferkammervolumen) henholdsvis 741 l og 2 990 l. Over koncentrationsområdet 2-500 nmol/l varierede plasmaproteinbindingen af glycopyrronium fra 43 % til 54 %.

Formoterol

Via populationsfarmakokinetiske analyser er det estimerede formoterol V_c/F (centralkammervolumen) og V_p1/F (periferkammervolumen) henholdsvis 1 030 l og 647 l. Over koncentrationsområdet 10-500 nmol/l varierede plasmaproteinbindingen af formoterol fra 46 % til 58 %.

Biotransformation

Glycopyrronium

Baseret på litteratur og et *in vitro* humant hepatocyt-studie spiller metabolismen en mindre rolle i den samlede eliminering af glycopyrronium. CYP2D6 viste sig at være det overvejende enzym, der er involveret i metabolismen af glycopyrronium.

In vitro-studier viser, at glycopyrronium ikke hæmmer nogen undergrupper af cytokrom P450, og at der ikke er induktion af CYP1A2, 2B6 eller 3A4.

Formoterol

Den primære metabolisme af formoterol er ved direkte glukuronidering og ved O-demethylering efterfulgt af konjugering til inaktive metabolitter. Sekundære metaboliske veje omfatter deformylering og sulfatkonjugering. CYP2D6 og CYP2C er blevet identificeret som primært ansvarlige for O-demethylering.

In vitro-studier viser, at formoterol ikke hæmmer CYP450-enzymene ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Efter intravenøs administration med en dosis 0,2 mg radioaktivt mærket glycopyrronium blev 85 % af dosis påvist i urinen 48 timer efter dosis, og noget af radioaktiviteten blev også påvist i galden. Den terminale eliminationshalveringstid af glycopyrronium efter oral inhalation var 15 timer, afledt via populationsfarmakokinetisk analyse.

Udskillelsen af formoterol blev undersøgt hos seks raske forsøgspersoner efter samtidig administration af radioaktivt mærket formoterol oralt og intravenøst. I det studie blev 62 % af den radioaktivt

mærkede formoterol udskilt i urinen, mens 24 % blev udskilt i fæces. Den terminale eliminationshalveringstid af formoterol efter oral inhalation var 13 timer, afledt via populationsfarmakokinetisk analyse.

Linearitet/non-linearitet

Lineær farmakokinetik blev observeret for glycopyrronium (dosisinterval: 14,4 til 115,2 mikrog) og formoterol (dosisinterval: 2,4 til 19,2 mikrog) efter oral inhalation.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på tilgængelige data er dosisjustering af Bevespi Aerosphere til ældre patienter ikke nødvendig.

Nyreinsufficiens

Studier, der vurderer effekten af nyreinsufficiens på farmakokinetikken af glycopyrronium og formoterol, er ikke udført. Effekten af nyreinsufficiens på eksponeringen af glycopyrronium og formoterol i op til 12 uger, er blevet evalueret i en populationsfarmakokinetisk analyse. Den estimerede glomerulære filtreringshastighed (eGFR) varierede fra 30-196 ml/min, hvilket repræsenterer et interval fra moderat til ingen nyreinsufficiens. Den systemiske eksponering (AUC_{0-12}) hos patienter med KOL med moderat til svær nyreinsufficiens (eGFR på 30-45 ml/min) er cirka 30 % højere for glycopyrronium sammenlignet med personer med KOL med normal nyrefunktion (eGFR på >90 ml/min). Personer med KOL med både lav kropsvægt og moderat til svær nyreinsufficiens kan have en omtrentlig fordobling af systemisk eksponering for glycopyrronium. Nyrefunktionen viste sig ikke at påvirke eksponeringen for formoterol.

Leverinsufficiens

Der er ikke udført farmakokinetiske studier af Bevespi Aerosphere hos patienter med leverinsufficiens, men fordi formoterol primært udskilles via hepatisk metabolisme, kan en øget eksponering forventes hos patienter med svær leverinsufficiens. Glycopyrronium udskilles primært fra det systemiske kredsløb ved nyrene, og leverinsufficiens forventes derfor ikke at føre til skadelig systemisk eksponering.

Andre særlige populationer

En populationsfarmakokinetisk analyse af glycopyrronium blev udført baseret på data indsamlet fra i alt 311 forsøgspersoner med KOL. Farmakokinetikken for glycopyrronium blev bedst beskrevet ved en to-kammerdispositionsmodel med 1. ordens absorption og lineær elimination. Den typiske clearance (CL/F) for glycopyrronium var 124 l/time.

En populationsfarmakokinetisk analyse af formoterol blev udført baseret på data indsamlet fra i alt 437 forsøgspersoner med KOL. Farmakokinetikken for formoterol blev bedst beskrevet ved en to-kammerdispositionsmodel med en 1. ordens konstant absorptionsrate og lineær elimination. Den typiske clearance (CL/F) for formoterol var 99 l/time.

Dosisjusteringer er ikke nødvendige baseret på indvirkningen af alder, køn og vægt ud fra de farmakokinetiske parametre for glycopyrronium og formoterol.

Der var ingen store forskelle i total systemisk eksponering (AUC) for de to forbindelser mellem japanske og vestlige forsøgspersoner. Utilstrækkelige farmakokinetiske data er tilgængelige til sammenligning af eksponeringen for andre etniske grupper eller racer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Den toksicitet, der blev observeret i forsøg med kombination af glycopyrronium og formoterol hos hunde, var forbundet med de farmakologiske virkninger af formoterol, herunder virkninger hovedsageligt på det kardiovaskulære system, bestående af hyperæmi, takykardi, arytmier og myokardielæsioner. Disse er kendte farmakologiske manifestationer set efter administration af høje β -adrenoceptoragonister. Der sås ingen signifikante virkninger, der skyldtes glycopyrronium.

Dyrereproduktionsstudier af formoterol har vist en lidt reduceret frugtbarhed hos hanrotter ved høj systemisk eksponering og implantationstab, samt nedsat tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt ved væsentligt højere systemiske eksponeringer end dem, der blev opnået under klinisk brug. Disse dyreforsøgsmæssige resultater har dog ringe relevans for mennesker. En lille stigning i forekomsten af uterine leiomyomer er set hos rotter og mus behandlet med formoterol. En virkning, der anses for at være en klasseeffekt hos gnavere efter langtidseksponering for høje doser β_2 -adrenoreceptoragonister.

Dyrereproduktionsstudier af glycopyrronium har vist reduceret rotte- og kaninfostervægt og lav stigning i kropsvægt hos rotteafkom før afvænning blev observeret ved betydeligt højere systemisk eksponering end det, som blev opnået ved klinisk anvendelse. Der blev ikke fundet tegn på karcinogenicitet i 2-årige studier med rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Norfluran
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
Calciumchlorid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.
Anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50° C.
Undgå at perforere trykbeholderen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inhalatoren er en dosisinhalator under tryk, bestående af en aluminiumstrykbeholder med en vedhæftet dosisindikator, forsynet med et hvidt plasthylster og et mundstykke med en orange støvhætte. Hver inhalator er pakket individuelt i en folielamineret pose med en pose tørremiddel, og pakket i en karton.

Pakningsstørrelser:

Pakning med 1 inhalator med 120 pust.
Multipakning indeholdende 360 (3 inhalatorer a 120) pust.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Trykbeholderen må ikke brydes, perforeres eller brændes, selv om den tilsyneladende er tom.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. december 2018
Dato for seneste fornyelse: 15. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – ENKEL INHALATOR****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkelt pust indeholder glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.

Indeholder flourholdige drivhusgasser.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, suspension
120 pust (1 inhalator)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes grundigt før brug.
Til inhalation
Åbn her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50° C.
Undgå at perforere trykbeholderen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1339/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

bevespi aerosphere

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON, MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkelt pust indeholder glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.

Indeholder flourholdige drivhusgasser.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, suspension

Multipakning: 360 (3 pakninger a 120) pust

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes grundigt før brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50° C.
Undgå at perforere trykbeholderen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1339/002 360 pust (3 pakninger a 120 pust)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

bevespi aerosphere

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMKARTON AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkelt pust indeholder glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.

Indeholder flourholdige drivhusgasser.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, suspension

120 pust (1 inhalator). Del af multipakning – må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes grundigt før brug.

Til inhalation

Åbn her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.
Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50° C.
Undgå at perforere trykbeholderen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1339/002 360 pust (3 inhalatorer med 120 pust hver)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bevespi aerosphere

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**FOLIEPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension
glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes grundigt før brug.

Tørremidlet må ikke sluges.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INHALATORETIKET (PLASTHYLSTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrog/5 mikrog inhalationsspray
glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat
Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO****4. BATCHNUMMER****5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

120 pust

6. ANDET

AstraZeneca

Dato for åbning af pose: _____

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INHALATORETIKET (TRYKBEHOLDER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrog/5 mikrog inhalationsspray
glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat
Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

120 pust

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bevespi Aerosphere
 3. Sådan skal du bruge Bevespi Aerosphere
 4. Bivirkninger
 5. Opbevaring
 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
- Brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Bevespi Aerosphere indeholder to virksomme stoffer kaldet glycopyrronium og formoterolfumaratdihydrat. Disse tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes langtidsvirkende bronkodilatorer.

Bevespi Aerosphere bruges til at lette vejtrækningen hos voksne, der har en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). KOL er en langvarig sygdom i luftvejene i lungerne, som ofte skyldes rygning. Ved KOL strammes musklerne omkring luftvejene, hvilket gør vejtrækningen vanskelig.

Dette lægemiddel forhindrer, at musklerne omkring luftvejene spændes, hvilket gør det nemmere for luften at komme ind og ud af lungerne.

Bevespi Aerosphere bringer de virksomme stoffer direkte til luftvejene i lungerne, mens du trækker vejret ind. Det vil hjælpe til at nedsætte påvirkningen fra KOL i din hverdag.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bevespi Aerosphere

Brug ikke Bevespi Aerosphere hvis

- du er allergisk over for glycopyrronium, formoterolfumaratdihydrat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6). Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Bevespi Aerosphere.

Advarsler og forsigtighedsregler

Bevespi Aerosphere bruges regelmæssigt som langtidsbehandling af KOL. Brug ikke dette lægemiddel til at behandle et pludseligt anfald af vejtrækningsbesvær eller hvæsen.

Akutte vejrtrækningsproblemer

Hvis du får trykken for brystet, hoste, hivende vejrtrækning eller åndenød umiddelbart efter brug af Bevespi Aerosphere:

Stop med at bruge dette lægemiddel og søg straks lægehjælp, da det kan være en alvorlig tilstand, som kaldes paradoks bronkospasme.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Bevespi Aerosphere, hvis

- du har astma. Brug ikke dette lægemiddel mod astma
- du har hjerteproblemer
- du har sukkersyge
- du har lav koncentration af kalium i blodet
- du har problemer med skjoldbruskkirtlen (kaldet tyrotoksikose)
- du har en øjenlidelse, som kaldes snærvinklet glaukom (kaldes også lukketvinklet grøn stær)
- du har prostataproblemer eller vandladningsbesvær
- du har nyre- eller leverlidelser

Fortæl altid din læge om andre helbredsmæssige problemer.

Børn og unge

Bevespi Aerosphere må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Bevespi Aerosphere

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af dette lægemiddel eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Dette omfatter:

- lægemidler, der virker på samme måde som Bevespi Aerosphere, såsom lægemidler indeholdende lignende virksomme stoffer, såsom tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium, salmeterol, vilanterol, olodaterol eller indacaterol. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl. Det frarådes at bruge Bevespi Aerosphere sammen med disse lægemidler;
- lægemidler, der nedsætter mængden af kalium i dit blod. Dette omfatter:
 - kortikosteroider, som du tager gennem munden (såsom prednisolon)
 - vanddrivende lægemidler (såsom furosemid eller hydrochlorthiazid), der bruges mod forhøjet blodtryk
 - nogle typer lægemidler, der bruges til at behandle åndedrætsproblemer, kaldet metylxantiner (såsom teofyllin);
- lægemidler, der kaldes betablokkere, som kan bruges til behandling af forhøjet blodtryk eller andre hjerteproblemer (såsom atenolol eller propranolol) eller til behandling af grøn stær (såsom timolol);
- lægemidler, som kan forlænge "QT-intervallet" (en forandring i hjertets elektriske impulser). Dette omfatter lægemidler til behandling af:
 - depression (såsom monoaminooxidasehæmmere eller tricykliske antidepressive lægemidler)
 - bakterieinfektioner (såsom erythromycin, clarithromycin, telithromycin)
 - allergiske reaktioner (antihistaminer).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du bruger Bevespi Aerosphere.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger Bevespi Aerosphere.

Brug ikke Bevespi Aerosphere, hvis du er gravid, medmindre din læge har fortalt dig, at du kan bruge den.

Brug ikke Bevespi Aerosphere, hvis du ammer, medmindre din læge har fortalt dig, at du kan bruge den. Hvis du ammer, skal du tale med din læge, inden du bruger Bevespi Aerosphere.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at dette lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og anvende maskiner. Men der kan opstå svimmelhed og kvalme, som er almindelige bivirkninger. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Bevespi Aerosphere

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der bruges

Den anbefalede dosis er to pust to gange dagligt.

Det er vigtigt at bruge Bevespi Aerosphere hver dag, selvom du ikke har nogen KOL-symptomer på det tidspunkt.

Hvordan skal det bruges

Bevespi Aerosphere er beregnet til inhalation.

Læs brugsanvisningen i slutningen af denne indlægsseddel. Hvis du ikke er sikker på, hvordan du bruger Bevespi Aerosphere, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

Brug af Bevespi Aerosphere med en spacerenhed

Hvis du har svært ved at trække vejret ind og trykke på inhalatoren samtidig, kan du tale med din læge eller apotekspersonalet, da du muligvis kan bruge en spacerenhed med din inhalator.

Hvis du har brugt for meget Bevespi Aerosphere

Hvis du har brugt mere Bevespi Aerosphere end du skal, skal du straks tale med lægen eller apotekspersonalet. Du kan måske have behov for lægehjælp. Du kan mærke, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, du kan føle dig usikker, have synsforstyrrelser, tør mund eller hovedpine og kvalme.

Hvis du har glemt at bruge Bevespi Aerosphere

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag din dosis så snart du husker det, men hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag ikke mere end to pust to gange dagligt.

Hvis du holder op med at bruge Bevespi Aerosphere

Dette lægemiddel er beregnet til langtidsbrug. Det vil kun virke, så længe du bruger det.

Stop ikke, medmindre din læge fortæller dig, at du skal, også selvom du føler dig bedre tilpas, da dine symptomer kan blive værre. Hvis du vil stoppe behandlingen, skal du først tale med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop straks med at bruge Bevespi Aerosphere og søg omgående lægehjælp, hvis du bemærker nogle af følgende symptomer:

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- hævelse i dit ansigt, især omkring munden (hævelse af tunge eller hals kan gøre det svært at synke)
- udslæt eller nældefeber sammen med vejrtrækningsbesvær
- en pludselig mathedsfornemmelse

Disse symptomer kan være tegn på en allergisk reaktion, som kan blive alvorlig.

Andre mulige bivirkninger

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- mundtørhed
- kvalme
- smertefuld og hyppig vandladning (kan være tegn på urinvejsinfektion)
- muskelkramper
- brystmerter
- angst
- svimmelhed

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- rysten eller skælven
- højt blodsukkerniveau
- uro
- rastløshed
- søvnbesvær
- hurtig eller uregelmæssig puls
- vandladningsbesvær (urinretention)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, posen og trykbeholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Inhalatoren kan bruges i op til 3 måneder efter første åbning af posen. Skriv den dato, hvor posen åbnes på inhalatorens etiket, hvor der er gjort plads.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Advarsel: Undgå at bryde, punktere eller brænde trykbeholderen, selv når den tilsyneladende er tom. Må ikke udsættes for temperaturer over 50° C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bevespi Aerosphere indeholder:

- Aktive stoffer: glycopyrronium og formoterolfumaratdihydrat

Hvert enkelt pust giver en dosis på 9 mikrogram glycopyrroniumbromid (svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium) og 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afmålt dosis (dvs. den dosis, der forlader ventilen) på 10,4 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 8,3 mikrogram glycopyrronium og 5,8 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

- Øvrige indholdsstoffer: norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.

Dette lægemiddel indeholder fluorholdige drivhusgasser. Hver inhalator indeholder 10,6 g norfluran (HFC-134a) svarende til 0,015 ton CO₂-ækvivalenter (globalt opvarmingspotentiale GWP = 1.430)

Udseende og pakningsstørrelser

Bevespi Aerosphere er en inhalationsspray, suspension.

Bevespi Aerosphere leveres som en trykbeholder med en dosisindikator, forsynet med et hvidt plasthylster og et mundstykke (se figur 1 i brugsvejledningen i slutningen af denne indlægsseddel). Mundstykket er dækket af en orange beskyttelseshætte. Bevespi Aerosphere leveres i en foliepose, der indeholder en tørrepakning (tørremiddel), og er pakket i en karton.

De aktive ingredienser er indeholdt i en suspension under tryk i trykbeholderen.

Bevespi Aerosphere er tilgængelig i pakninger indeholdende 1 inhalator med 120 pust og i multipakninger bestående af 3 inhalatorer, hver indeholdende 120 pust.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Brugsvejledning

Bevespi Aerosphere 7,2 mikrogram/5 mikrogram inhalationsspray, suspension glycopyrronium/formoterolfumaratdihydrat

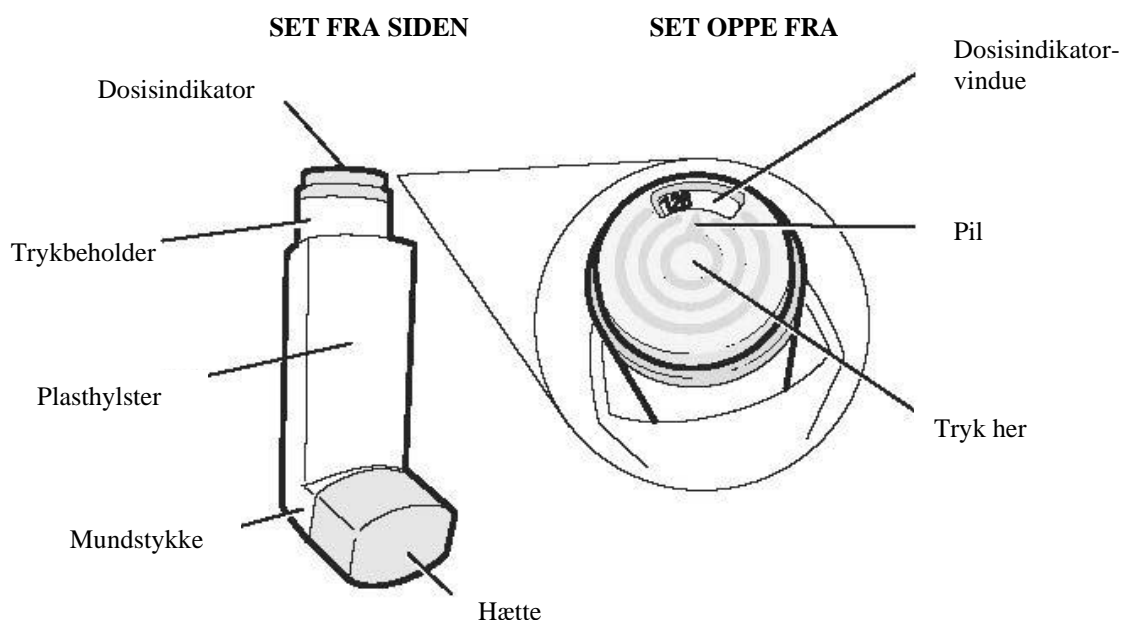
Læs denne brugsvejledning og indlægssedlen, inden du begynder at bruge Bevespi Aerosphere, og hver gang du får en ny inhalator. Der kan være nye oplysninger. Anvisningen skal bruges sammen med en samtale med din læge angående din sygdom og behandling.

Vigtig information:

- **Kun til inhalation**
- Brug Bevespi Aerosphere nøjagtigt som lægen har fortalt dig.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet hvis du har nogle spørgsmål om brugen af din inhalator.

Delene i Bevespi Aerosphere inhalator (se figur 1):

- Bevespi Aerosphere leveres som en trykbeholder med en dosisindikator, der passer ind i et plasthylster.
 - **Brug ikke** Bevespi Aerosphere plasthylsteret med noget andet lægemiddel.
 - **Brug ikke** Bevespi Aerosphere trykbeholderen med et plasthylster fra nogen anden inhalator.



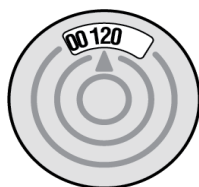
Figur 1

- Bevespi Aerosphere leveres med en dosisindikator øverst på trykbeholderen (se figur 1). Dosisindikatorvinduet viser hvor mange doser lægemiddel, du har tilbage. En dosis lægemiddel frigives hver gang, du trykker midt på dosisindikatoren.

Før du bruger Bevespi Aerosphere for første gang

Før du bruger Bevespi Aerosphere for første gang, skal du sørge for, at pilen på dosisindikatoren peger til højre for "120" indåndingsmærket i dosisindikatorvinduet (se figur 1).

- Pilen peger på 120 efter 10 doser er frigivet fra Bevespi Aerosphere. Det betyder, at der er 120 doser tilbage i trykbeholderen (se figur 2a).
- Pilen peger mellem 100 og 120, når du har brugt 10 doser mere. Det betyder, at der er 110 doser tilbage i trykbeholderen (se figur 2b).
- Pilen peger på 100, når du har taget yderligere 10 doser. Det betyder, at der er 100 doser tilbage i trykbeholderen (se figur 2c).



Figur 2a
120 doser

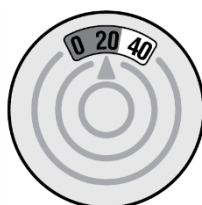


Figur 2b
110 doser



Figur 2c
100 doser

- Dosisindikatoren i dosisindikatorvinduet vil bevæge sig for hver 10. dosis. Tallet i dosisindikatorvinduet vil ændre sig efter hver 20. dosis.

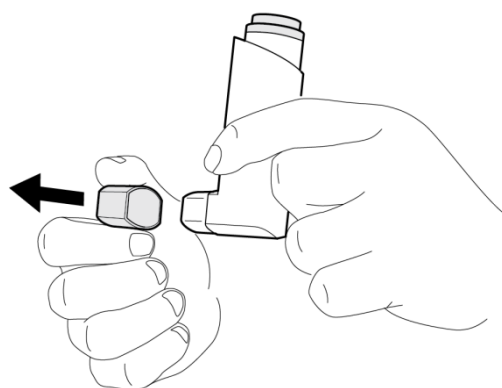


Figur 2d

- Farven i dosisindikatorvinduet ændres til rød, som vist med det mørktfarvede område, når der kun er 20 doser lægemiddel tilbage i din inhalator (se figur 2d).
- Når pilen når "0" skal du stoppe med at bruge inhalatoren. Din inhalator føles måske ikke tom, og det kan virke som om, den stadig fungerer. Men du vil ikke få den rette mængde lægemiddel, hvis du fortsætter med at bruge den.

Forberedelse af Bevespi Aerosphere inhalator til brug :

- Din Bevespi Aerosphere inhalator leveres i en foliepose, der indeholder en tørrepakke (tørremiddel).
 - Tag Bevespi Aerosphere inhalatoren ud af folieposen.
 - Smid posen og tørrepakken ud. Brug ikke inhalatoren, hvis tørremidlet er lækket ud af pakken.

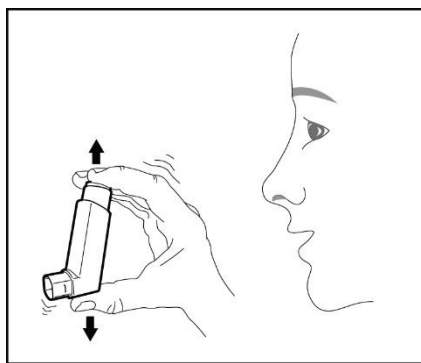


Figur 3

Klargør din Bevespi Aerosphere inhalator:

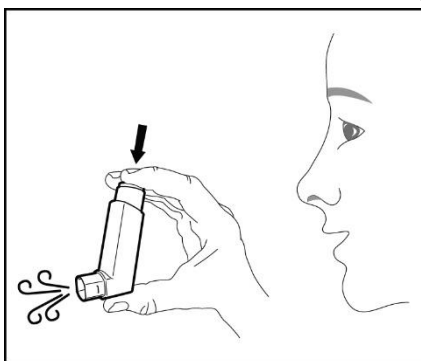
Inden du bruger Bevespi Aerosphere for første gang skal du klargøre inhalatoren.

- Fjern hættens fra mundstykket (se figur 3). Kontroller indersiden af mundstykket, før du bruger inhalatoren for at sikre, at der er fri passage.
- Hold inhalatoren lodret, væk fra ansigtet, og omryst den omhyggeligt (se figur 4).



Figur 4

- Tryk hårdt ned på midten af dosisindikatoren, indtil trykbeholderen stopper med at bevæge sig i plasthylsteret. Dette vil frigøre en dosis lægemiddel fra mundstykket (se figur 5). Du kan høre et blødt klik fra dosisindikatoren, når den tæller ned under brug.

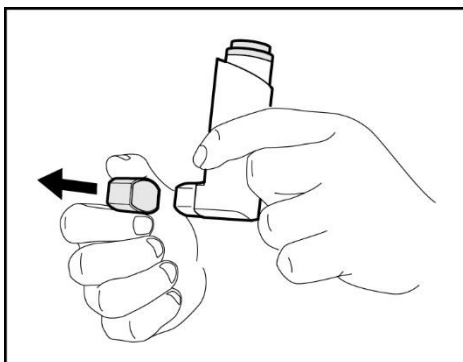


Figur 5

- **Gentag klargøringen 3 gange mere (se figur 4 og figur 5).** Omryst inhalatoren omhyggeligt før hvert klargøringspust.
- Efter 4 gange klargøring bør dosisindikatoren pege direkte på ”120”, og din inhalator er nu klar til brug.

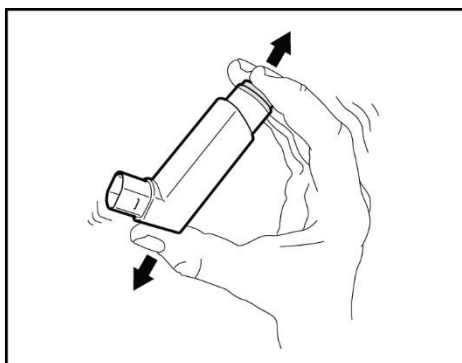
Sådan bruger du Bevespi Aerosphere inhalator:

Trin 1: Fjern hættten fra mundstykket (se figur 6).



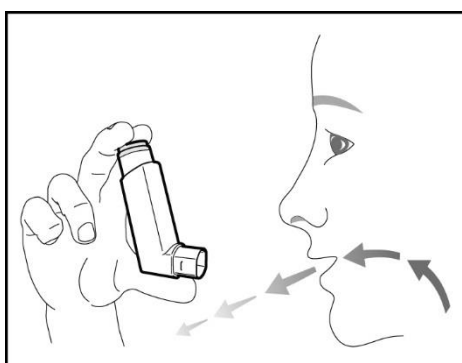
Figur 6

Trin 2: Omryst inhalatoren omhyggeligt før hver brug (se figur 7).



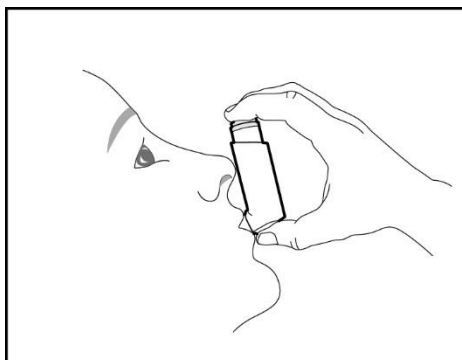
Figur 7

Trin 3: Hold inhalatoren med mundstykket pegende mod dig og ånd ud gennem munden, så meget som du kan (se figur 8).



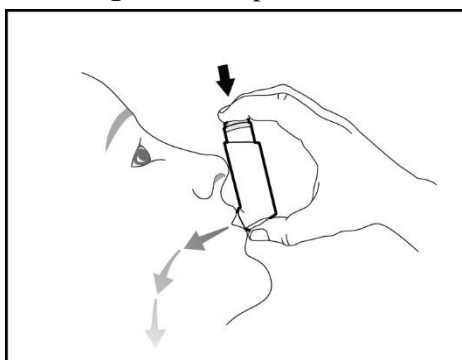
Figur 8

Trin 4: Luk dine læber rundt om mundstykket og vip hovedet tilbage og hold tungen under mundstykket (se figur 9).



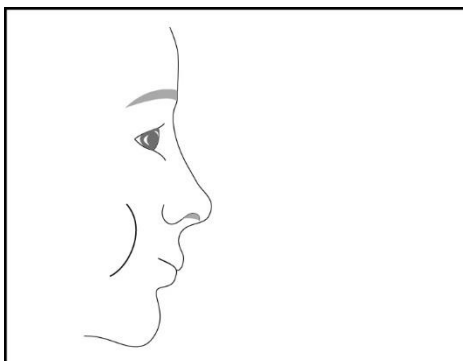
Figur 9

Trin 5: Mens du trækker vejret dybt og langsomt ind, skal du trykke ned på midten af dosisindikatoren, indtil trykbeholderen holder op med at bevæge sig i plasthylsteret, og der er frigivet et pust lægemiddel (se figur 10). Stop derefter med at trykke på dosisindikatoren.



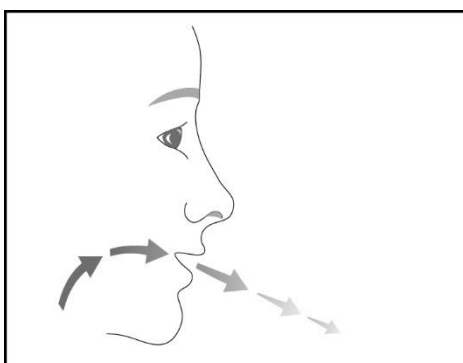
Figur 10

Trin 6: Når du er færdig med at trække vejret ind, skal du fjerne mundstykket fra munden. Hold vejret så længe du kan, uden det bliver ubehageligt, op til 10 sekunder (se figur 11).



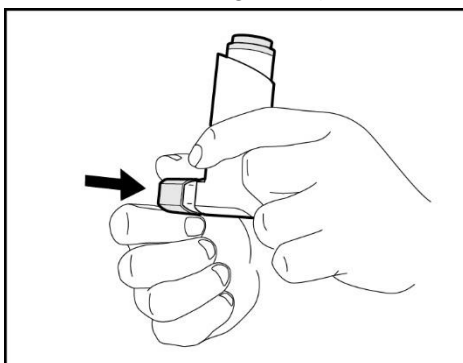
Figur 11

Trin 7: Ånd forsigtigt ud (se figur 12). Gentag trin 2 til 7 for at tage dit andet Bevespi Aerosphere pust.



Figur 12

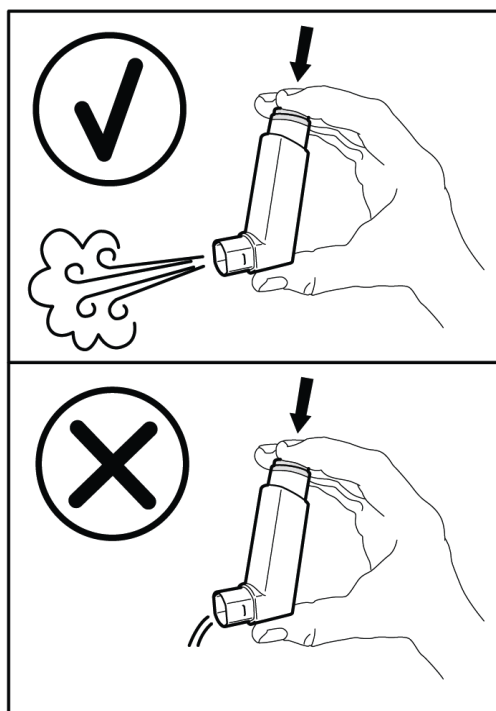
Trin 8: Sæt hættan på mundstykket straks efter brug (se figur 13).



Figur 13

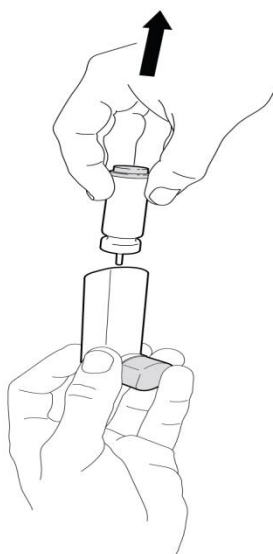
Sådan rengøres din Bevespi Aerosphere inhalator:

Rengør inhalatoren én gang hver uge i de første 3 uger. Det er meget vigtigt at holde din inhalator ren, så lægemidlet ikke samler sig og blokerer sprayen gennem mundstykket (se figur 14).



Figur 14

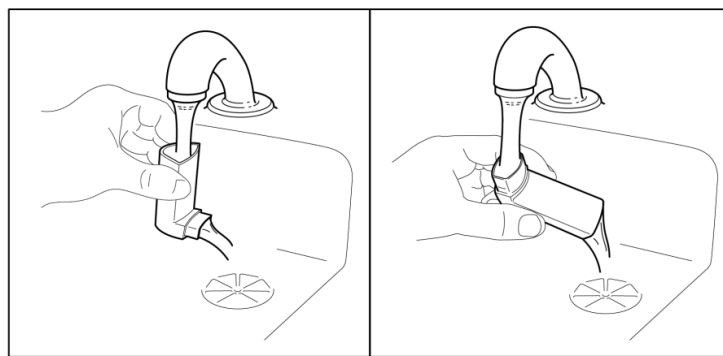
Trin 1: Tag trykbeholderen ud af plasthylsteret (se figur 15). **Rengør ikke** trykbeholderen, og lad den **ikke** blive våd.



Figur 15

Trin 2: Tag hættten af mundstykket

Trin 3: Hold plasthylsteret under vandhanen og lad varmt vand løbe igennem det i cirka 30 sekunder. Vend plasthylsteret på hovedet og skyl det igen igennem mundstykket i cirka 30 sekunder (se figur 16).

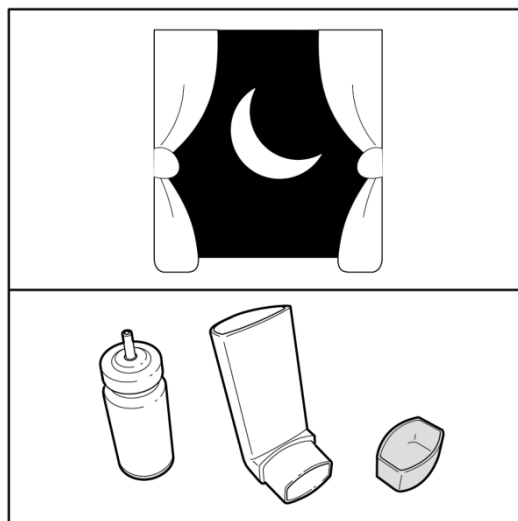


Figur 16

Trin 4: Ryst så meget vand som muligt af plasthylsteret.

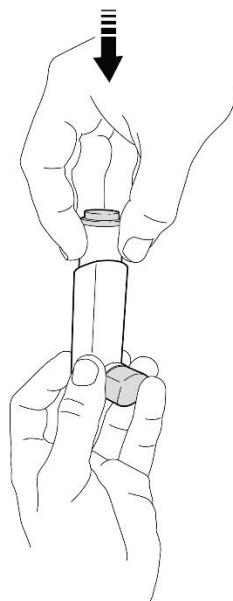
Trin 5: Se ind i plasthylsteret og mundstykket for at sikre, at eventuelle lægemiddelrester er blevet vasket helt væk. Hvis der er lægemiddelrester tilbage, gentag trin 3 til 5 i dette afsnit.

Trin 6: Lad plasthylsteret lufttørre natten over (se figur 17). Sæt ikke trykbeholderen tilbage i plasthylsteret, hvis det stadigvæk er fugtigt.



Figur 17

Trin 7: Når plasthylsteret er tørt, tryk forsigtigt trykbeholderen ned i plasthylsteret (se figur 18). Tryk ikke hårdt på trykbeholderen. Dette kan medføre, at et pust lægemiddel frigives.



Figur 18

Trin 8: Klargør din **Bevespi Aerosphere**-inhalator igen efter hver rengøring. For at klargøre inhalatoren igen skal du omryste inhalatoren grundigt og trykke ned på midten af dosisindikatoren to gange for at frigive i alt 2 pust ud i luften væk fra dit ansigt. Din inhalator er nu klar til brug.

Hvis du ikke bruger din Bevespi Aerosphere i mere end 7 dage, eller hvis den udsættes for lave temperaturer eller tabes:

Hvis du ikke bruger din Bevespi Aerosphere i mere end 7 dage, eller hvis inhalatoren har været udsat for lave temperaturer eller er blevet tabt, skal du atter klargøre den før brug.

For at klargøre inhalatoren igen skal du omryste inhalatoren grundigt og trykke ned på midten af dosisindikatoren to gange for at frigive i alt 2 pust ud i luften væk fra dit ansigt. Din inhalator er nu klar til brug.