

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bevespi Aerosphere 7.2 microgrammi/5 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni singola erogazione (dose rilasciata, la dose che esce dal boccaglio) contiene 9 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 7.2 microgrammi di glicopirronio, e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Questo è equivalente a una dose preimpostata (cioè la dose in uscita dalla valvola) di 10.4 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 8.3 microgrammi di glicopirronio, e 5.8 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione pressurizzata per inalazione (inalazione pressurizzata)

Sospensione bianca.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Bevespi Aerosphere è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento per attenuare i sintomi di pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno (due inalazioni al mattino e due inalazioni alla sera).

I pazienti devono essere avvisati di non effettuare più di due inalazioni due volte al giorno.

Se si salta una dose, bisogna prenderla il prima possibile e la dose successiva deve essere presa all'orario abituale. Non si deve prendere una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Bevespi Aerosphere può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'uso in pazienti con compromissione renale severa o nefropatia in stadio terminale con necessità di dialisi deve essere considerato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Compromissione epatica*

Bevespi Aerosphere può essere utilizzato, alla dose raccomandata, in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non esistono dati specifici sull'uso di Bevespi Aerosphere in pazienti con compromissione epatica severa e il medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Bevespi Aerosphere nei bambini e negli adolescenti (età inferiore a 18 anni) per il trattamento della BPCO.

### Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

### *Istruzioni per l'uso*

Al momento dell'erogazione di Bevespi Aerosphere, un volume di sospensione è erogato ad alta velocità dal contenitore pressurizzato. Quando il paziente inala attraverso il boccaglio e aziona contemporaneamente l'inalatore, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.

Nota: i pazienti devono essere istruiti sulla tecnica inalatoria corretta. È importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo allegato ad ogni inalatore.
- Non usare l'inalatore se l'agente essiccante, contenuto nell'involucro, è fuoriuscito dalla confezione.
- Caricare l'inalatore agitandolo ed effettuando un'erogazione in aria quattro volte prima di usarlo per la prima volta e due volte quando non è stato utilizzato da più di sette giorni, è stato esposto a basse temperature o è caduto.

Per ottenere una deposizione adeguata dei principi attivi nei polmoni, l'erogazione deve essere coordinata con l'inalazione.

I pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione con l'inspirazione possono usare Bevespi Aerosphere con un distanziatore che garantisce la somministrazione corretta del prodotto. È stata dimostrata la compatibilità con il dispositivo distanziatore AeroChamber Plus Flow-Vu (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Non destinato all'uso in episodi acuti

Bevespi Aerosphere non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo, cioè come terapia di emergenza.

### Asma

Bevespi Aerosphere non deve essere impiegato per il trattamento dell'asma.

### Broncospasmo paradossale

Come con altre terapie inalatorie, la somministrazione di questo medicinale può causare broncospasmo paradossale, che può essere pericoloso per la vita. In caso di insorgenza di broncospasmo

paradosso, il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto e si devono prendere in considerazione altre terapie.

### Effetti cardiovascolari

Effetti cardiovascolari, fra cui aritmie cardiache (ad esempio fibrillazione atriale e tachicardia), possono essere osservati in seguito alla somministrazione di antagonisti dei recettori muscarinici e simpaticomimetici, inclusi glicopirronio o formoterolo. I pazienti affetti da malattia cardiovascolare clinicamente significativa non controllata sono stati esclusi dagli studi clinici. Bevespi Aerosphere deve essere impiegato con cautela nei soggetti affetti da disturbi cardiovascolari severi, fra cui cardiopatia ischemica, tachiaritmie o insufficienza cardiaca severa.

È necessario prestare attenzione anche nel trattamento dei pazienti affetti da tireotossicosi oppure prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).

### Ipokaliemia

La terapia con agonisti  $\beta_2$ -adrenergici può indurre la comparsa di ipokaliemia significativa, che può aumentare la predisposizione a sviluppare aritmie cardiache. La diminuzione dei livelli sierici di potassio è solitamente temporanea e non richiede alcuna integrazione. Nei pazienti affetti da BPCO grave, l'ipokaliemia può essere aggravata da ipossia e da un trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.5).

### Iperglicemia

L'inalazione di alte dosi di agonisti  $\beta_2$ -adrenergici può causare aumenti dei livelli plasmatici di glucosio.

### Effetto anticolinergico

In considerazione della sua attività anticolinergica, Bevespi Aerosphere deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da iperplasia prostatica sintomatica, ritenzione urinaria o glaucoma ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con compromissione renale severa

Dato che il glicopirronio viene eliminato principalmente per via renale, i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $<30$  mL/min), compresi quelli con nefropatia in stadio terminale che richiede la dialisi, devono essere trattati con Bevespi Aerosphere soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti con compromissione epatica severa

Nei pazienti con compromissione epatica severa, Bevespi Aerosphere deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati al fine di rilevare l'insorgenza di potenziali reazioni avverse.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con Bevespi Aerosphere; tuttavia, il potenziale per l'insorgenza di interazioni metaboliche è ritenuto basso in base a studi *in vitro* (vedere paragrafo 5.2).

Poiché il glicopirronio viene eliminato principalmente per via renale, sono possibili interazioni con medicinali che hanno effetti sui meccanismi di escrezione renale. *In vitro* glicopirronio è un substrato per i trasportatori renali OCT2 e MATE1/2K. L'effetto di cimetidina, utilizzata come inibitore sonda

di OCT2 e MATE1, sulla disposizione di glicopirronio inalato ha evidenziato un aumento limitato dell'esposizione sistemica totale (AUC<sub>0-t</sub>) pari al 22% e una lieve riduzione della clearance renale pari al 23%, a seguito della cosomministrazione di cimetidina.

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Altri antimuscarinici e simpaticomimetici*

La somministrazione di Bevespi Aerosphere in concomitanza con altri medicinali contenenti anticolinergici e/o agonisti  $\beta_2$ -adrenergici a lunga durata d'azione non è stata studiata e pertanto non è raccomandata dato che potrebbe potenziare le reazioni avverse note di antagonisti muscarinici o agonisti  $\beta_2$ -adrenergici inalati (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Sebbene non siano stati realizzati studi formali *in vivo* sulle interazioni con Bevespi Aerosphere, le sperimentazioni non indicano alcuna evidenza clinica di interazioni quando Bevespi Aerosphere è impiegato in concomitanza con altri medicinali per il trattamento della BPCO, fra cui broncodilatatori  $\beta_2$ -adrenergici a breve durata d'azione, metilxantine, steroidi per via orale e inalatoria.

#### *Ipokaliemia indotta da farmaci*

Il trattamento concomitante con derivati di metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare un possibile effetto ipokaliemico di agonisti  $\beta_2$ -adrenergici, si raccomanda quindi particolare cautela nell'uso concomitante di questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

#### *Bloccanti $\beta$ -adrenergici*

I bloccanti  $\beta$ -adrenergici (compresi i colliri) possono indebolire o inibire l'effetto di agonisti  $\beta_2$ -adrenergici, come il formoterolo. Bisogna evitare di impiegare in concomitanza bloccanti  $\beta$ -adrenergici non selettivi o selettivi, a meno che esistano motivi impellenti per usarli. Se sono richiesti bloccanti  $\beta$ -adrenergici (compresi i colliri), è preferibile impiegare bloccanti  $\beta$ -adrenergici cardioselettivi, benché anch'essi debbano essere somministrati con cautela.

#### *Altre interazioni farmacodinamiche*

Bevespi Aerosphere deve essere somministrato con cautela nei pazienti trattati con medicinali che prolungano notoriamente l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Bevespi Aerosphere in donne in gravidanza.

Studi a dose singola, condotti nell'uomo, hanno riscontrato il passaggio di quantità molto ridotte di glicopirronio attraverso la barriera placentare. In studi condotti su animali, formoterolo e glicopirronio impiegati singolarmente, hanno causato effetti avversi sulla riproduzione a dosi molto alte/livelli molto elevati di esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Bevespi Aerosphere deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

### Allattamento

Non è noto se glicopirronio o formoterolo siano escreti nel latte materno umano. E' stata riportata l'evidenza di passaggio del glicopirronio e del formoterolo nel latte materno dei ratti.

La somministrazione di Bevespi Aerosphere nelle donne durante l'allattamento deve essere presa in considerazione soltanto se il beneficio atteso per la madre è superiore a qualsiasi possibile rischio per il bambino (vedere paragrafo 5.3).

### Fertilità

Studi condotti su ratti hanno rilevato eventi avversi nella fertilità soltanto a livelli di dosaggio superiori all'esposizione massima a formoterolo nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Il glicopirronio non causava nessun evento avverso nella fertilità dei ratti. È improbabile che Bevespi Aerosphere somministrato alla dose raccomandata influisca sulla fertilità umana.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bevespi Aerosphere non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia capogiri e nausea sono reazioni avverse comuni che devono essere considerate quando si guida o si utilizzano macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza è caratterizzato dagli effetti di classe anticolinergici e  $\beta$ 2-adrenergici correlati ai singoli componenti della combinazione. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con Bevespi Aerosphere sono cefalea (1.9%), nausea (1.4%), spasmi muscolari (1.4%) e capogiri (1.3%).

##### Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse, riportato nella tabella, è basato su quanto osservato nell'ambito di studi clinici e sull'esperienza post-approvazione acquisita con Bevespi Aerosphere, nonché sull'esperienza con i singoli componenti e relativi prodotti.

La frequenza di insorgenza delle reazioni avverse è definita secondo la convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

**Tabella 1 Reazioni avverse in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi (SOC)**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni di ipersensibilità compresa eruzione cutanea e prurito	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Iperglicemia <sup>1</sup>	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Ansia	Comune
	Agitazione Irrequietezza Insonnia	Non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea <sup>1</sup> Capogiri	Comune
	Tremore <sup>1</sup>	Non comune
<b>Patologie cardiache</b>	Tachicardia Palpitazioni Aritmie cardiache (fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Non comune

<b>Patologie gastrointestinali</b>	Bocca secca <sup>2</sup> , Nausea	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari <sup>1</sup>	Comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Ritenzione urinaria <sup>2</sup>	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore toracico	Comune

<sup>1</sup> Reazioni avverse associate a formoterolo

<sup>2</sup> Reazioni avverse associate a glicopirronio

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio di Bevespi Aerosphere può indurre segni e sintomi gravi associati all'impiego dei medicinali anticolinergici e/o  $\beta_2$ -adrenergici, fra cui i più frequenti sono offuscamento della vista, secchezza delle fauci, nausea, spasmi muscolari, tremori, cefalea, palpitazioni e ipertensione sistolica.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a terapie di supporto e, se necessario, a un monitoraggio adeguato.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per le malattie ostruttive delle vie aeree, adrenergici in combinazione con anticolinergici, codice ATC: R03AL07.

#### Meccanismo d'azione

Bevespi Aerosphere contiene due broncodilatatori: glicopirronio, un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (chiamato anche anticolinergico), e formoterolo, un agonista  $\beta_2$ -adrenergico a lunga durata d'azione con una rapida insorgenza d'azione.

Glicopirronio ha un'affinità simile per i sottotipi di recettori muscarinici M1-M5. Nelle vie respiratorie produce effetti farmacologici attraverso l'inibizione del recettore M3 presente nella muscolatura liscia, inducendo la broncodilatazione. Formoterolo induce il rilassamento diretto della muscolatura liscia delle vie aeree in seguito all'aumento di AMP ciclico tramite l'attivazione di adenilato ciclastasi. La combinazione di queste due sostanze dotate di meccanismi d'azione differenti determina un'efficacia aggiuntiva, in confronto all'uso di uno dei due componenti assunto singolarmente.

Data la differenza di densità dei recettori muscarinici e dei  $\beta_2$ -adrenorecettori nelle vie aeree centrali e periferiche dei polmoni, gli antagonisti muscarinici sono più efficaci nel rilassare le vie respiratorie centrali, mentre gli agonisti  $\beta_2$ -adrenergici sono più efficaci nel rilassare quelle periferiche; il

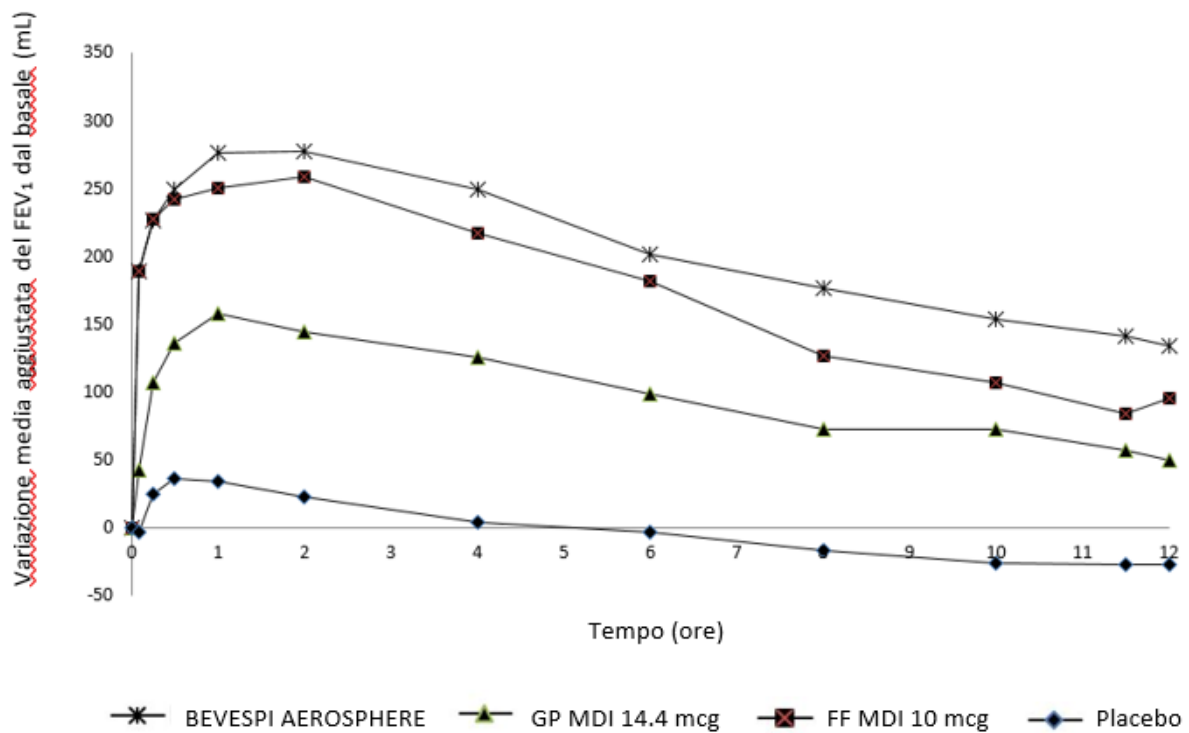
rilassamento delle vie aeree sia centrali sia periferiche, ottenuto con il trattamento di associazione, può contribuire agli effetti benefici sulla funzione polmonare.

### Effetti farmacodinamici

In tre studi clinici di Fase III, della durata di 24 settimane (PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4), Bevespi Aerosphere ha prodotto miglioramenti, in confronto al placebo, della funzione polmonare (secondo quanto valutato in base al volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV<sub>1</sub>] misurato prima della somministrazione della dose al mattino), con un esordio dell'azione dimostrato 5 minuti dopo la somministrazione della prima dose il giorno 1 (miglioramento, in confronto al placebo, di 187 mL, 186 mL e 179 mL rispettivamente in PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4, [p <0,001]). L'effetto broncodilatatore medio, ricavato da misurazioni seriali di FEV<sub>1</sub> effettuate il giorno 1 e alla settimana 12 in PINNACLE 1, è mostrato nella Figura 1. I risultati ottenuti in PINNACLE 2 erano simili a quelli osservati in PINNACLE 1.

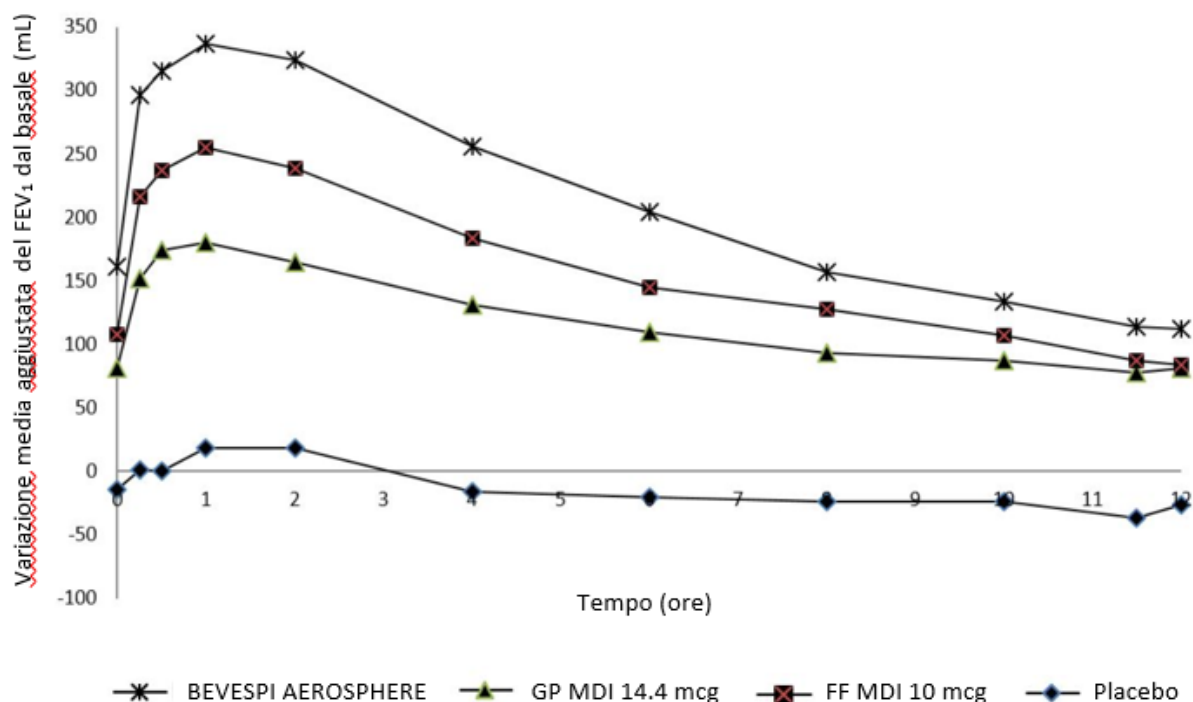
**Figura 1** Variazione media di FEV<sub>1</sub> registrata a partire dalla visita basale nel corso del tempo (giorno 1 e settimana 12)

#### GIORNO 1





## SETTIMANA 12



### *Elettrofisiologia cardiaca*

Uno studio clinico approfondito dell'intervallo QT, controllato verso placebo e farmaco attivo (moxifloxacina), condotto in 69 soggetti sani, non ha dimostrato un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QT, usando una soglia di 10 ms. Le differenze medie più grandi (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90%), in confronto al placebo, di QT basale e corretto per ogni singolo paziente erano 3.1 (4.7) ms per Bevespi Aerosphere (14.4/10 microgrammi) e 7.6 (9.2) ms per glicopirronio/formoterolo otto volte la dose raccomandata di glicopirronio e quattro volte la dose raccomandata di formoterolo.

### Efficacia clinica

Il programma di sviluppo clinico di Bevespi Aerosphere comprendeva tre studi clinici principali di Fase III, della durata di 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo e a gruppi paralleli, condotti in 5.433 pazienti affetti da BPCO di entità da moderata a molto severa (PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4).

### *Effetti sulla funzione polmonare*

Negli studi PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4 Bevespi Aerosphere ha dimostrato di determinare miglioramenti di FEV<sub>1</sub> pre-dose nel corso di 24 settimane, in confronto a placebo, glicopirronio e formoterolo ( $p < 0.0001$ ) [vedere Tabella 2]. Non è stata osservata alcuna attenuazione dell'effetto broncodilatatore nel corso del tempo. Bevespi Aerosphere ha anche dimostrato di produrre miglioramenti di FEV<sub>1</sub> di picco entro 2 ore dalla somministrazione della dose per 24 settimane, in confronto a placebo, glicopirronio e formoterolo ( $p < 0.0001$ ) [vedere Tabella 2].

Sono stati rilevati miglioramenti di FEV<sub>1</sub> pre-dose a prescindere dall'età, sesso, grado di limitazione del flusso d'aria, sintomi basali, status relativo al fumo di sigaretta o impiego di corticosteroidi per via inalatoria.

### *Effetti sui sintomi*

Dispnea:

In PINNACLE 1 e PINNACLE 2 Bevespi Aerosphere ha prodotto miglioramenti della dispnea, secondo quanto dimostrato in base al punteggio focale ottenuto nel *Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index* (SAC TDI), nel corso di 24 settimane, in confronto al placebo e glicopirronio (vedere Tabella 2). In PINNACLE 2 sono stati riscontrati miglioramenti in confronto a formoterolo (vedere Tabella 2). In PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere ha prodotto miglioramenti della dispnea, in base al punteggio focale TDI (*Transition Dyspnoea Index*), nel corso di 24 settimane rispetto al placebo e glicopirronio (vedere Tabella 2).

Qualità della vita correlata allo stato di salute:

In PINNACLE 1, PINNACLE 2 e PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere ha prodotto un miglioramento della qualità della vita correlato allo stato di salute specifico per la malattia, secondo quanto indicato da una riduzione del punteggio totale ottenuto nel *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), nel corso di 24 settimane, in confronto al placebo ( $p<0.0001$ ) e glicopirronio (vedere Tabella 2). Nel PINNACLE 1 e PINNACLE 2 ci sono stati miglioramenti rispetto al formoterolo.

**Tabella 2: Funzione polmonare, effetti sui sintomi e sulla qualità della vita correlata allo stato di salute nel corso di 24 settimane**

Trattamenti di confronto con Bevespi Aerosphere	Differenza di trattamento (intervalli di confidenza al 95%, valore p)				
	FEV1 pre-dose(ml) <sup>a</sup>	FEV1 di picco(ml)	Punteggio focale SAC-TDI/TDI <sup>b</sup>	Punteggio totale SGRQ	Uso quotidiano di emergenza di Ventolin (inalazioni/giorno) <sup>c</sup>
<b>Studio 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. Glicopirronio (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. formoterolo fumarato (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>Studio 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. Glicopirronio (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. formoterolo fumarato (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>Studio 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. Glicopirronio (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. formoterolo fumarato (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> Numero di soggetti inclusi nella popolazione Intent to Treat.

<sup>a</sup> Endpoint primario in tutti gli studi.

<sup>b</sup> PINNACLE 1 e PINNACLE 2 hanno usato SAC-TDI. PINNACLE 4 ha utilizzato TDI. SAC-TDI rappresentava un endpoint primario soltanto in PINNACLE 1 e PINNACLE 2.

<sup>c</sup> Nella popolazione di pazienti che ha usato Ventolin come terapia di emergenza in PINNACLE 4.

<sup>#</sup> In questo studio è stata utilizzata una procedura gerarchica di test statistici e questo confronto era situato al di sotto di un confronto che non ha ottenuto la significatività statistica. Quindi non è possibile dedurre la significatività statistica in questo confronto.

### Esacerbazioni della BPCO

Gli studi individuali non erano stati specificatamente disegnati per valutare l'effetto del trattamento nelle esacerbazioni della BPCO e i pazienti venivano eliminati dallo studio nel caso di esacerbazione severa o di più di 2 esacerbazioni moderate.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bevespi Aerosphere in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito all'inalazione della combinazione di glicopirronio e formoterolo, i parametri farmacocinetici di ogni componente sono risultati simili a quelli osservati quando ogni principio attivo veniva somministrato separatamente. Per gli scopi farmacocinetici, ogni componente può quindi essere preso in considerazione separatamente.

### Effetti di un distanziatore

L'uso di Bevespi Aerosphere con il distanziatore Aerochamber Plus Flow-Vu nei pazienti con BPCO ha aumentato l'esposizione sistemica totale al glicopirronio (secondo quanto misurato in base ad AUC<sub>0-12</sub>) del 16%, mentre l'esposizione al formoterolo è rimasta invariata.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione di Bevespi Aerosphere per via inalatoria in soggetti affetti da BPCO, la C<sub>max</sub> di glicopirronio è stata registrata ad approssimativamente a 5 minuti e la C<sub>max</sub> di formoterolo entro 20-60 minuti. Lo stato stazionario è raggiunto entro 2-3 giorni dalla somministrazione ripetuta di Bevespi Aerosphere e l'entità dell'esposizione è superiore di 2.3 volte e 1.5 volte circa rispetto a quanto rilevato dopo la somministrazione della prima dose di glicopirronio e formoterolo rispettivamente.

Uno studio sulla deposizione polmonare di Bevespi Aerosphere, condotto in volontari sani, ha dimostrato che in media il 38% della dose teorica è depositato nel polmone. È stato osservato una deposizione a livello sia centrale sia periferico.

### Distribuzione

#### *Glicopirronio*

L'Vc/F (volume del compartimento centrale) e l'Vp1/F (volume del compartimento periferico) stimati di glicopirronio sono pari rispettivamente a 741 L e 2 990 L in base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione. Nel range di concentrazione di 2-500 nmol/L, il legame di glicopirronio con le proteine plasmatiche variava dal 43% al 54%.

#### *Formoterolo*

L'Vc/F (volume del compartimento centrale) e l'Vp1/F (volume del compartimento periferico) stimati di formoterolo sono pari rispettivamente a 1 030 L e 647 L in base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione. Nel range di concentrazione di 10-500 nmol/L, il legame di formoterolo con le proteine plasmatiche variava dal 46% al 58%.

### Biotrasformazione

#### *Glicopirronio*

In base alla letteratura e a uno studio *in vitro* su epatociti umani, il metabolismo svolge un ruolo secondario nel processo generale di eliminazione di glicopirronio. È stato riscontrato che CYP2D6 è l'enzima predominante coinvolto nel metabolismo di glicopirronio.

In base a studi *in vitro* il glicopirronio non inibisce alcun sottotipo di citocromo P450 e non determina alcuna induzione di CYP1A2, 2B6 o 3A4.

#### *Formoterolo*

Il metabolismo primario di formoterolo avviene tramite glucuronidazione diretta e O-demetilazione, seguite da coniugazione a metaboliti inattivi. Vie metaboliche secondarie includono deformilazione e coniugazione con solfato. CYP2D6 e CYP2C sono stati identificati come i principali responsabili per O-demetilazione.

In base a studi *in vitro* formoterolo non inibisce gli enzimi CYP450 a concentrazioni terapeuticamente rilevanti.

### Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa di una dose pari a 0.2 mg di glicopirronio radiomarcato, l'85% della dose è stato recuperato nell'urina 48 ore dopo l'iniezione e una certa quantità di radioattività è stata recuperata anche nella bile. L'emivita di eliminazione terminale di glicopirronio in seguito a inalazione orale, ricavato dall'analisi di farmacocinetica di popolazione, era pari a 15 ore.

L'escrezione di formoterolo è stata studiata in sei soggetti sani in seguito alla somministrazione contemporanea di formoterolo radiomarcato per via orale ed endovenosa. In questo studio il 62% di formoterolo radiomarcato è stato escreto nell'urina, mentre il 24% è stato eliminato nelle feci. L'emivita di eliminazione terminale di formoterolo in seguito a inalazione orale, ricavato dall'analisi di farmacocinetica di popolazione, era pari a 13 ore.

### Linearità/non linearità

Sono stati osservati profili farmacocinetici lineari per glicopirronio (range di dosaggio: da 14.4 a 115,2 mcg) e formoterolo (range di dosaggio: da 2.4 a 19.2 mcg) in seguito a inalazione orale.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base ai dati disponibili, non è necessario alcun aggiustamento della dose di Bevespi Aerosphere nei pazienti geriatrici.

#### *Compromissione renale*

Non sono stati realizzati studi volti a valutare l'effetto della compromissione renale sui profili farmacocinetici di glicopirronio e formoterolo. L'effetto della compromissione renale sull'esposizione a glicopirronio e formoterolo per 12 settimane al massimo è stato valutato in un'analisi di farmacocinetica di popolazione. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) variava da 30 a 196 mL/min, che rappresenta un range di compromissione renale di entità da moderata a nulla. L'esposizione sistemica ( $AUC_{0-12}$ ) in pazienti con BPCO e compromissione renale di entità moderata-severa (eGFR: 30-45 mL/min) è approssimativamente superiore del 30% per glicopirronio, in confronto a soggetti con BPCO e funzione renale normale (eGFR >90 mL/min). I pazienti affetti da BPCO con un peso corporeo basso e compromissione renale moderata-severa possono avere un'esposizione sistemica a glicopirronio approssimativamente raddoppiata. È stato riscontrato che la funzione renale non influisce sull'esposizione a formoterolo.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con Bevespi Aerosphere in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, dato che formoterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo epatico, si può prevedere un aumento dell'esposizione nei soggetti con compromissione epatica severa. Glicopirronio viene eliminato principalmente dalla circolazione sistemica tramite l'escrezione renale e quindi la compromissione epatica non dovrebbe presumibilmente causare un'esposizione sistemica pericolosa.

#### *Altre popolazioni speciali*

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione con glicopirronio è stata effettuata in base ai dati raccolti in un totale di 311 soggetti affetti da BPCO. Il profilo farmacocinetico di glicopirronio è stato descritto al meglio tramite un modello di disposizione a due compartimenti con assorbimento di primo ordine ed eliminazione lineare. La clearance tipica (CL/F) di glicopirronio era pari a 124 L/ora.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione con formoterolo è stata effettuata in base ai dati raccolti in un totale di 437 soggetti affetti da BPCO. Il profilo farmacocinetico di formoterolo è stato descritto al meglio tramite un modello di disposizione a due compartimenti con una costante di velocità di assorbimento di primo ordine ed eliminazione lineare. La clearance tipica (CL/F) di formoterolo era pari a 99 L/ora.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in base all'effetto dell'età, sesso e peso corporeo sui parametri farmacocinetici di glicopirronio e formoterolo.

Non sono state riscontrate differenze rilevanti in termini di esposizione sistemica totale (AUC) per entrambi i composti tra soggetti sani giapponesi e occidentali. Non è disponibile un numero sufficiente di dati farmacocinetici per confrontare l'esposizione in altre etnie o razze.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

La tossicità osservata in studi condotti sui cani, con la combinazione di glicopirronio e formoterolo è stata associata agli effetti farmacologici di formoterolo, compresi gli effetti prodotti principalmente sull'apparato cardiovascolare, fra cui iperemia, tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche. Queste sono note manifestazioni farmacologiche osservate in seguito alla somministrazione di alte dosi di agonisti dei  $\beta$ -adrenorecettori. Non sono stati rilevati effetti significativi attribuibili a glicopirronio.

Studi di riproduzione animale con formoterolo hanno riscontrato una lieve riduzione della fertilità in ratti maschi a un'alta esposizione sistemica e perdite di impianti, nonché diminuzione della sopravvivenza postnatale prematura e del peso corporeo alla nascita ad esposizioni sistemiche considerevolmente più alte rispetto a quelle raggiunte durante l'uso clinico. Tuttavia questi risultati sperimentali ottenuti negli animali hanno scarsa rilevanza nell'uomo. È stato osservato un lieve aumento dell'incidenza di leiomiomi uterini in ratti e topi trattati con formoterolo; un effetto considerato un effetto di classe in roditori in seguito all'esposizione a lungo termine ad alte dosi di agonisti di  $\beta_2$ -adrenorecettori.

Studi di riproduzione animale con glicopirronio hanno riscontrato pesi corporei ridotti dei feti di ratti e conigli e un basso incremento ponderale di cuccioli di ratti prima dello svezzamento è stato osservato ad esposizioni considerevolmente più alte di quelle raggiunte durante l'uso clinico. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di cancerogenicità nell'ambito di studi della durata di 2 anni condotti su ratti e gatti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Norflurano  
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina  
Cloruro di calcio

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.  
Usare entro 3 mesi dall'apertura del sacchetto.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperature superiori a 30°C.  
Non esporre a temperature superiori a 50°C. Non perforare il contenitore pressurizzato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

L'inalatore è predosato e pressurizzato, comprendente un contenitore pressurizzato di alluminio a cui è attaccato un indicatore della dose, dotato di un corpo di erogatore bianco in plastica e un boccaglio con un cappuccio antipolvere di colore arancione. Ogni inalatore è confezionato singolarmente in un sacchetto di alluminio laminato contenente un agente essiccante e inserito in una scatola.

Confezioni:

Confezione da 1 inalatore con 120 erogazioni.

Confezioni multiple che contengono 360 erogazioni (3 inalatori da 120 erogazioni).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il contenitore pressurizzato non deve essere rotto, bucato o bruciato, anche se è apparentemente vuoto.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2018  
Data del rinnovo più recente: 15 Settembre 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO II**

- A.     PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
          LOTTI**
  
- B.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
          UTILIZZO**
  
- C.     ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
          DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
          COMMERCIO**
  
- D.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
          L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA – INALAZIONE SINGOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bevespi Aerosphere 7.2 microgrammi/5 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni singola erogazione contiene glicopirronio bromuro, equivalente a 7,2 microgrammi di glicopirronio, e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Norflurano, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina e cloruro di calcio.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione pressurizzata per inalazione.  
120 erogazioni (1 inalatore).

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Agitare bene prima dell'uso.  
Uso inalatorio.  
Aprire qui.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare entro 3 mesi dall'apertura del sacchetto.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non esporre a temperature più alte di 50°C.

Non perforare il contenitore pressurizzato.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)**

EU/1/18/1339/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale contenente l'identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ASTUCCIO ESTERNO, MULTIPACK (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bevespi Aerosphere 7.2 microgrammi/5 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni singola erogazione contiene glicopirronio bromuro, equivalente a 7,2 microgrammi di glicopirronio, e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Norflurano, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e cloruro di calcio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione pressurizzata per inalazione.  
Confezione multipla: 360 erogazioni (3 confezioni da 120 erogazioni).

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Agitare bene prima dell'uso.  
Uso inalatorio.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare entro 3 mesi dall'apertura del sacchetto.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non esporre a temperature più alte di 50°C.  
Non perforare il contenitore pressurizzato.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)**

EU/1/18/1339/002 360 erogazioni (3 confezioni da 120 erogazioni)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale contenente l'identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
ASTUCCIO INTERMEDIO, MULTIPACK (SENZA BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bevespi Aerosphere 7.2 microgrammi/5 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni singola erogazione contiene glicopirronio bromuro, equivalente a 7,2 microgrammi di glicopirronio, e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Norflurano, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e cloruro di calcio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione pressurizzata per inalazione.  
120 erogazioni (1 inalatore). Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Agitare bene prima dell'uso.  
Uso inalatorio.  
Aprire qui.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare entro 3 mesi dall'apertura del sacchetto.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.



Non esporre a temperature più alte di 50°C.  
Non perforare il contenitore pressurizzato.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1339/002 360 erogazioni (3 confezioni da 120 erogazioni)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRISCE**

**ASTUCCIO IN LAMINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Bevespi Aerosphere 7.2 mcg/5 mcg inalazione pressurizzata  
glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Da consumarsi entro tre mesi dalla data di apertura.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso inalatorio.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Agitare bene prima dell'uso.

Non ingoiare l'essiccante.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELL'INALATORE (EROGATORE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Bevespi Aerosphere 7.2 mcg/5 mcg inalazione pressurizzata  
glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato  
Usa inalatorio

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME o UNITA'**

120 erogazioni

**6. ALTRO**

AstraZeneca

Data di apertura del sacchetto: \_\_\_\_\_

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELL'INALATORE (CONTENITORE PRESSURIZZATO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Bevespi Aerosphere 7.2 mcg/5 mcg inalazione pressurizzata  
glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato  
Uso inalatorio

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

120 erogazioni

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### **Bevespi Aerosphere 7.2 microgrammi/5 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato**

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Bevespi Aerosphere e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bevespi Aerosphere
3. Come usare Bevespi Aerosphere
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bevespi Aerosphere
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Istruzioni per l'uso

#### **1. Cos'è Bevespi Aerosphere e a cosa serve**

Bevespi Aerosphere contiene due principi attivi chiamati glicopirronio e formoterolo fumarato diidrato, che appartengono a una classe di medicinali chiamati broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Bevespi Aerosphere è usato per facilitare la respirazione dei pazienti adulti che soffrono di una malattia polmonare chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), una malattia a lungo termine delle vie aeree dei polmoni causata spesso dal fumo di sigaretta. Nei soggetti affetti da BPCO, i muscoli circostanti le vie respiratorie si restringono, rendendo difficoltosa la respirazione.

Questo medicinale previene il restringimento dei muscoli delle vie aeree, facilitando l'ingresso e l'uscita dell'aria nei polmoni.

Bevespi Aerosphere rilascia i principi attivi direttamente nelle vie aeree dei polmoni durante l'atto inspiratorio. Aiuta a ridurre gli effetti della BPCO sulla vita quotidiana.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Bevespi Aerosphere**

##### **Non usi Bevespi Aerosphere se**

- è allergico a glicopirronio, formoterolo fumarato diidrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Bevespi Aerosphere.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Bevespi Aerosphere è usato regolarmente per il trattamento a lungo termine della BPCO. Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi acuta di mancanza di respiro o respiro sibilante.

## **Difficoltà respiratorie immediate**

Se avverte tensione del torace, tosse, respiro affannoso o mancanza di fiato subito dopo aver usato Bevespi Aerosphere:

**Smetta di usare questo medicinale e consulti immediatamente un medico**, poiché potrebbe avere una condizione grave chiamata broncospasmo paradossale.

### **Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Bevespi Aerosphere se**

- soffre di asma. Questo medicinale non deve essere usato per il trattamento dell'asma
- ha problemi al cuore
- ha il diabete
- ha bassi livelli di potassio nel sangue
- ha problemi alla tiroide (chiamati "tireotossicosi")
- ha un problema agli occhi chiamato glaucoma ad angolo stretto (chiamato anche glaucoma ad angolo chiuso)
- ha problemi alla prostata o difficoltà a urinare
- ha problemi ai reni o al fegato

Informi sempre il medico in merito a ulteriori problemi di salute.

## **Bambini e adolescenti**

Non somministrare Bevespi Aerosphere a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

## **Altri medicinali e Bevespi Aerosphere**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di questo medicinale o possono aumentare le probabilità di comparsa di effetti indesiderati. Questi includono:

- medicinali che possono essere simili a Bevespi Aerosphere, come quelli contenenti principi attivi simili fra cui tiotropio, ipratropio, aclidinio, umeclidinio, salmeterolo, vilanterolo, olodaterolo o indacaterolo. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista. L'uso di Bevespi Aerosphere con questi medicinali è sconsigliato;
- medicinali che diminuiscono la quantità di potassio nel sangue. Questi includono:
  - corticosteroidi assunti per via orale (ad esempio prednisolone),
  - diuretici (fra cui furosemide o idroclorotiazide) usati per la pressione alta,
  - alcuni medicinali impiegati per il trattamento di malattie respiratorie chiamati metilxantine (ad esempio teofillina);
- medicinali chiamati beta-bloccanti che possono essere impiegati per il trattamento della pressione sanguigna elevata o altri problemi al cuore (fra cui atenololo o propranololo) o per il trattamento del glaucoma (ad esempio timololo);
- medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (variazione dell'attività elettrica del cuore). Questi includono medicinali per il trattamento di:
  - depressione (come inibitori delle monoaminossidasi o antidepressivi triciclici),
  - infezioni batteriche (come eritromicina, claritromicina, telitromicina),
  - reazioni allergiche (anti-istaminici).

Se rientra in uno qualsiasi di questi casi o ha dei dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di usare Bevespi Aerosphere.

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare Bevespi Aerosphere.

Bevespi Aerosphere non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che sia prescritto dal medico.

Bevespi Aerosphere non deve essere usato durante l'allattamento, a meno che sia prescritto dal medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

E' improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare autoveicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia, possono verificarsi reazioni avverse comuni come capogiri e nausea. Se ciò si verifica, non guidi né utilizzi macchinari.

### **3. Come usare Bevespi Aerosphere**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

#### **Quantità di Bevespi Aerosphere da usare**

La dose raccomandata è due inalazioni due volte al giorno.

È importante usare Bevespi Aerosphere ogni giorno, anche in assenza di sintomi di BPCO al momento.

#### **Come usare Bevespi Aerosphere**

Bevespi Aerosphere è per uso inalatorio.

Legga le istruzioni per l'uso riportate alla fine di questo foglio illustrativo. In caso di dubbi su come usare Bevespi Aerosphere, consulti il medico o il farmacista.

#### **Uso di Bevespi Aerosphere con un distanziatore**

Se ha difficoltà a inspirare e azionare contemporaneamente l'inalatore, informi il medico o il farmacista. Lei può usare un 'distanziatore' con l'inalatore.

#### **Se usa più Bevespi Aerosphere di quanto deve**

Se ha usato una quantità superiore di Bevespi Aerosphere rispetto alla dose raccomandata, contatti immediatamente il medico o il farmacista. Lei può avere bisogno di cure mediche. Potrebbe notare un aumento del battito del cuore, tremore, disturbi alla vista, bocca secca, mal di testa o nausea (malessere).

#### **Se dimentica di usare Bevespi Aerosphere**

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose non appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi ora di prendere la dose successiva, salti la dose dimenticata. Non faccia più di due inalazioni due volte al giorno.

#### **Se interrompe il trattamento con Bevespi Aerosphere**

Questo medicinale è per uso a lungo termine. Sarà efficace solo finché continua ad usarlo.

Non interrompa il trattamento a meno che sia indicato dal medico, anche se si sente meglio, dato che i sintomi possono peggiorare. Se intende interrompere il trattamento, informi prima il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.



#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Effetti indesiderati gravi

Interrompa il trattamento con Bevespi Aerosphere e informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- gonfiore del viso, in particolare della zona intorno alla bocca (gonfiore della lingua o gola, che può causare difficoltà di deglutizione),
- eruzione cutanea od orticaria in associazione a difficoltà a respirare,
- sensazione improvvisa di svenimento.

Questi sintomi possono essere segni di una reazione allergica che può diventare seria.

##### Altri possibili effetti indesiderati

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- secchezza delle fauci
- nausea
- minzione dolorosa e frequente (possono essere sintomi di infezione delle vie urinarie)
- crampi muscolari
- dolore al torace
- ansia
- capogiri

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- tremiti o tremori
- alti livelli di glucosio nel sangue
- agitazione
- irrequietezza
- difficoltà a dormire
- battito cardiaco accelerato o irregolare
- difficoltà a urinare (ritenzione urinaria)

##### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare Bevespi Aerosphere

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul sacchetto e sul contenitore pressurizzato dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Una volta che il sacchetto è stato aperto, l'inalatore può essere usato per massimo 3 mesi.

Scriva la data di apertura del sacchetto nell'apposito spazio sull'etichetta dell'inalatore.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**Avvertenza:** Non rompa, buchi o bruci il contenitore pressurizzato, anche se è apparentemente vuoto. Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Bevespi Aerosphere**

I principi attivi sono glicopirronio e formoterolo fumarato diidrato.

Ogni singola inalazione eroga una dose di 9 microgrammi di glicopirronio bromuro (equivalenti a 7.2 microgrammi di glicopirronio) e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Questo è equivalente a una dose preimpostata (ovvero la dose in uscita dalla valvola) di 10.4 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 8.3 microgrammi di glicopirronio, e 5.8 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Gli altri componenti sono norflurano, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina e cloruro di calcio.

### **Descrizione dell'aspetto di Bevespi Aerosphere e contenuto della confezione**

Bevespi Aerosphere è una sospensione pressurizzata per inalazione.

Bevespi Aerosphere è fornito sotto forma di contenitore pressurizzato con un indicatore di dosi, dotata di un corpo di erogatore bianco in plastica e un boccaglio (vedere Figura 1 delle Istruzioni per l'uso riportate alla fine di questo foglio illustrativo). Il boccaglio è chiuso con un cappuccio protettivo di colore arancione. Bevespi Aerosphere è fornito in un sacchetto di alluminio contenente una bustina disidratante (agente essiccante) ed è inserito in una scatola.

I principi attivi sono presenti in una sospensione pressurizzata all'interno del contenitore pressurizzato.

Bevespi Aerosphere è disponibile in confezioni contenenti 1 inalatore da 120 dosi e in confezioni multiple comprensive di 3 inalatori, ognuno contenente 120 dosi.

Non tutte le confezioni potrebbero essere in commercio.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

### **Produttore**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Istruzioni per l'uso

### Bevespi Aerosphere 7.2 microgrammi/5 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione glicopirronio/formoterolo fumarato diidrato

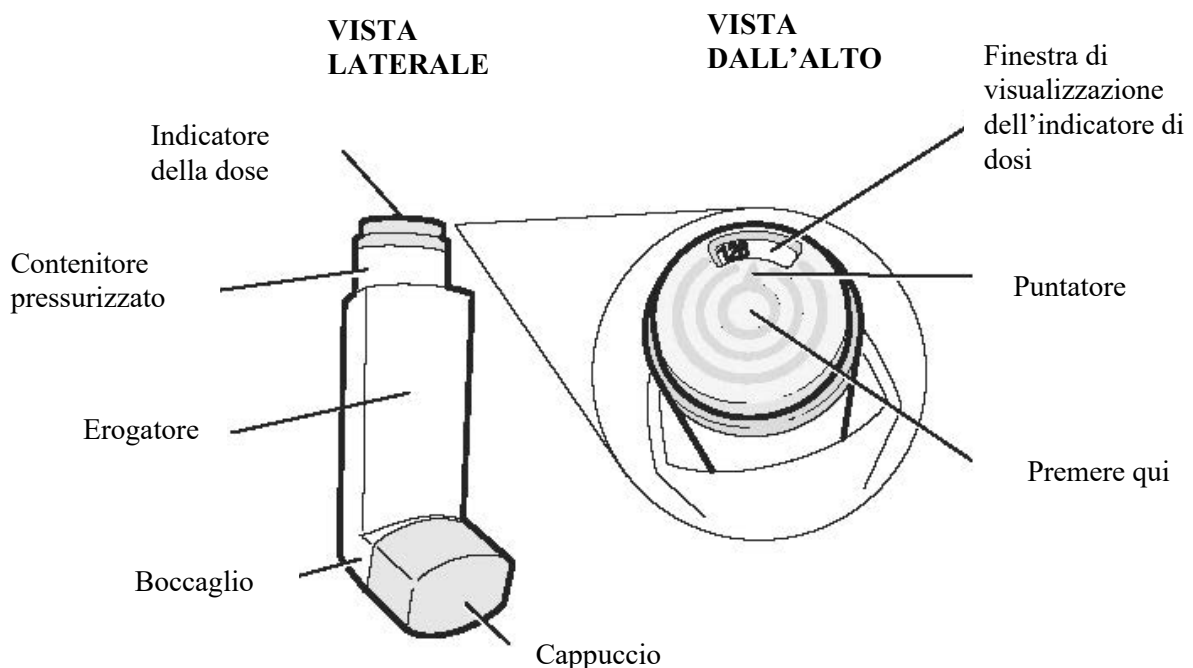
Legga queste istruzioni per l'uso e il foglio illustrativo prima di iniziare a utilizzare Bevespi Aerosphere e ogni volta che acquista un nuovo inalatore perché potrebbero contenere nuove informazioni. Queste informazioni devono essere utilizzate insieme alle istruzioni del medico in merito alla malattia e al trattamento.

#### **Informazioni importanti:**

- **Solo per uso inalatorio**
- Usi Bevespi Aerosphere seguendo esattamente le indicazioni del medico.
- In caso di eventuali domande sull'uso dell'inalatore, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Parti dell'inalatore Bevespi Aerosphere (Vedere Figura 1):**

- Bevespi Aerosphere è fornito sotto forma di contenitore pressurizzato con indicatore delle dosi inserito in un erogatore.
  - **Non** usi l'erogatore di Bevespi Aerosphere con altri medicinali.
  - **Non** usi il contenitore pressurizzato di Bevespi Aerosphere con un erogatore di qualsiasi altro inalatore.



**Figura 1**

- Bevespi Aerosphere è dotato di un indicatore della dose situato nella parte superiore del contenitore pressurizzato (**Vedere Figura 1**). La finestra di visualizzazione dell'indicatore della dose segnala quante inalazioni sono rimaste. Una dose viene erogata ogni volta che si preme sulla parte centrale dell'indicatore della dose.

### **Prima di usare Bevespi Aerosphere per la prima volta:**

Prima di usare Bevespi Aerosphere per la prima volta, si assicuri che il puntatore sull'indicatore della dose sia orientato a destra del contrassegno di inalazione "120" nella finestra di visualizzazione dell'indicatore della dose (**Vedere Figura 1**).

- Il puntatore indicherà 120 dopo 10 inalazioni con Bevespi Aerosphere. Ciò significa che sono rimaste 120 dosi nel contenitore pressurizzato (**Vedere Figura 2a**).
- Il puntatore indicherà tra 100 e 120 dopo altre 10 inalazioni. Ciò significa che sono rimaste 110 dosi nel contenitore pressurizzato (**Vedere Figura 2b**).
- Il puntatore indicherà 100 dopo altre 10 inalazioni. Ciò significa che sono rimaste 100 dosi nel contenitore pressurizzato (**Vedere Figura 2c**).



**Figura 2a**  
120 dosi



**Figura 2b**  
110 dosi



**Figura 2c**  
100 dosi

- La finestra di visualizzazione dell'indicatore della dose si sposterà dopo ogni 10 inalazioni. Il numero indicato in questa finestra cambierà dopo ogni 20 inalazioni.

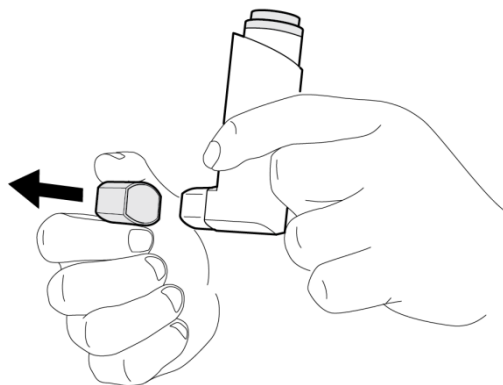


**Figura 2d**

- Il colore nella finestra di visualizzazione dell'indicatore della dose diventerà rosso, come mostrato nella zona ombreggiata, quando sono rimaste soltanto 20 dosi nell'inalatore (**Vedere Figura 2d**).
- Quando la freccia raggiunge "0", deve smettere di usare l'inalatore. L'inalatore potrebbe non sembrare vuoto e potrebbe sembrare che funzioni ancora. Tuttavia, se continua ad utilizzarlo, non riceverà la giusta quantità di medicinale.

### **Preparazione dell'inalatore Bevespi Aerosphere per l'uso:**

- L'inalatore Bevespi Aerosphere è fornito in un sacchetto di alluminio contenente una bustina disidratante (agente essiccante).
  - Estragga l'inalatore Bevespi Aerosphere dal sacchetto di alluminio.
  - Getti il sacchetto e la bustina disidratante. Non usi l'inalatore se l'agente essiccante è fuoriuscito dalla bustina.

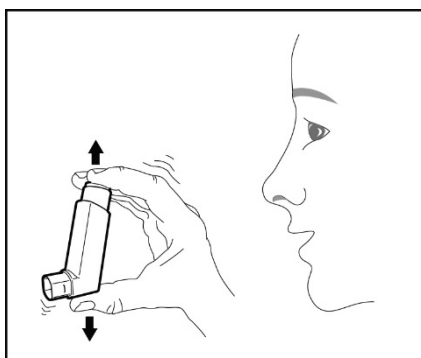


**Figura 3**

### **Caricamento dell'inalatore Bevespi Aerosphere:**

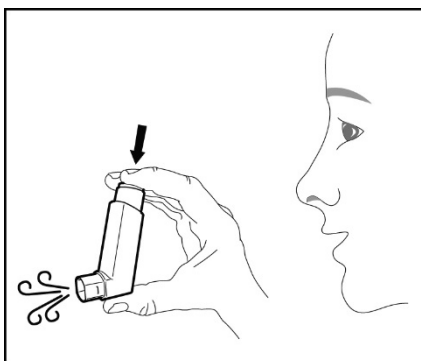
**Prima di usare Bevespi Aerosphere per la prima volta, l'inalatore deve essere caricato.**

- Tolga il cappuccio dal bocaglio (**Vedere Figura 3**). Controlli la parte interna del bocaglio per accertarsi che sia pulita prima di usare l'inalatore.
- Tenga l'inalatore in posizione verticale, lontano dal viso e lo agiti bene (**Vedere Figura 4**).



**Figura 4**

- Prema con decisione sulla parte centrale dell'indicatore della dose finché il movimento del contenitore pressurizzato nell'erogatore non si arresta. Ciò consente di erogare una dose di medicinale dal bocaglio (**Vedere Figura 5**). Può udire un leggero click prodotto dall'indicatore della dose mentre scala il numero di dosi durante l'uso.

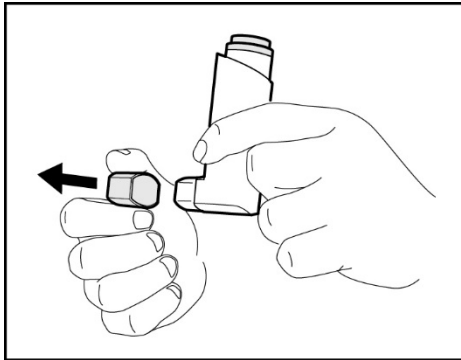


## Figura 5

- **Ripeta le fasi di caricamento per altre 3 volte (Vedere Figura 4 e Figura 5).** Agiti bene l'inalatore prima di ogni inalazione.
- Dopo avere caricato l'inalatore 4 volte, l'indicatore della dose dovrebbe essere orientato a destra di "120" e a questo punto l'inalatore è pronto per l'uso.

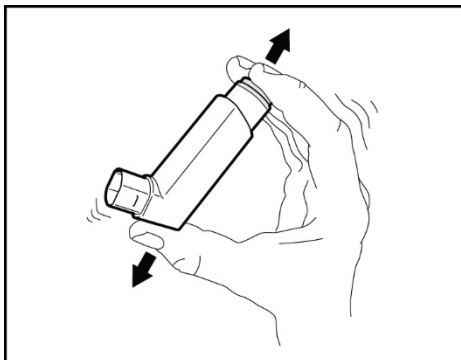
### **Uso dell'inalatore Bevespi Aerosphere:**

**Fase 1:** Tolga il cappuccio dal boccaglio (Vedere Figura 6).



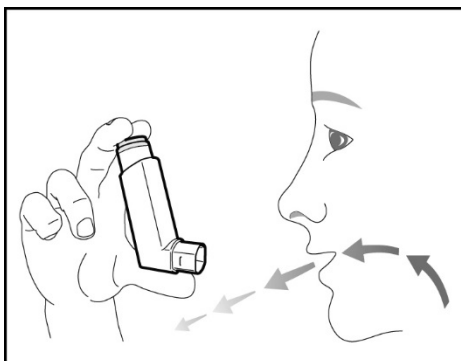
**Figura 6**

**Fase 2:** Agiti bene l'inalatore prima dell'uso (Vedere Figura 7).



**Figura 7**

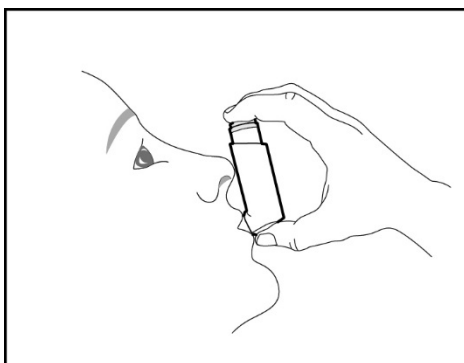
**Fase 3:** Tenga l'inalatore con il boccaglio puntato verso di sé ed espi il più profondamente possibile attraverso la bocca (Vedere Figura 8).



**Figura 8**

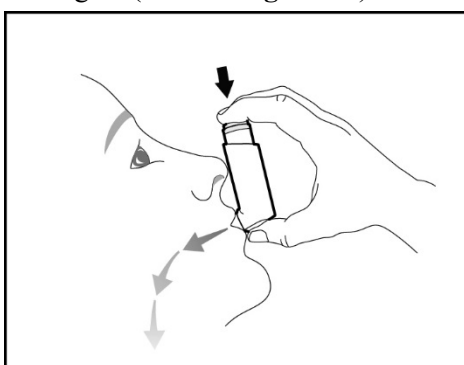


**Fase 4:** Stringa le labbra intorno al boccaglio e inclini la testa indietro, mantenendo la lingua sotto il boccaglio (**Vedere Figura 9**).



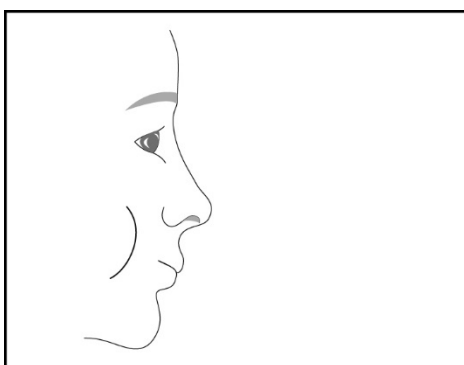
**Figura 9**

**Fase 5:** Mentre inspira profondamente e lentamente, prema sulla parte centrale dell'indicatore della dose finché il movimento del contenitore pressurizzato nell'erogatore non si arresta e una dose di medicinale viene erogata (**Vedere Figura 10**). Poi rilasci l'indicatore della dose.



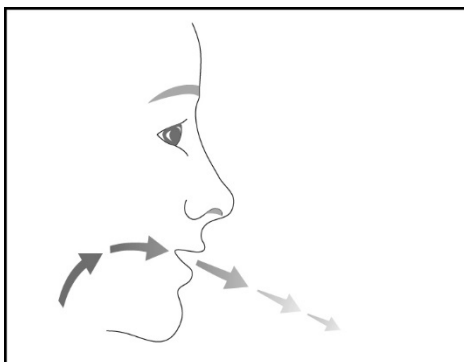
**Figura 10**

**Fase 6:** Quando ha finito di inspirare, rimuova il boccaglio dalla bocca. Trattenga il respiro il più a lungo possibile, per 10 secondi al massimo (**Vedere Figura 11**).



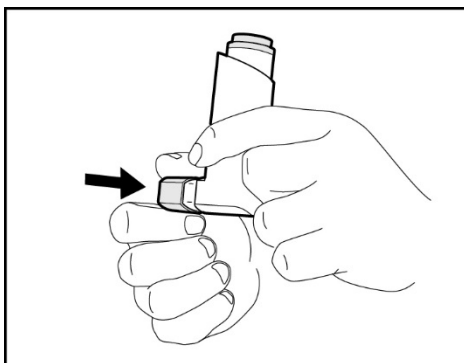
**Figura 11**

**Fase 7:** Espiri lentamente (Vedere Figura 12). Ripeta le fasi da 2 a 7 per inalare la seconda dose di Bevespi Aerosphere.



**Figura 12**

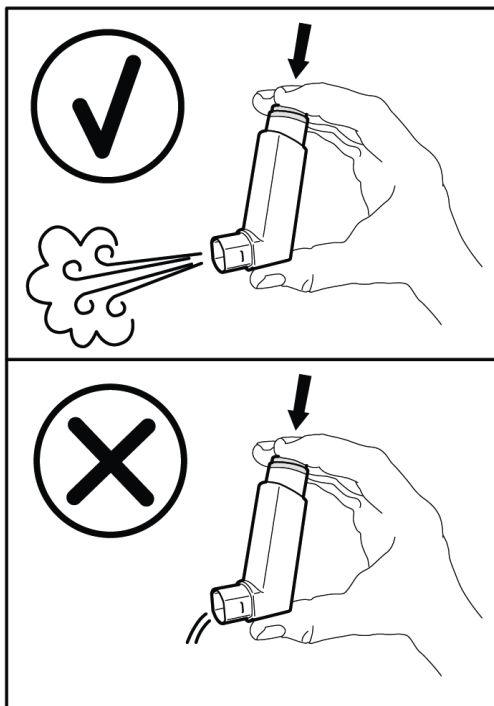
**Fase 8:** Richiuda il boccaglio con il cappuccio subito dopo l'uso (Vedere Figura 13).



**Figura 13**

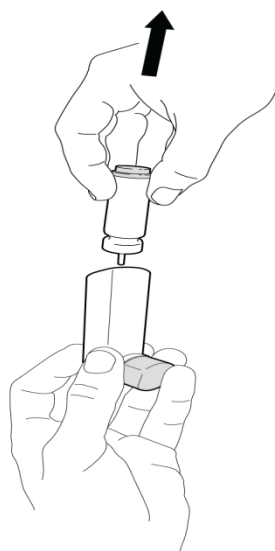
**Pulizia dell'inalatore Bevespi Aerosphere:**

**Pulisca l'inalatore 1 volta alla settimana per le prime 3 settimane.** È molto importante mantenere pulito l'inalatore in modo che il medicinale non si accumuli e blocchi la nebulizzazione attraverso il boccaglio (Vedere Figura 14).



**Figura 14**

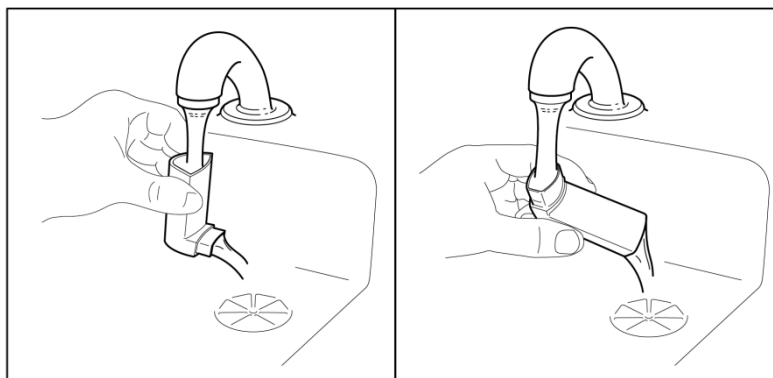
**Fase 1:** Estragga il contenitore pressurizzato dall'erogatore (Vedere Figura 15). **Non pulisca né bagni il contenitore pressurizzato.**



**Figura 15**

**Fase 2:** Tolga il cappuccio dal boccaglio.

**Fase 3:** Tenga l'erogatore sotto il rubinetto e faccia scorrere acqua calda attraverso l'erogatore per circa 30 secondi. Capovolga l'erogatore e lo risciacqui nuovamente attraverso il boccaglio per circa 30 secondi (**Vedere Figura 16**).

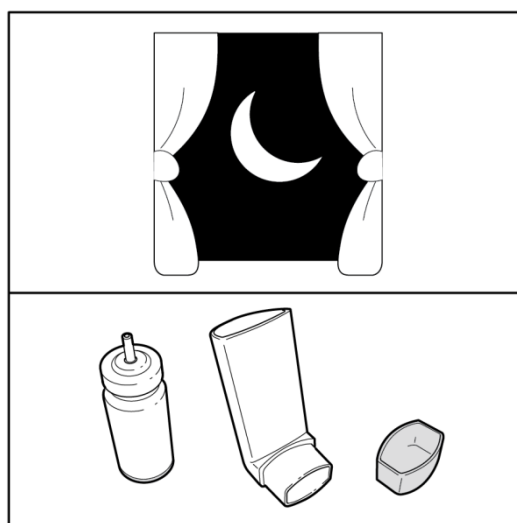


**Figura 16**

**Fase 4:** Scrolli l'erogatore per eliminare il più possibile l'acqua.

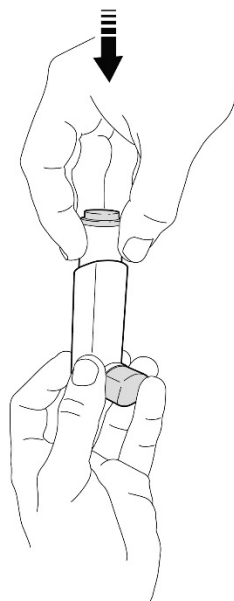
**Fase 5:** Guardi all'interno dell'erogatore e del boccaglio per accertarsi che il medicinale eventualmente accumulato sia stato completamente eliminato tramite il lavaggio. In caso negativo, ripeta le Fasi da 3 a 5 riportate in questa sezione.

**Fase 6:** Lasci asciugare l'erogatore all'aria per tutta una notte (**Vedere Figura 17**). **Non** rimetta il contenitore pressurizzato nell'erogatore finché è ancora bagnato.



**Figura 17**

**Fase 7:** Quando l'erogatore è asciutto, spinga delicatamente il contenitore pressurizzato nell'erogatore (**Vedere Figura 18**). Non premea troppo forte il contenitore pressurizzato perché potrebbe causare l'erogazione di una dose di medicinale.



**Figura 18**

**Fase 8:** Ricarichi l'inalatore **Bevespi Aerosphere** dopo ogni operazione di pulizia. Per ricaricare l'inalatore, lo agiti bene e premea sulla parte centrale dell'indicatore della dose 2 volte per erogare un totale di 2 dosi nell'aria, lontano dal viso. A questo punto l'inalatore è pronto per l'uso.

**Se non usa Bevespi Aerosphere per più di 7 giorni, se è esposto a basse temperature o è caduto:**

Se non usa Bevespi Aerosphere per più di 7 giorni, se l'inalatore è stato esposto a basse temperature o è caduto, deve ricaricarlo prima dell'uso.

Per ricaricare l'inalatore, lo agiti bene e premea sulla parte centrale dell'indicatore della dose 2 volte per erogare un totale di 2 dosi nell'aria, lontano dal viso. A questo punto l'inalatore è pronto per l'uso.