



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-82536003-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-82536003-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita cambio de periodo útil y la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BEVESPI AEROSPHERE / GLICOPIRRONIO BROMURO - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: AEROSOL PARA INHALACION BUCAL CON ACCION BRONQUIAL / GLICOPIRRONIO BROMURO 10,4 mcg/dosis - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO 5,8 mcg/dosis; aprobada por Certificado N° 59.053.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BEVESPI AEROSPHERE / GLICOPIRRONIO BROMURO - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: AEROSOL PARA INHALACION BUCAL CON ACCION BRONQUIAL / GLICOPIRRONIO BROMURO 10,4 mcg/dosis - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO 5,8 mcg/dosis, el nuevo período de vida útil que en lo sucesivo será: 30 Meses.

ARTICULO 2°. – Autorízase a la firma mencionada en el artículo anterior propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BEVESPI AEROSPHERE / GLICOPIRRONIO BROMURO - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2022-23712243-APN-DERM#ANMAT, información para el paciente obrante en el documento IF-2022-23712144-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.053, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-82536003-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Prospecto para prescribir

Bevespi® Aerosphere® **Glicopirronio 8,3 mcg / Fumarato de formoterol dihidratado 5,8 mcg** **Aerosol para inhalación bucal con acción bronquial**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN: Cada dosis medida contiene Glicopirronio (como glicopirronio bromuro micronizado) 8,3 mcg y Fumarato de formoterol dihidratado micronizado 5,8 mcg.

Cada dosis inhalada contiene Glicopirronio (como glicopirronio bromuro micronizado) 7,2 mcg y Fumarato de formoterol dihidratado micronizado 5,0 mcg.

Excipientes: Hidrofluoroalcano (HFA-134^a, partículas porosas (compuestas de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio) que forman una co-suspensión con los cristales del fármaco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: R03AL07

Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidas combinaciones triple con corticosteroides

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio/ fumarato de formoterol dihidratado) es una combinación de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), indicado para el tratamiento y mantenimiento broncodilatador a largo plazo de la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluye bronquitis crónica y/o enfisema.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio /fumarato de formoterol) es una combinación de dosis fija de dos broncodilatadores: glicopirronio es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA, también conocido como anticolinérgico de acción prolongada) y fumarato de formoterol es un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA). La combinación de estas sustancias con distintos mecanismos de acción resulta en una mayor eficacia, en comparación con el efecto de cada componente por separado. Como consecuencia de la distinta densidad de los receptores muscarínicos y adrenoreceptores β_2 en las vías aéreas centrales y periféricas del pulmón, los antagonistas muscarínicos serían más efectivos en relajar las vías áreas centrales y los agonistas β_2 -adrenérgicos más efectivos en la relajación de las vías aéreas periféricas; la relajación de las vías aéreas centrales y periféricas con tratamiento de combinado pueden contribuir a los efectos beneficiosos sobre la función pulmonar.

Glicopirronio es un antagonista competitivo del receptor muscarínico con acción rápida. Posee una afinidad similar en los cinco subtipos de receptores muscarínicos humanos M1 a



M5. En las vías aéreas, actúa a través de la inhibición del receptor M3 en el músculo liso, lo que ocasiona broncodilatación.

Fumarato de formoterol es un agonista selectivo del adrenoreceptor β_2 . Los efectos farmacológicos de los agonistas β_2 , como el fumarato de formoterol, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) en monofosfato cíclico-3', 5'-adenosina (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico causa la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata, especialmente de mastocitos. La combinación de estas sustancias con diferentes mecanismos de acción da como resultado una eficacia aditiva comparado con el uso de cualquiera de los componentes en monoterapia.

Como consecuencia de la densidad diferencial de los receptores muscarínicos y los receptores β_2 -adrenérgicos en las vías respiratorias centrales y periféricas del pulmón, los antagonistas muscarínicos son más eficaces en la relajación de las vías respiratorias centrales y los agonistas β_2 -adrenérgicos, más eficaces en la relajación de las vías respiratorias periféricas; la relajación de las vías respiratorias centrales y periféricas con el tratamiento combinado puede contribuir a sus efectos beneficiosos sobre la función pulmonar.

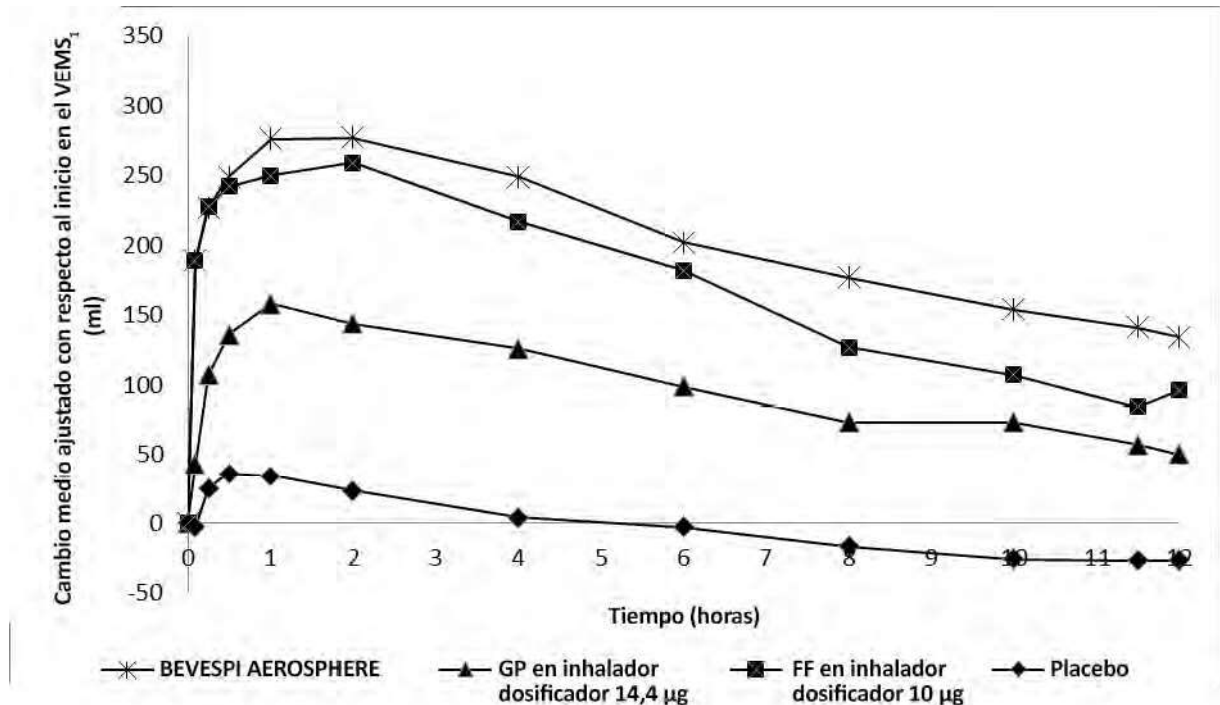
BEVESPI® AEROSPHERE® demostró una acción rápida dentro de los 5 minutos de la primera dosis. Los efectos se mantuvieron durante todo el intervalo de dosis y persistieron a lo largo de los seis meses de la duración de los estudios clínicos.

Efectos farmacodinámicos

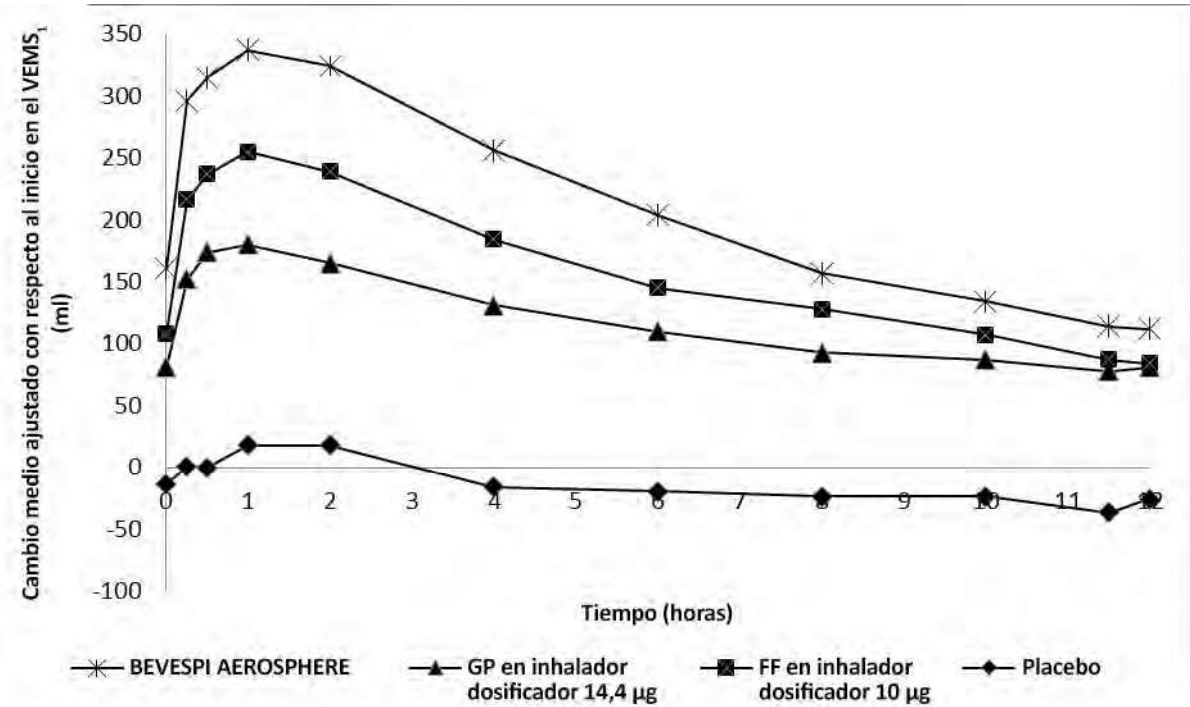
En tres estudios en fase III de 24 semanas de duración (PINNACLE 1, PINNACLE 2 y PINNACLE 4), BEVESPI® AEROSPHERE® produjo mejoras con respecto al placebo en la función pulmonar (según lo medido por el volumen espiratorio máximo en el primer segundo [VEMS₁] valle, por la mañana antes de la dosis), con un inicio de acción demostrado a los 5 minutos tras la administración de la primera dosis el día 1 (mejora con respecto al placebo de 187 ml, 186 ml y 179 ml en los estudios PINNACLE 1, PINNACLE 2 y PINNACLE 4, respectivamente [p < 0,001]). El efecto broncodilatador medio calculado a partir de las mediciones seriadas del VEMS₁ realizadas el día 1 y la semana 12 en el estudio PINNACLE 1 se muestra en la figura 1. En el estudio PINNACLE 2, los resultados fueron similares a los observados en PINNACLE 1.

Figura 1 - Cambio medio con respecto al inicio en el VEMS₁ a lo largo del tiempo en el día 1 y en la semana 12

DÍA 1



SEMANA 12



Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QT controlado con placebo y con activo (moxifloxacino) realizado en 69 sujetos sanos, no se demostró la existencia de un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QT, con un umbral de 10 ms. La mayor diferencia de medias (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) con respecto al placebo del QT corregido en función del valor inicial y el QT corregido de manera individual fue de 3,1 (4,7) ms con BEVESPI® AEROSPHERE® (14,4 /10 microgramos) y de 7,6 (9,2) ms con glicopirronio/formoterol, con ocho veces la dosis recomendada de glicopirronio y cuatro veces la dosis recomendada de formoterol.

Eficacia clínica

El programa de desarrollo clínico de BEVESPI® AEROSPHERE® incluyó tres estudios pivotales fase III de grupos paralelos, de 24 semanas, aleatorizados, con doble ciego, controlados con placebo, en 5.433 pacientes con EPOC de moderada a muy grave (PINNACLE 1, PINNACLE 2 y PINNACLE 4).

Efectos sobre la función pulmonar

En los estudios PINNACLE 1, PINNACLE 2 y PINNACLE 4, BEVESPI® AEROSPHERE® mostró mejoras en el VEMS1 valle a lo largo de 24 semanas comparado con el placebo, con glicopirronio y con formoterol ($p < 0,0001$) [ver la tabla 1]. No hubo atenuación del efecto broncodilatador a lo largo del tiempo. BEVESPI® AEROSPHERE® también mostró mejoras en el VEMS1 pico en las 2 horas posteriores a la dosis a lo largo de 24 semanas comparado con el placebo, con glicopirronio y con formoterol ($p < 0,0001$) [ver tabla 1].

Se observaron mejoras en el VEMS₁, con independencia de la edad, el sexo, el grado de limitación del flujo de aire, los síntomas iniciales, el tabaquismo o el uso de corticoesteroides inhalados.

Resultados sintomáticos

Disnea:

En los estudios PINNACLE 1 y PINNACLE 2, BEVESPI® AEROSPHERE® produjo mejorías en la disnea, como se demostró mediante la puntuación focal en el índice Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index (SAC TDI) a lo largo de 24 semanas comparado con placebo y glicopirronio (ver tabla 1). Comparado con formoterol se observaron mejoras en el estudio PINNACLE 2 (ver Tabla 1). En el estudio PINNACLE 4, BEVESPI® AEROSPHERE® mejoró la disnea, lo cual se mostró mediante la puntuación focal del índice de disnea transicional (TDI, por sus siglas en inglés) durante 24 semanas comparado con placebo y glicopirronio (ver tabla 1).

Calidad de vida relacionada con la salud:

En los estudios PINNACLE 1, PINNACLE 2 y PINNACLE 4, BEVESPI® AEROSPHERE® mejoró la calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad, lo cual vino indicado por una reducción en la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, por sus siglas en inglés) a lo largo de 24 semanas, comparado con placebo y con glicopirronio (ver tabla 1). Hubo mejoras comparado con formoterol en PINNACLE 1 y PINNACLE 2.

Tabla 1 Resultados de la función pulmonar, sintomáticos y de la calidad de vida relacionada con la salud a lo largo de 24 semanas

Comparaciones de tratamientos de Bevespi Aerosphere	Diferencia entre tratamientos (intervalos de confianza del 95 %, valor de p)				
	VEMS ₁ valle (ml) ^a	VEMS ₁ pico (ml) ^a	Puntuación focal en el SACTDI/TDI ^b	Puntuación total en el SGRQ	Ventolin de rescate al día (inhalaciones/día) ^c
PINACLE 1					
Bevespi Aerosphere (n = 526) en comparación Con 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 [#]	-1,8 (-1,43; -0,73) p < 0,0001 [#]
Bevespi Aerosphere (n = 526) en comparación Con glicopirronio (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) en comparación Con formoterol Fumarato (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
PINACLE 2					
Bevespi Aerosphere (n = 510) en comparación Con 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) en comparación Con 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) en comparación con formoterol 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 [#]
PINACLE 4					
Bevespi Aerosphere (n = 551) en comparación Con 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) en comparación Con 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) en comparación	72 (52; 92)	97 (75; 119)	0,15 (-0,11; 0,41)	-0,27 (-1,59; 1,05)	-0,41 (-0,80; -0,03)

Con formoterol fumarato (n = 480)	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,2530	p = 0,6908	p = 0,0345 [#]
--------------------------------------	------------	------------	------------	------------	-------------------------

N Número en la población por intención de tratamiento

a Variable principal en todos los estudios.

b En los estudios PINNACLE 1 y PINNACLE 2 se utilizó el SAC-TDI. En PINNACLE 4, el TDI. El SAC-TDI fue la variable principal en los estudios PINNACLE 1 y PINNACLE 2 solo.

c De la población de usuarios de Ventolin de rescate en el estudio PINNACLE 4.

En este estudio se utilizó un procedimiento de análisis estadístico jerárquico y esta comparación estaba por debajo de una comparación que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir la significación estadística de esta comparación.

Exacerbaciones de la EPOC:

Los estudios individuales no fueron diseñados de forma específica para evaluar el efecto de los tratamientos en exacerbaciones de la EPOC y los pacientes eran retirados del estudio si se producía una exacerbación grave o más de dos exacerbaciones moderadas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BEVESPI® AEROSPHERE® en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver Posología y modo de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas:

Tras la inhalación de la combinación de glicopirronio y formoterol, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada al administrar cada principio activo por separado. Por tanto, para la farmacocinética, cada componente se puede considerar por separado.

Efecto de una cámara de inhalación

El uso de BEVESPI® AEROSPHERE® con la cámara Aerochamber Plus Flow-Vu en pacientes con EPOC aumentó la exposición sistémica total a glicopirronio (determinada a través del AUC₀₋₁₂) en un 16 %, mientras que la exposición a formoterol no presentó cambios.

Absorción:

Glicopirronio: Después de la administración por vía inhalatoria de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con EPOC, la C_{max} ocurrió a los 5 minutos. El estado estacionario se alcanza dentro de los 2 a 3 días de dosis repetidas de BEVESPI® AEROSPHERE® y el grado de exposición es de aproximadamente 2,3 veces mayor que la primera dosis.

Fumarato de formoterol: Después de la administración por vía inhalatoria de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con EPOC, la C_{max} ocurrió dentro de los 20 a 60 minutos. El estado estacionario se alcanza dentro de los 2 a 3 días de la dosis repetida con BEVESPI® AEROSPHERE® y el grado de exposición es aproximadamente 1,5 veces mayor que la primera dosis.

Un estudio del depósito pulmonar con BEVESPI® AEROSPHERE® realizado en voluntarios sanos mostró que, en promedio, el 38 % de la dosis nominal se deposita en los pulmones. El medicamento se depositó en las vías respiratorias centrales y periféricas.

Distribución:

Glicopirronio: Los análisis farmacocinéticos mostraron que las estimaciones de V_c/F (volumen del compartimento central) y V_p/F (volumen de compartimento periférico) son

741 L y 2990 L, respectivamente. En el intervalo de concentración de 2-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas de glicopirronio estuvo comprendida entre el 43 % y el 54 %.

Fumarato de formoterol: Los análisis farmacocinéticos mostraron que las estimaciones de V_c/F (volumen del compartimento central) y V_p/F (volumen de compartimento periférico) de formoterol estimado a través del análisis de farmacocinética poblacional es de 1.030 L y 647 L, respectivamente. Por encima del rango de concentración de 10-500 nmol/L, la unión a proteína plasmática de fumarato de formoterol se ubicó entre 46% y 58%.

Metabolismo:

Glicopirronio: Con base en la información de la literatura publicada, y de un estudio in vitro en hepatocitos humanos el metabolismo juega un rol menor en la eliminación general de glicopirronio. Se observó que CYP2D6 fue la enzima predominante implicada en el metabolismo de glicopirronio.

Los estudios in vitro indican que glicopirronio no inhibe ninguno de los subtipos del citocromo P450 y que no hay inducción del CYP1A2, 2B6 ni 3A4.

Fumarato de formoterol: El metabolismo primario de fumarato de formoterol se realiza mediante glucuronidación directa y O-demetilación, seguido por la conjugación de glucuronida en metabolitos inactivos. La vía metabólica secundaria incluye conjugación de deformilación y sulfato. Se ha identificado a CYP2D6 y CYP2C como los principales responsables de O-demetilación.

Los estudios in vitro indican que formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 a concentraciones relevantes desde el punto de vista terapéutico.

Eliminación:

Glicopirronio: Después de la administración intravenosa de 0,2 mg de glicopirronio radiomarcado, 85% de la dosis recuperada se recuperó en orina a las 48 horas posteriores a la dosis y también se recuperó un poco de radioactividad en la bilis. La vida media de eliminación terminal mediante el análisis farmacocinético de la población fue aproximadamente 15 horas.

Formoterol fumarate: La excreción de formoterol se estudió en seis voluntarios sanos después de la administración simultánea de formoterol radiomarcado por vía oral e intravenosa. En ese estudio, el 62 % del formoterol radiomarcado se excretó en la orina, mientras que el 24 % se eliminó a través de las heces. Tras la inhalación oral, la semivida de eliminación terminal de formoterol calculada a partir del análisis de farmacocinética poblacional fue de 13 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada En función de los datos disponibles, no es necesario el ajuste de la posología de BEVESPI® AEROSPHERE® a los pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios farmacocinéticos con BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, debido a que el fumarato de formoterol se elimina principalmente por vía metabólica hepática, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. Glicopirronio se elimina principalmente de la circulación sistémica por excreción renal y, por tanto, no se espera que la insuficiencia hepática provoque una exposición sistémica

insegura.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios farmacocinéticos con BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, debido a que el glicopirronio se elimina principalmente por vía metabólica renal, cuando el glicopirronio fue administrado por vía intravenosa en pacientes urémicos que se someten a trasplante renal, la vida media de eliminación fue significativamente mayor (46,8 minutos) que en pacientes sanos (18,6 minutos). El AUC media (10,6 hr·mcg/mL), el depuramiento plasmático medio (0,43 L/hr/kg), y la excreción por orina media de 3 horas (0,7%) para glicopirronio fue también significativamente distinta a las de los controles (3,73 hr·mcg/mL, 1.14 L/hr/kg, y 50%, respectivamente).

Otras poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional de glicopirronio basado en los datos recopilados en un total de 311 pacientes con EPOC. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se obtuvo mediante un modelo de distribución, metabolismo y eliminación bicompartimental con absorción de primer orden y eliminación lineal. El aclaramiento (CL/F) típico de glicopirronio fue de 124 l/h.

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional de formoterol basado en los datos recopilados en un total de 437 pacientes con EPOC. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se obtuvo mediante un modelo de distribución, metabolismo y eliminación bicompartimental con una constante de velocidad de absorción de primer orden y eliminación lineal. El aclaramiento (CL/F) típico de formoterol fue de 99 l/h.

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el sexo y el peso sobre los parámetros farmacocinéticos de glicopirronio y formoterol.

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) a ambos compuestos entre participantes japoneses y occidentales sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes para comparar la exposición entre otras etnias o razas.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

La toxicidad observada en estudios con la combinación de glicopirronio y formoterol en perros estuvo asociada a la acción farmacológica de formoterol, incluidos efectos observados principalmente en el sistema cardiovascular que consisten en hiperemia, taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Estas son manifestaciones farmacológicas conocidas que se han observado tras la administración de agonistas $\alpha\alpha$ adrenérgicos en dosis altas. No se observaron efectos significativos atribuibles a glicopirronio.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales con formoterol muestran una ligera reducción de la fertilidad en ratas macho con una elevada exposición sistémica y pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia posnatal temprana y un menor peso al nacer, a exposiciones sistémicas considerablemente superiores a las alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales tienen poca relevancia para el hombre. Se ha observado un ligero aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos en ratas y ratones tratados con formoterol; este efecto se considera un efecto de la clase farmacológica en roedores tras



la exposición a largo plazo a dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales con glicopirronio muestran reducciones en pesos fetales en ratas y conejos, y poca ganancia de peso corporal de la descendencia de ratas antes del destete a dosis sistémicas considerablemente mayores que las alcanzadas con el uso clínico. No se observaron signos de carcinogenicidad en estudios de 2 años en ratas y ratones

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

La dosis recomendada es dos inhalaciones de BEVESPI® AEROSPHERE® dos veces al día, (dos a la mañana y dos a la noche), por vía inhalatoria oral. Se debe aconsejar a los pacientes de no realizar más de dos inhalaciones dos veces al día.

Dosis olvidada:

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar lo antes posible y la dosis siguiente se administrará a la hora habitual. No se debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Dosis en poblaciones especiales

Pacientes ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes ancianos. (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Pacientes pediátricos: BEVESPI® AEROSPHERE® no debe utilizarse en pacientes menores a 18 años.

Insuficiencia hepática: BEVESPI® AEROSPHERE® se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como el fumarato de formoterol se elimina principalmente por vía metabólica hepática, los pacientes con enfermedad hepática deben ser estrictamente controlados (ver Advertencias y precauciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia renal: BEVESPI® AEROSPHERE® se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, como el glicopirronio se elimina principalmente por vía metabólica renal, los pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal con diálisis, solo se debe utilizar si el beneficio esperado supera los posibles riesgos ver Advertencias y precauciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Administración

Vía inhalatoria.

Instrucciones de uso y manejo:

Al presionar BEVESPI® AEROSPHERE®, un volumen de la suspensión se expulsa del envase a presión a gran velocidad. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla al

mismo tiempo que pulsa el inhalador, el principio activo seguirá en el aire inspirado hacia las vías respiratorias.

Nota: Se debe indicar a los pacientes la técnica de inhalación correcta. Es importante indicar al paciente que:

- Lea de manera detenida las instrucciones de uso del prospecto que acompaña a cada inhalador.
- No utilice el inhalador si el material secante, que está dentro de la bolsita de aluminio, se ha filtrado fuera de su envase.
- Prepare el inhalador, agítelo y presione al aire cuatro veces antes del primer uso, o dos veces cuando no lo haya usado durante más de siete días, haya estado expuesto a bajas temperaturas o se haya caído.

Para que se deposite la cantidad adecuada de los principios activos en los pulmones, la pulsación se debe coordinar con la inhalación.

Los pacientes que tengan dificultades para coordinar la pulsación con la inspiración pueden usar BEVESPI® AEROSPHERE® con una cámara de inhalación para garantizar la correcta administración del producto. Se ha demostrado compatibilidad con la cámara Aerochamber Plus Flow-Vu (ver Contraindicaciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Información importante:

- **Solo para uso por vía inhalatoria.**
- Use BEVESPI® AEROSPHERE® exactamente como fue indicado por su médico.
- Si tiene alguna duda sobre el uso de su inhalador, consulte a su médico.

Partes de su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® (Ver Figura 1):

- BEVESPI® AEROSPHERE® es suministrado como un cartucho que encaja dentro de un actuador con indicador de dosis.
-No use el actuador BEVESPI® AEROSPHERE® con un cartucho de medicamento de otro inhalador.
BEVESPI® AEROSPHERE® contiene un indicador de dosis ubicado en la parte superior del cartucho (Ver Figura 1). La ventana del indicador de dosis le mostrará cuántos puffs de medicamento restan. Cada vez que usted presiona el centro del indicador de dosis se libera un puff de medicamento.

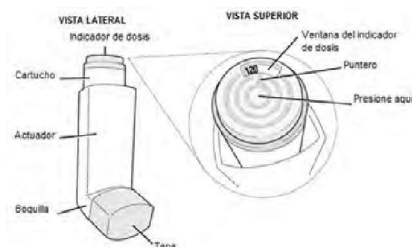


Figura 1

Antes de usar BEVESPI® AEROSPHERE® por primera vez, asegúrese que el puntero del indicador de dosis esté apuntando a la derecha de la marca de “120” en la ventana del indicador de dosis (**Ver Figura 1**).

- El puntero estará apuntando a 120 después de 10 puffs dispensados de BEVESPI® AEROSPHERE®. Esto significa que restan 120 puffs de medicamento en el cartucho (**Ver Figura 2a**).
- Luego de haber realizado 10 puffs más, el puntero estará apuntando entre 100 y 120. Esto significa que restan 110 puffs de medicamento en el cartucho (**Ver Figura 2b**).
- Después de otros 10 puffs, el puntero estará apuntando a 100. Esto significa que restan 100 de medicamento en el cartucho (**Ver Figura 2c**).



Figura 2a
120 puffs



Figura 2b
110 puffs



Figura 2c
100 puffs

- La ventana del indicador de dosis continuará moviéndose cada 10 puffs. El número de la ventana del indicador de dosis seguirá cambiando cada 20 puffs.

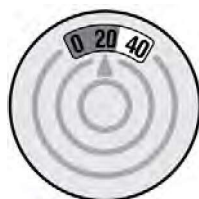


Figura 2d

- El color de la ventana del indicador de dosis cambiará a rojo, cuando resten solamente 20 puffs de medicamento en su inhalador, como se muestra en el área sombreada (**Ver Figura 2d**).

Preparación del inhalador BEVESPI®AEROSPHERE® para el uso:

- BEVESPI® AEROSPHERE® debe estar a temperatura ambiente antes de su uso.
- Su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® viene en un envase de aluminio que contiene un sobre secante (disecante).
 - Remueva el inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® del envase de aluminio.
 - Descarte el envase y el sobre disecante. No ingiera ni aspire el contenido del sobre secante.

Preparación del inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®:

Antes de usar BEVESPI® AEROSPHERE® por primera vez, usted debe preparar el inhalador.

- Quite la tapa de la boquilla (Ver Figura 3). Antes de usar el inhalador, verifique si existe algún objeto dentro de la boquilla.

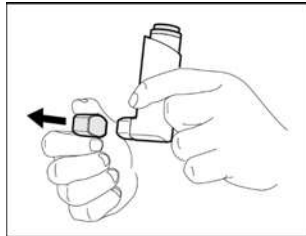


Figura 3

- Sostenga el inhalador de forma vertical, lejos de su cara y agítelo (Ver Figura 4).

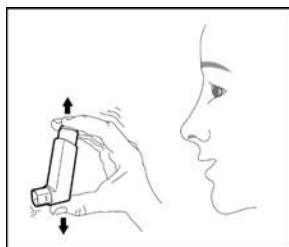


Figura 4

- Para liberar un puff de medicamento de la boquilla, presione firmemente el centro del indicador de dosis hasta que el cartucho deje de moverse en el actuador (Ver Figura 5). Puede oír un clic suave del indicador de dosis a medida que desciende el conteo durante el uso.

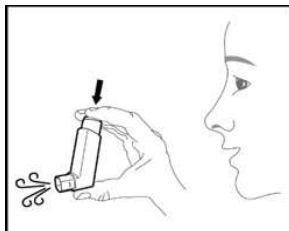


Figura 5

- **Repetir los pasos de preparación 3 veces más (Ver Figura 4 y Figura 5).** Agitar el inhalador antes de cada puff de preparación.
- Después de repetir este proceso 4 veces, el indicador de dosis debe estar apuntando a la derecha de “120” y ahora su inhalador está listo para el uso.

Uso de su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®

Paso 1: Quite la tapa de la boquilla (**Ver Figura 6**).

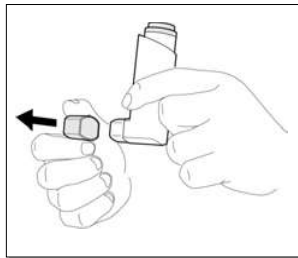


Figura 6

Figura 6 Paso 2: Agite el inhalador antes de cada uso (**Ver Figura 7**).

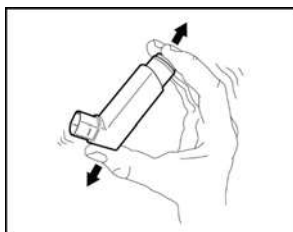


Figura 7

Paso 3: Sostenga la boquilla apuntando hacia usted y espire de la manera más cómoda que pueda a través de la boca (**Ver Figura 8**).

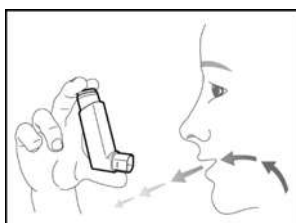


Figura 8

Paso 4: Cierre sus labios alrededor de la boquilla y recline su cabeza hacia atrás, manteniendo la lengua por debajo de la boquilla (**Ver Figura 9**).

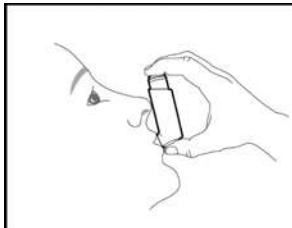


Figura 9

Paso 5: Mientras inspira lenta y profundamente, presione el centro del indicador de dosis

hasta que el cartucho deje de moverse en el actuador y se haya liberado un puff de medicamento (**Ver Figura 10**). Luego deje de presionar el indicador de dosis.

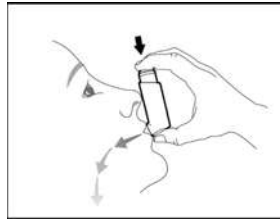


Figura 10

Paso 6: Cuando haya terminado de inspirar, quítese la boquilla de la boca. Mantenga la respiración lo máximo posible, hasta 10 segundos (**Ver Figura 11**).

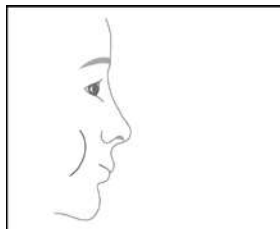


Figura 11

Paso 7: Espire suavemente (**Ver Figura 12**). Repita los pasos 2 a 7 para realizar el segundo puff de BEVESPI® AEROSPHERE®.

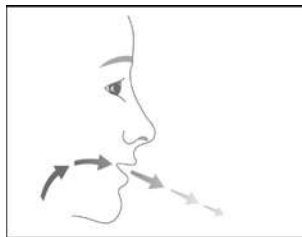


Figura 12

Paso 8: Coloque la tapa sobre la boquilla inmediatamente después del uso (**Ver Figura 13**).

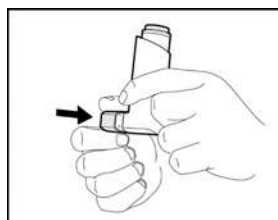


Figura 13

Cómo limpiar el inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®: Limpie el inhalador 1 vez por semana durante las 3 primeras semanas. Es muy importante mantener el inhalador limpio para que el medicamento no se acumule y bloquee el spray a través de la boquilla (Ver Figura 14).

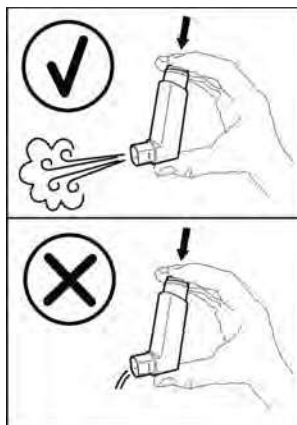


Figura 14

Paso 1: Quite el cartucho del actuador (Ver Figura 15). No limpie el cartucho ni dejar que se humedezca.



Figura 15

Paso 2: Quite la tapa de la boquilla.

Paso 3: Sostenga el actuador debajo de la canilla y deje correr agua tibia a través del actuador durante 30 segundos. Invierta la posición el actuador y enjuáguelo a través de la boquilla por otros 30 segundos (Ver Figura 16).

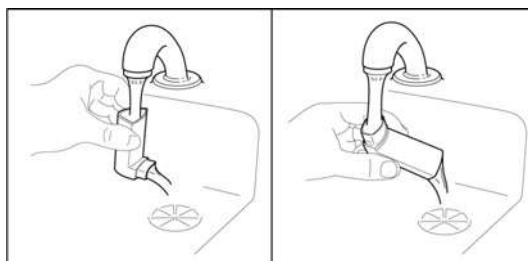


Figura 16

Paso 4: Agite para quitar la mayor cantidad de agua posible del actuador.

Paso 5: Mire dentro del actuador y de la boquilla para asegurarse de que se haya limpiado toda acumulación de medicamento. Si existe alguna acumulación, repita los Pasos 3 a 5 en la sección “**Cómo limpiar su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®**”

Paso 6: Dejar secar el actuador durante la noche (**Ver Figura 17**). **No** colocar el cartucho en el actuador si todavía estuviese húmedo.

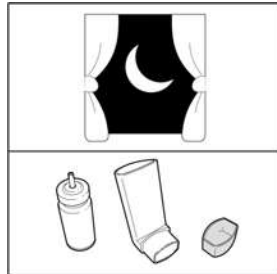


Figura 17

Paso 7: Cuando el actuador esté seco, presione el cartucho suavemente en el actuador (**Ver Figura 18**). No presionar demasiado el cartucho. Esto podría liberar un puff de medicamento.



Figura 18

Paso 8: Reacondicione su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® después de cada limpieza. Para reacondicionar el inhalador, agite el inhalador y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 puffs en el aire lejos de su cara. Ahora su inhalador está listo para usar.

Si usted no utiliza su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® durante más de 7 días o si su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® ha sido expuesto a bajas temperaturas o si se le ha caído su BEVESPI® AEROSPHERE®, usted deberá reacondicionarlo antes del uso.

Para reacondicionar el inhalador, agite el inhalador y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 puffs en el aire lejos de su cara. Ahora su inhalador está listo para usar.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad a glicopirronio, fumarato de formoterol dihidratado (fumarato de formoterol) o a cualquier ingrediente de la formulación o componente de BEVESPI®



AEROSPHERE[®], para un listado completo (ver **FORMAS FARMACÉUTICAS, COMPOSICIÓN Y ENVASE**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Asma

BEVESPI[®] AEROSPHERE[®] no debe utilizarse para tratar el asma

Broncoespasmo paradójico

En estudios clínicos, a la dosis recomendada no se observaron casos de broncoespasmo paradójico con BEVESPI[®] AEROSPHERE[®]. Si se produjese broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y considerar otros tratamientos.

Broncoespasmo agudo

BEVESPI[®] AEROSPHERE[®] no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo (por ejemplo, como terapia de rescate).

Efectos cardiovasculares

Es posible observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas (p. ej., fibrilación atrial y taquicardia), después de administración de antagonistas de los receptores simpaticomiméticos antagonistas del receptor muscarínico, incluidos glicopirronio y formoterol. Los pacientes con cardiopatías no controladas y clínicamente significativas fueron excluidos de los estudios clínicos. BEVESPI[®] AEROSPHERE[®] se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

También se debe proceder con precaución en pacientes con tirotoxicosis o con prolongación conocida o sospechada del intervalo QTc (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hipopotasemia

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir hipopotasemia significativa, lo cual puede aumentar la propensión a padecer arritmias cardíacas. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementos. En los pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa en plasma.

Actividad anticolinérgica



Debido a su actividad anticolinérgica, BEVESPI® AEROSPHERE® se debe utilizar con precaución en los pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho (ver Reacciones Adversas).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, BEVESPI® AEROSPHERE® solo se debe utilizar si el beneficio esperado supera el riesgo posible (ver Propiedades Farmacocinéticas). Se debe vigilar a estos pacientes para detectar posibles reacciones adversas.

Insuficiencia renal

Dado que glicopirronio se excreta principalmente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), incluidos aquellos con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, solo deben recibir tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE® si el beneficio esperado supera el riesgo posible (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

BEVESPI® AEROSPHERE® no contiene Lactosa.

BEVESPI® AEROSPHERE® no contiene Gluten.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacocinéticas

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio /fumarato de formoterol dihidratado). Sin embargo, según los estudios *in vitro*, se considera que la posibilidad de interacciones metabólicas es baja (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Dado que glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, las interacciones medicamentosas se podrían producir con medicamentos que afectan a los mecanismos de excreción renal. *In vitro*, glicopirronio es un sustrato de los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de cimetidina, probado inhibidor de OCT2 y MATE1 sobre los procesos de distribución, metabolismo y eliminación de glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de su exposición sistémica total, (AUC_{0-t}), en un 22 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, en un 23 %, debido a la administración conjunta de cimetidina.

Interacciones farmacodinámicas

Otros Agentes antimuscarínicos y simpaticomiméticos



No se ha estudiado la administración conjunta de BEVESPI® AEROSPHERE® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda, ya que se podrían potenciar las reacciones adversas conocidas de los antagonistas muscarínicos inhalados o de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (ver Advertencias y precauciones y Contraindicaciones)

Aunque no se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas in vivo con BEVESPI® AEROSPHERE®, los estudios indican que no hay datos clínicos de interacciones cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos para EPOC, incluidos broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de acción corta, metilxantinas y corticosteroides orales e inhalados

Hipocalemia inducida por fármaco

El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, corticosteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico inicial de los agonistas β_2 -adrenérgicos, por lo que se recomienda precaución en su uso concomitante (ver Advertencias y precauciones)

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos como formoterol. Por lo tanto, BEVESPI® AEROSPHERE® no debe administrarse junto con bloqueantes β -adrenérgicos (incluso gotas oculares) salvo que existan motivos claramente justificados para su uso. Cuando sea requerido, se puede considerar el uso de bloqueadores β -adrenérgicos cardiosselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

BEVESPI® AEROSPHERE® se debe administrar con precaución a los pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver la sección 4.4).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Los estudios en ratas muestran efectos adversos para la fertilidad solo a concentraciones de dosis superiores a la exposición humana máxima a formoterol (ver Datos preclínicos sobre seguridad). El glicopirronio no causó ningún efecto adverso en la fertilidad en ratas. Es poco probable que BEVESPI® AEROSPHERE® administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad en humanos.

Mujeres embarazadas

No existen estudios adecuados y bien controlados con el uso de BEVESPI® AEROSPHERE® o sus componentes individuales, glicopirronio y fumarato de formoterol, en embarazadas.



Los estudios de dosis única en humanos hallaron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio atravesaron la barrera de la placenta. En estudios en animales, el fumarato de formoterol ha causado efectos adversos en estudios de reproducción a niveles muy altos de exposición sistémica (ver Datos preclínicos sobre seguridad)

BEVESPI® AEROSPHERE® debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio esperado es mayor que los riesgos potenciales al feto. Se debe aconsejar a las mujeres que contacten a su médico si quedan embarazadas durante el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®.

Lactancia

Se desconoce si el glicopirronio y/o fumarato de formoterol son excretados en la leche materna. En ratas, se han detectado pequeñas cantidades de fumarato de formoterol en la leche materna. Además, otros antagonistas muscarínicos (incluso metabolitos) son excretados en la leche de ratas lactantes.

La administración de BEVESPI® AEROSPHERE® en mujeres que están amamantando se debe considerar solamente si el beneficio esperado es mayor que los riesgos potenciales al lactante (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

No se han realizado estudios para investigar el efecto de BEVESPI® AEROSPHERE® sobre la capacidad para realizar tareas que requieren habilidades racionales, motoras o cognitivas. La aparición de dolores de cabeza, visión borrosa, mareos o náuseas pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se caracteriza por los efectos de clase de anticolinérgicos y β_2 -adrenérgicos relacionados con los componentes individuales de la combinación. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el programa de desarrollo clínico (compuesto por 1.588 pacientes que recibieron BEVESPI® AEROSPHERE®) fueron cefalea (1,9 %), náuseas (1,4 %), espasmos musculares (1,4 %) y mareos (1,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La tabla de reacciones adversas se basa en la experiencia con BEVESPI® AEROSPHERE® en ensayos clínicos y en la experiencia con los componentes individuales.

La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 Reacciones adversas por frecuencia y según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferente	Frecuencia
Trastornos del sistema Inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción y prurito	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia ¹	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuentes
	Agitación Inquietud Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹ Mareos	Frecuentes
	Temblores ¹	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia Palpitaciones Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia upraventricular y extrasístoles)	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Boca seca ² , náuseas	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares ¹	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Retención urinaria ²	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico	Frecuentes

¹Reacción adversa a formoterol

²Reacción adversa a glicopirronio

SOBREDOSIS:

Una sobredosis de BEVESPI® AEROSPHERE® puede provocar signos y síntomas anticolinérgicos y β_2 -adrenérgicos exagerados, de los cuales los más frecuentes son visión borrosa, boca seca, náuseas, espasmos musculares, temblores, cefalea, palpitaciones e hipertensión sistólica.

En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático con un control adecuado, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

***Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”:* (011) 4962-6666/2247**

***Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”:* (011) 4654-6648/4658-7777.**

PRESENTACIONES: Disponible en un estuche conteniendo un inhalador con 120 dosis



PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar entre 15 y 30°C.

BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado) debe conservarse dentro del estuche sellado hasta que comienza el período de administración y de debe utilizar dentro de los 3 meses de la apertura del envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en:

Recipharm HC 72 London Road, Holmes Chapel, Cheshire, CW4 8BE, UK.

Acondicionado en:

Astrazeneca Dunkerque Production, 224 Avenue de La Dordogne, Dunkerque 59640- AZDP, Francia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. - Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.053. Director Técnico: Julian Fiori.

BEVESPI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. BEVESPI AEROSPHERE EX-2020-82536003- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 08:07:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.14 08:07:25 -03:00

Información para el paciente

Bevespi® Aerosphere® **Glicopirronio 8,3 mcg / Fumarato de Formoterol dihidratado 5,8 mcg** **Aerosol para inhalación bucal con acción bronquial**

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Aunque presentaran los mismos síntomas que los suyos, podría ser perjudicial para ellos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **BEVESPI® AEROSPHERE®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **BEVESPI® AEROSPHERE®**
3. Cómo usar **BEVESPI® AEROSPHERE®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **BEVESPI® AEROSPHERE®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BEVESPI® AEROSPHERE® y para qué se utiliza

Qué es BEVESPI® AEROSPHERE®:

BEVESPI® AEROSPHERE® contiene dos principios activos:

- Glicopirronio es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA)
- Fumarato de formoterol es un agonista β_2 de acción prolongada (LABA)

Ambos principios activos (Glicopirronio y Fumarato de formoterol) pertenecen a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores. Los broncodilatadores ayudan a relajar los músculos de las vías aéreas y de este modo abrirlas. Esto permite una mayor entrada y salida de aire de los pulmones. De este modo, se facilita la respiración de los pacientes con EPOC y ayuda a evitar la falta de aire y la respiración sibilante.

Este medicamento no cura la EPOC, pero ayuda a controlarla. Por lo tanto, es importante que usted tome **BEVESPI® AEROSPHERE®** de manera regular incluso si se siente bien.

Para qué se usa BEVESPI® AEROSPHERE®

BEVESPI® AEROSPHERE® se utiliza en pacientes adultos que han tenido dificultades respiratorias ocasionadas por una enfermedad pulmonar llamada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluye bronquitis crónica y/o enfisema. En

EPOC, los músculos que están alrededor de las vías respiratorias se tensan, lo que dificulta la respiración.

El medicamento previene que los músculos que rodean las vías respiratorias que llegan a los pulmones se pongan tensos, y de este modo facilita la entrada y la salida de aire en los pulmones.

BEVESPI® AEROSPHERE® libera los principios activos directamente a las vías aéreas en los pulmones a medida que usted inhala lo que le ayudará a reducir los efectos que tiene la EPOC en su vida cotidiana

Si usted es fumador, es importante que deje de fumar. Esto ayudará a reducir los síntomas de EPOC y puede prolongar su vida.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BEVESPI® AEROSPHERE®

No use BEVESPI® AEROSPHERE® si:

- es alérgico a glicopirronio, formoterol fumarato dihidrato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en Contenido del envase e información adicional). Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar **BEVESPI® AEROSPHERE®**.

Advertencias y precauciones

BEVESPI® AEROSPHERE® se utiliza de forma regular como tratamiento de larga duración para EPOC. No utilice este medicamento para tratar una crisis repentina de dificultad respiratoria o sibilancias (emisión de silbidos al respirar).

Dificultades respiratorias inmediatas

Si experimenta opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad respiratoria inmediatamente después de usar **BEVESPI® AEROSPHERE®**:

Deje de usar este medicamento y busque ayuda médica de inmediato, ya que puede tener una grave enfermedad denominada broncoespasmo paradójico.

Consulte a su médico antes de usar BEVESPI® AEROSPHERE® si:

- tiene asma. No utilice este medicamento para el asma.
- tiene problemas de corazón.
- tiene diabetes.
- tiene poca cantidad de potasio en la sangre.
- tiene problemas de la glándula tiroides (llamados "tirotoxicosis").
- tiene un problema en los ojos llamado "glaucoma de ángulo estrecho" o "glaucoma de ángulo cerrado".

- tiene una afección de la próstata o dificultar para orinar.
- tiene una enfermedad de los riñones o del hígado.

Consulte siempre a su médico si presenta cualquier otro problema de salud.

Niños y adolescentes

BEVESPI® AEROSPHERE® no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y **BEVESPI® AEROSPHERE®**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de este medicamento o aumentar la probabilidad de padecer efectos adversos. Dichos medicamentos incluyen:

- aquellos medicamentos que funcionen de forma similar a **BEVESPI® AEROSPHERE®**, como aquellos que contienen principios activos como tiotropio, ipratropio, aclidinio, umeclidinio, salmeterol, vilanterol, olodaterol o indacaterol. En caso de duda, consulte a su médico. No se recomienda utilizar **BEVESPI® AEROSPHERE®** junto con estos medicamentos;
- los medicamentos que disminuyen el potasio en la sangre. Dichos medicamentos incluyen:
 - corticoesteroides tomados por vía oral (como prednisolona),
 - diuréticos (como furosemida o hidroclorotiazida) usados para la tensión arterial elevada,
 - algunos medicamentos utilizados para tratar dolencias respiratorias llamados metilxantinas (como la teofilina);
- medicamentos llamados betabloqueantes, que se pueden administrar para tratar la tensión arterial alta u otros problemas del corazón (como atenolol o propranolol), o para tratar el glaucoma (como timolol)
- medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón). Esto incluye medicamentos para el tratamiento de:
 - depresión (como inhibidores de monoamina oxidasa o antidepresivos tricíclicos),
 - infecciones bacterianas (como eritromicina, claritromicina, telitromicina),
 - reacciones alérgicas (anti-histamínicos).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar **BEVESPI® AEROSPHERE®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No use **BEVESPI® AEROSPHERE®** si está embarazada a menos que su médico le indique que puede hacerlo.

No use **BEVESPI® AEROSPHERE®** si está en periodo de lactancia a menos que su médico le indique que puede hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que **BEVESPI® AEROSPHERE®** afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, mareos y náuseas son efectos adversos comunes que se pueden producir. Si esto sucede, no conduzca ni utilice máquinas.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que **BEVESPI® AEROSPHERE®** contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

BEVESPI® AEROSPHERE® no contiene Lactosa.

BEVESPI® AEROSPHERE® no contiene Gluten.

3. Cómo usar BEVESPI® AEROSPHERE®

Siempre utilice **BEVESPI® AEROSPHERE®** tal como ha sido indicado por su médico. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Los pacientes que tengan dificultades para coordinar la pulsación con la inspiración pueden usar **BEVESPI® AEROSPHERE®** una cámara de inhalación para garantizar la correcta administración del producto. Se ha demostrado compatibilidad con la cámara Aerochamber Plus Flow-Vu.

No utilice **BEVESPI® AEROSPHERE®** más de dos veces por día.

Lea las "Instrucciones de uso" al final de este prospecto. Usted puede usar **BEVESPI® AEROSPHERE®** en cualquier momento antes o después de las comidas o bebidas.

Dosis habitual en adultos:

Realice dos inhalaciones (puffs) de **BEVESPI® AEROSPHERE®** a la mañana y dos inhalaciones (puffs) a la noche, por vía inhalatoria oral.

Dosis olvidada:

Si usted se olvidó de tomar una dosis, inhale la dosis tan pronto como sea posible. Sin embargo, si se acerca la hora de la siguiente dosis, suspenda la dosis olvidada. No tome una dosis extra para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®

Este medicamento es para uso de larga duración. Solo será efectivo mientras lo esté utilizando. Aunque se sienta mejor, no interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo diga, ya que sus síntomas podrían empeorar. Si desea interrumpir el tratamiento, consulte primero con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

Sobredosis

Si toma **BEVESPI® AEROSPHERE®** en exceso, consulte a un médico inmediatamente; puede requerir atención médica. Usted puede experimentar visión borrosa, dificultades para orinar, boca seca, náusea y ritmo cardíaco acelerado o irregular

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar **BEVESPI® AEROSPHERE®** y busque atención médica inmediata si nota alguno de los siguientes síntomas:

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas:

- hinchazón de la cara, en especial alrededor de la boca (hinchazón de la lengua o garganta que puede dificultar la deglución);
- erupción o urticaria junto con dificultad para respirar
- sensación repentina de que va a desmayarse

Estos síntomas pueden ser signos de una reacción alérgica que puede llegar a ser grave.

Otros posibles efectos adversos

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza

- boca seca
- sensación de malestar (náuseas)
- micción dolorosa y frecuente (pueden ser signos de infección en el tracto urinario)
- calambres musculares
- dolor torácico
- ansiedad
- mareos

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- temblores
- concentración de glucosa en sangre elevada
- agitación
- sensación de inquietud
- dificultad para dormir
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- dificultad para orinar (retención urinaria)

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

5. Conservación de BEVESPI® AEROSPHERE®

Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conserve entre 15 y 30°C.

BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio/ fumarato de formoterol dihidratado) debe conservarse dentro del estuche sellado hasta que comienza el período de administración y se debe utilizar dentro de los 3 meses posteriores a la apertura del envase.

No utilice **BEVESPI® AEROSPHERE®** después de su fecha de expiración, señalada en el rótulo, estuche y envase del inhalador después de "VENCE".

No utilice **BEVESPI® AEROSPHERE®** si observa que el envase está dañado o presenta signos de adulteración.

El cartucho no debe estar perforado o quemado, incluso cuando parece vacío. No utilice ni almacene el medicamento cerca de una fuente de calor o la llama. No lo exponga a temperaturas mayores a 50°C.

Descarte su inhalador después de la última dosis.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BEVESPI® AEROSPHERE® Los ingredientes activos son: Glicopirronio micronizado y Fumarato de formoterol dihidratado micronizado. Cada dosis medida contiene: Glicopirronio (como glicopirronio bromuro micronizado) 8,3 mcg y Fumarato de formoterol dihidratado micronizado 5,8 mcg.

Los demás componentes (excipientes) son:

Hidrofluoroalcano (HFA-134^a, partículas porosas (compuestas de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC) y cloruro de calcio) que forman una co-suspensión con los cristales del fármaco.

Contenido del envase:

BEVESPI® AEROSPHERE® se encuentra envuelto en una bolsa de aluminio que contiene un empaque de secado (desecante).

BEVESPI® AEROSPHERE® es un inhalador con indicador de dosis, cada inhalador tiene un cuerpo blanco y una boquilla. La boquilla está cubierta con una tapa protectora naranja removible.

Presentación de BEVESPI® AEROSPHERE®: Disponible en un estuche conteniendo un inhalador con 120 dosis

Instrucciones de uso y manejo:

Lea estas Instrucciones de uso antes de empezar a usar **BEVESPI® AEROSPHERE®** y cada vez que adquiera un envase nuevo dado que podría existir nueva información. Esta información no reemplaza la consulta médica acerca de su estado clínico o tratamiento.

Información importante:

- **Solo para uso por vía inhalatoria.**
- Use **BEVESPI® AEROSPHERE®** exactamente como fue indicado por su médico.
- Si tiene alguna duda sobre el uso de su inhalador, consulte a su médico.

Partes de su inhalador **BEVESPI® AEROSPHERE®** (Ver Figura 1):

- **BEVESPI® AEROSPHERE®** es suministrado como un cartucho que encaja dentro de un actuador con indicador de dosis.
-**No** utilice el actuador **BEVESPI® AEROSPHERE®** con un cartucho de medicamento de otro inhalador.
-**No** utilice el cartucho de **BEVESPI® AEROSPHERE®** con un actuador de otro inhalador.

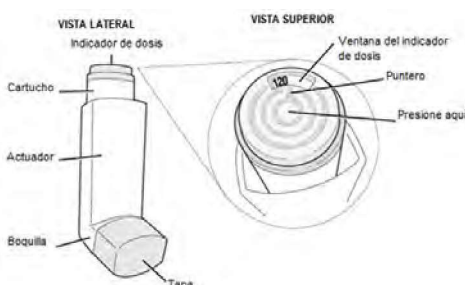


Figura 1

- **BEVESPI® AEROSPHERE®** contiene un indicador de dosis ubicado en la parte superior del cartucho (**Ver Figura 1**). La ventana del indicador de dosis le mostrará cuántos puffs de medicamento restan. Cada vez que usted presiona el centro del indicador de dosis se libera un puff de medicamento.

Antes de usar BEVESPI® AEROSPHERE® por primera vez, asegúrese que el puntero del indicador de dosis esté apuntando a la derecha de la marca de "120" en la ventana del indicador de dosis (**Ver Figura 1**).

- El puntero estará apuntando a 120 después de 10 puffs dispensados de **BEVESPI® AEROSPHERE®**. Esto significa que restan 120 puffs de medicamento en el cartucho (**Ver Figura 2a**).
- Luego de haber realizado 10 puffs más, el puntero estará apuntando entre 100 y 120. Esto significa que restan 110 puffs de medicamento en el cartucho (**Ver Figura 2b**).
- Después de otros 10 puffs, el puntero estará apuntando a 100. Esto significa que restan 100 de medicamento en el cartucho (**Ver Figura 2c**).



Figura 2a
120 puffs



Figura 2b
110 puffs



Figura 2c
100 puffs

- La ventana del indicador de dosis continuará moviéndose cada 10 puffs. El número de la ventana del indicador de dosis seguirá cambiando cada 20 puffs.

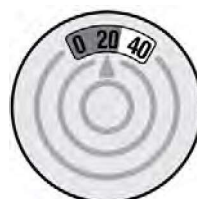


Figura 2d

- El color de la ventana del indicador de dosis cambiará a rojo, cuando resten solamente 20 puffs de medicamento en su inhalador, tal como se muestra en el área sombreada (**Ver Figura 2d**).

Preparación del inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® para el uso:

- **BEVESPI® AEROSPHERE®** debe estar a temperatura ambiente antes de su uso.
- Su inhalador **BEVESPI® AEROSPHERE®** viene en un envase de aluminio que contiene un sobre secante (dIsecante).

- o Remueva el inhalador **BEVESPI® AEROSPHERE®** del envase de aluminio.
- o Descarte el envase y el sobre disecante. No ingiera ni aspire el contenido del sobre secante.

Preparación del inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®:

Antes de usar BEVESPI® AEROSPHERE® por primera vez, usted debe preparar el inhalador.

- Quite la tapa de la boquilla (**Ver Figura 3**). Antes de usar el inhalador, verifique si existe algún objeto dentro de la boquilla.

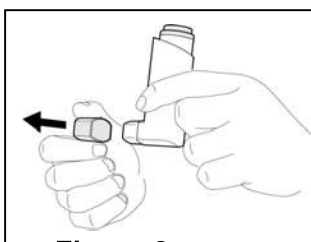


Figura 3

- Sostenga el inhalador de forma vertical, lejos de su cara y agítelo (**Ver Figura 4**).

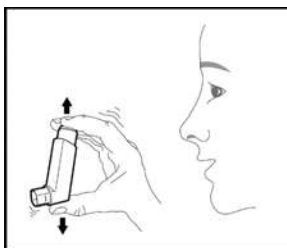


Figura 4

- Para liberar un puff de medicamento de la boquilla, presione firmemente el centro del indicador de dosis hasta que el cartucho deje de moverse en el actuador (**Ver Figura 5**). Puede oír un click suave del indicador de dosis a medida que desciende el conteo durante el uso.

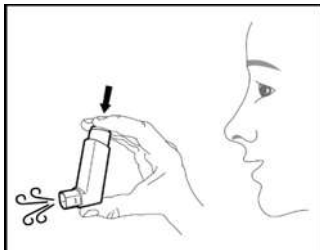


Figura 5

- **Repetir los pasos de preparación 3 veces más (Ver Figura 4 y Figura 5).** Agitar el inhalador antes de cada puff de preparación.
- Después de repetir este proceso 4 veces, el indicador de dosis debe estar apuntando a la derecha de "120" y ahora su inhalador está listo para el uso.

Uso de su inhalador **BEVESPI® AEROSPHERE®**

Paso 1: Quite la tapa de la boquilla (**Ver Figura 6**).

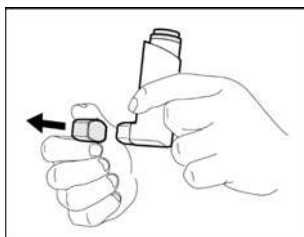


Figura 6

Paso 2: Agite el inhalador antes de cada uso (**Ver Figura 7**).

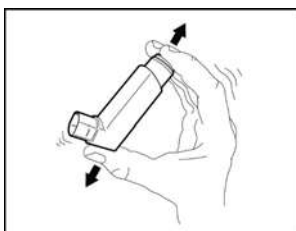


Figura 7

Paso 3: Sostenga la boquilla apuntando hacia usted y espire de la manera más cómoda que pueda a través de la boca (**Ver Figura 8**).

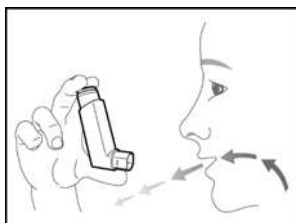


Figura 8

Paso 4: Cierre sus labios alrededor de la boquilla y recline su cabeza hacia atrás, manteniendo la lengua por debajo de la boquilla (**Ver Figura 9**).

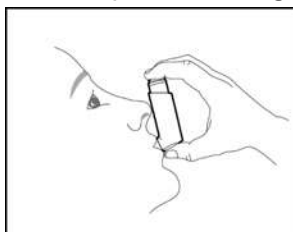


Figura 9

Paso 5: Mientras inspira lenta y profundamente, presione el centro del indicador de dosis hasta que el cartucho deje de moverse en el actuador y se haya liberado un puff de medicamento (**Ver Figura 10**). Luego deje de presionar el indicador de dosis.

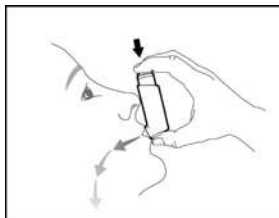


Figura 10

Paso 6: Cuando haya terminado de inspirar, quítese la boquilla de la boca. Mantenga la respiración lo máximo posible, hasta 10 segundos (**Ver Figura 11**).

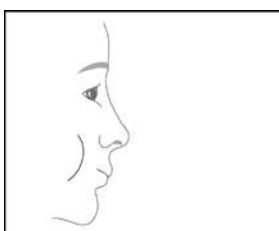


Figura 11

Paso 7: Espire suavemente (**Ver Figura 12**). Repita los pasos 2 a 7 para realizar el segundo puff de **BEVESPI® AEROSPHERE®**

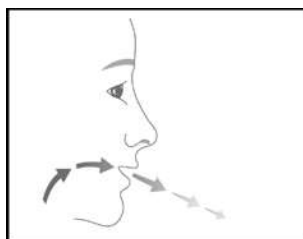


Figura 12

Paso 8: Coloque la tapa sobre la boquilla inmediatamente después del uso (**Ver Figura 13**).

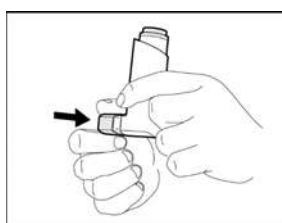


Figura 13

Cómo limpiar el inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®:

Limpie el inhalador 1 vez por semana durante las 3 primeras semanas. Es muy importante mantener el inhalador limpio para que el medicamento no se acumule y bloquee el spray a través de la boquilla (**Ver Figura 14**).

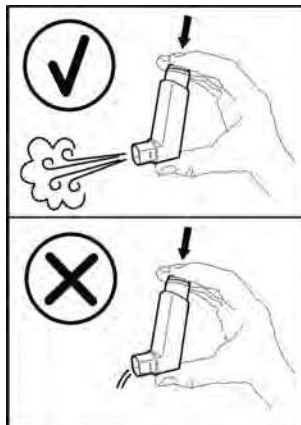


Figura 14

Paso 1: Quite el cartucho del actuador (Ver Figura 15). **No** limpie el cartucho ni dejar que se humedezca.



Figura 15

Paso 2: Quite la tapa de la boquilla.

Paso 3: Sostenga el actuador debajo de la canilla y deje correr agua tibia a través del actuador durante 30 segundos. Invierta la posición del actuador y enjuáguelo a través de la boquilla por otros 30 segundos (Ver Figura 16)

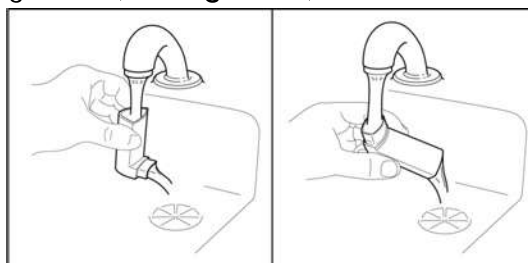


Figura 16

Paso 4: Agite para quitar la mayor cantidad de agua posible del actuador.

Paso 5: Mire dentro del actuador y de la boquilla para asegurarse de que se haya limpiado toda acumulación de medicamento. Si existe alguna acumulación, repita los Pasos 3 a 5 en la sección "Cómo limpiar su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE®"

Paso 6: Dejar secar el actuador durante la noche (Ver Figura 17). **No** colocar el cartucho en el actuador si todavía estuviese húmedo.

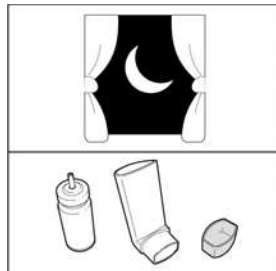


Figura 17

Paso 7: Cuando el actuador esté seco, presione el cartucho suavemente en el actuador (**Ver Figura 18**). No presionar demasiado el cartucho. Esto podría liberar un puff de medicamento.



Figura 18

Paso 8: Reacondicione su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® después de cada limpieza. Para reacondicionar el inhalador, agite el inhalador y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 puffs en el aire lejos de su cara.

Ahora su inhalador está listo para usar.

Si usted no utiliza su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® durante más de 7 días o si su inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® ha sido expuesto a bajas temperaturas o si se le ha caído su BEVESPI® AEROSPHERE®, usted deberá reacondicionarlo antes del uso.

Para reacondicionar el inhalador, agite el inhalador y presione el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 puffs en el aire lejos de su cara. Ahora su inhalador está listo para usar.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado en: Recipharm HC 72 London Road, Holmes Chapel, Cheshire, CW4 8BE, UK.

Acondicionado en: AstraZeneca Dunkerque Production, 224 Avenue de La Dordogne, Dunkerque 59640, Francia.



Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.053.. Director Técnico: Julian Fiori-Farmacéutico

BEVESPI® y AEROSPHERE® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°.



anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. BEVESPI AEROSPHERE EX-2020-82536003- -
APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 08:07:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.14 08:07:11 -03:00