



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-7076-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 29 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000197-18-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000197-18-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 21/06/2019 15:25:58 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2018-49317871.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BEVESPI AEROSPHERE y nombre/s genérico/s GLICOPIRRONIO - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 21/06/2019 15:25:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 12/07/2019 14:04:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 13/05/2019 08:42:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 13/05/2019 08:42:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 13/05/2019 08:42:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 13/05/2019 08:42:42 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°..." , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades:

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000197-18-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.29 15:41:18 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 15:41:26 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

(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 tomar 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.

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 utilizar BEVESPI® AEROSPHERE®

- si es alérgico a glicopirronio, fumarato de formoterol dihidratado o cualquiera de los ingredientes de este medicamento
- si usted tiene menos de 18 años
- para tratar síntomas repentinos de EPOC, como falta de aire o respiración sibilante. Siempre lleve un inhalador de rescate con usted para tratar los síntomas repentinos. Si no posee un inhalador de rescate, pídale a su médico que le recete uno
- para el tratamiento del asma

Para prevenir efectos colaterales y asegurar el uso correcto, consulte a su médico antes de tomar BEVESPI® AEROSPHERE®. Infórmele de cualquier cuadro o problema que pueda tener, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos
- es hipertenso
- tiene convulsiones
- tiene problemas de tiroides
- tiene problemas oculares como por ejemplo: glaucoma, dolor ocular, visión borrosa, ve halos alrededor de las luces o imágenes de colores
- tiene problemas de próstata o dificultades para orinar
- tiene trastornos hepáticos o renales severos
- tiene diabetes
- tiene niveles bajos de potasio en sangre
- está tomando medicamentos similares para su enfermedad pulmonar
- está embarazada o planifica quedar embarazada. Consulte a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®. Su médico evaluará el beneficio del tratamiento para usted y el riesgo fetal
- está amamantando. Se desconoce si BEVESPI® AEROSPHERE® puede pasar a la leche materna

Otras advertencias que usted debe conocer:

Conducir vehículos y utilizar máquinas

Evite conducir y utilizar máquinas si tiene mareos, náuseas, visión borrosa o dolores de cabeza.

Empeoramiento de los síntomas de EPOC

Informe a su médico de inmediato si sus síntomas de EPOC no mejoran o si empeoran durante el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®. También informe a su médico si necesita utilizar su inhalador de rescate con mayor frecuencia. Estos pueden ser signos de que su EPOC está empeorando o que sus dosis de BEVESPI® AEROSPHERE® requiere un cambio.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluso cualquier fármaco, vitamina, minerales, suplementos naturales o medicinas alternativas.

Posibles interacciones con BEVESPI® AEROSPHERE®:

- Otros medicamentos utilizados para tratar problemas respiratorios
- Corticoesteroides orales, tales como prednisona, utilizados para suprimir el sistema inmune y tratar la inflamación
- Algunos tipos de diuréticos utilizados para tratar la hipertensión arterial y problemas cardíacos, los cuáles disminuyen la cantidad de potasio en sangre
- β bloqueantes, tales como atenolol o propanolol, utilizados para el tratamiento de la hipertensión u otros problemas cardíacos
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión, tales como inhibidores de monoamino oxidasa (MAO) y antidepresivos tricíclicos
- gotas oftalmológicas, tales como timolol, utilizadas para el tratamiento de glaucomas

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.

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:

Réalice 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.

Sobredosis:

Si toma BEVESPI® AEROSPHERE® en exceso, 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 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.

4. Posibles efectos adversos

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios que usted puede presentar al tomar BEVESPI® AEROSPHERE®. Si presenta algún efecto secundario no incluido a continuación, contacte a su médico.

Los efectos secundarios pueden incluir:

- Boca seca
- Dolor de cabeza
- Temblor
- Nausea
- Calambres/espasmos musculares
- Ansiedad/agitación
- Nerviosismo
- Intranquilidad
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Fatiga
- Mareos
- Tos
- Vómitos

Efectos secundarios severos y cómo proceder			
Síntoma / efecto	Consulte a su médico		Interrumpa el medicamento y busque ayuda médica de inmediato
	Solo si es severo	En todos los casos	
POCO FRECUENTE			
Reacciones alérgicas severas: rash; urticaria; inflamación de la cara, labios, lengua o garganta; dificultad al tragar o respirar			X
Pálpitaciones: latidos inusualmente acelerados o irregulares		X	
Dolor en el pecho		X	
MUY POCO FRECUENTE			
Infección del tracto urinario: orina frecuente, dolor al orinar, sangre en la orina		X	

Efectos secundarios severos y cómo proceder			
Síntoma / efecto	Consulte a su médico		Interrumpa el medicamento y busque ayuda médica de inmediato
	Solo si es severo	En todos los casos	
DESCONOCIDO			

Bróncoespasmo paradójal: opresión repentina del pecho, tos, silbido o falta de aire inmediatamente después de inhalar el medicamento			X
Glaucoma: aparición o agravamiento de la presión en los ojos, dolor o molestia ocular, visión borrosa, visión de halos de colores brillantes alrededor de las luces, ojos rojos			X
Retención urinaria: dificultad al orinar, orina frecuente, orina débil o en gotas		X	
Potasio bajo en sangre: debilidad muscular, espasmos y/o latidos irregulares		X	
Azúcar alta en sangre: orina frecuente, sed y hambre		X	

Si usted presenta algún síntoma o efecto secundario molesto que no haya sido incluido en la lista o que se vuelve lo suficientemente severo como para interferir en sus actividades cotidianas, consulte a su médico.

*“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-fosfocolina (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:

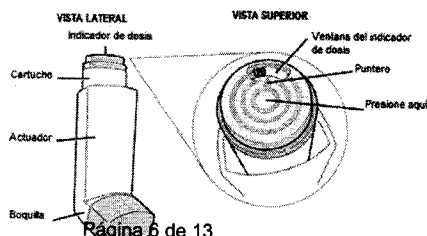
Lea estas Instrucciones de uso antes de empezar a usar **BEVESPI® AEROSPHERE®** y cada vez que adquiera un envase nuevo dado que podría existir nueva información. Esta información no reemplaza la consulta médica acerca de su estado clínico o tratamiento.

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.



Página 6 de 13

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**).

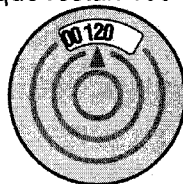


Figura 2a
120 puffs

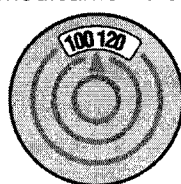


Figura 2b
110 puffs

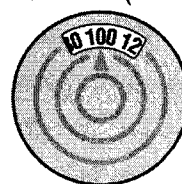


Figura 2c
100 puffs

- 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.

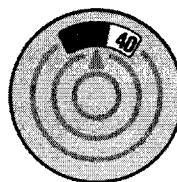


Figura 2d

- 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 (diseccante).
- 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.

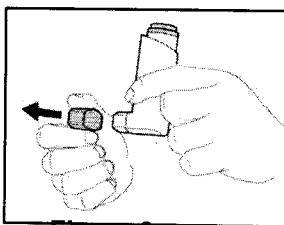


Figura 3

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

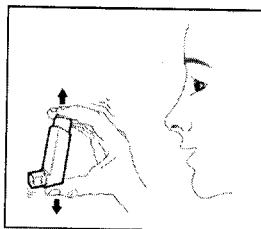


Figura 4

- 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 click suave del indicador de dosis a medida que desciende el conteo durante el uso.

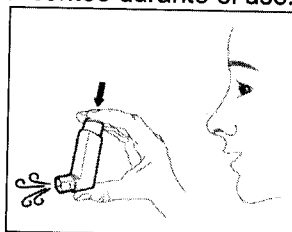


Figura 5

- **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).

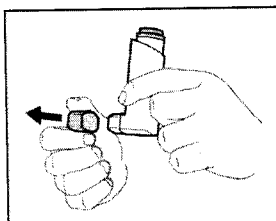


Figura 6

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

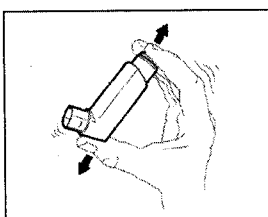


Figura 7

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).

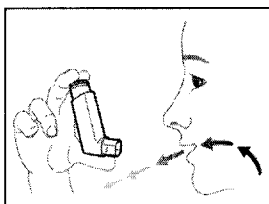


Figura 8

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).

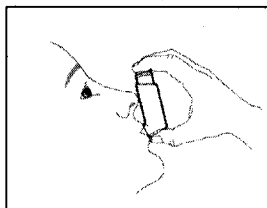


Figura 9

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.

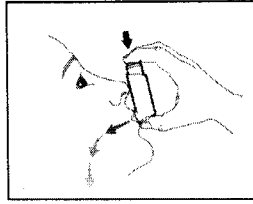


Figura 10

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).

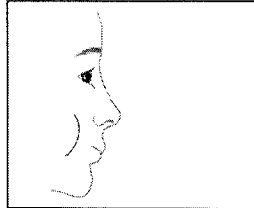


Figura 11

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

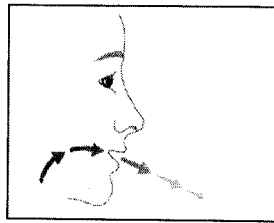


Figura 12

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

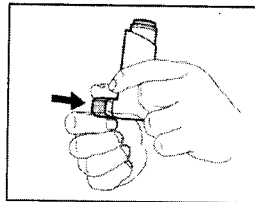


Figura 13

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).

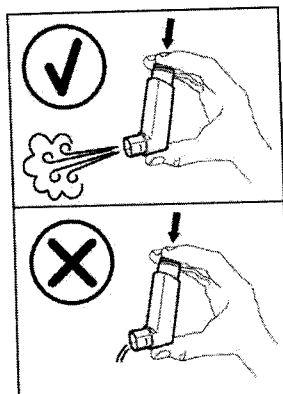


Figura 14

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

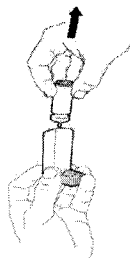


Figura 15

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)

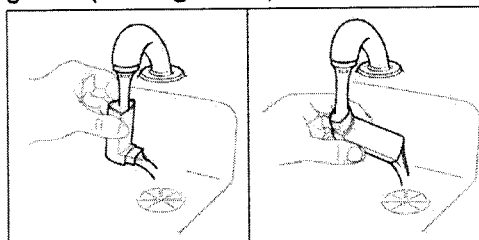


Figura 16

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.

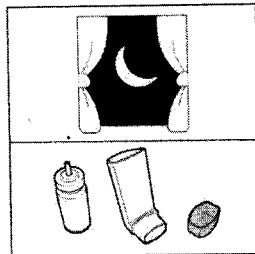


Figura 17

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.

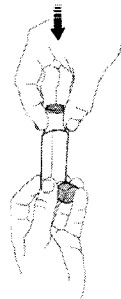


Figura 18

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: Fisons Limited T/A Aventis Pharma, 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° XX.XXX. Director Técnico: Julian Fiori-Farmacéutico

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

Fecha de última revisión: Junio-2019
Disposición ANMAT N°.



anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO
(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.

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.

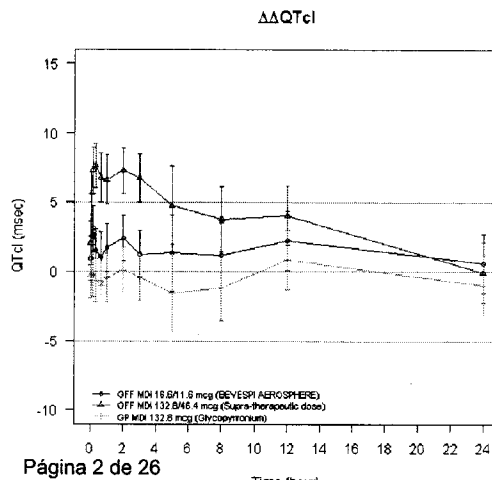
Perfil broncodilatador de 24-horas

Se realizaron dos estudios cruzados, doble ciego, randomizados, de 4 semanas para evaluar la función pulmonar durante las 24 horas (FEV1) en el Día 29 del tratamiento, comparado con placebo, en un total de 123 pacientes con EPOC. En ambos estudios, BEVESPI® AEROSPHERE® demostró mejoras estadísticamente significativas de 265 ml y 249 ml (ambos $p < 0,0001$) en la función pulmonar de 24 horas comparado con placebo para el criterio de valoración de eficacia primaria, que fue área debajo de la curva del FEV1 de 0 a 24 horas (AUC0-24) el Día 29. BEVESPI® AEROSPHERE® dos veces al día generó respuestas broncodilatadoras similares desde las 0 a 12 horas y desde las 12 a 24 horas, lo que indica que el esquema de dosis produce un beneficio terapéutico sostenido.

Electrofisiología cardíaca

El riesgo potencial de prolongación del intervalo QTc fue evaluado en un estudio cruzado, doble ciego, randomizado, de única dosis, con control positivo y de placebo, en 69 pacientes sanos. Las mayores diferencias medias (intervalo de confianza del 90% [CI]) del intervalo QTcl entre el placebo corregido a la línea de base y un tratamiento de dosis única de glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado 16,6/11,6 mcg (dosis terapéutica) y 132,8/46,4 mcg (dosis supra-terapéutica), fueron de 3,1 (90% CI [1,4, 4,7]) ms a 0,17 h y de 7,6 (9% CI [6,0, 9,2]) ms a 0,33 h, respectivamente. No se observó ningún efecto sobre el intervalo QTcl en el brazo de tratamiento de glicopirronio 132,8 mcg.

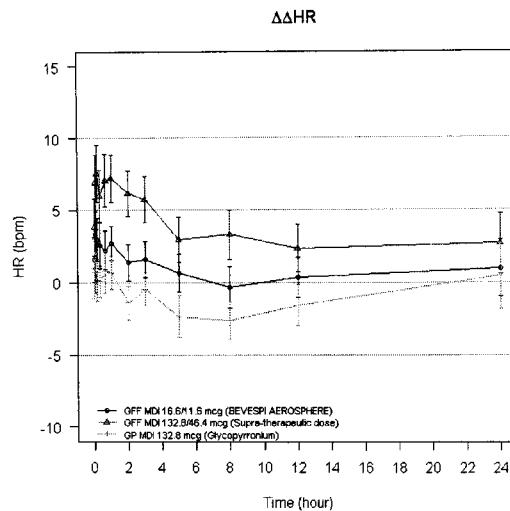
Figura 1 Estimación de diferencias de placebo en QTcl ($\Delta\Delta$ QTcl) basada en el modelo estadístico (conjunto de análisis: población de seguridad)



GFF = glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado; GP = glicopirronio; MDI = inhalador de dosis medida

También se observó un aumento en la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis. Las mayores diferencias en la media (intervalo de confianza del 90%) del placebo en la frecuencia cardíaca corregida de línea base fueron 3,3 (90% CI [1.8, 4.9]) latidos/min a 0,1h y 7,6 (90% CI [5.6, 9.5]) latidos/min a 0,17 h con glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado 16,6/11,6 mcg (dosis terapéutica) y 132,8/46,4 mcg (dosis supra-terapéutica), respectivamente.

Figure 2 Cambio en la frecuencia cardíaca desde línea de base corregido por placebo (análisis conjunto: población de seguridad)



GFF = glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado; GP = glicopirronio; MDI = inhalador de dosis medida

Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Cardiovasculares e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS,

Fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc.

A pesar de que en algunos grupos de tratamiento se observaron diferencias estadísticamente significativas en alguno de los parámetros de frecuencia cardíaca, los cambios medios entre la frecuencia cardíaca de la línea base y la frecuencia cardíaca máxima, mínima, diurna y nocturna nunca superaron los 2 latidos por minuto de disminución o 1 latido por minuto de aumento en ningún grupo de tratamiento, y estos pequeños cambios no se consideraron clínicamente significativos.

El efecto de glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado sobre la frecuencia cardíaca en pacientes con EPOC fue evaluado mediante monitoreo por Holter de 24 horas en estudios de 2 semanas y de 24 semanas. Todos los tratamientos se administraron en forma de dos inhalaciones, dos veces por día. La población de monitoreo con Holter incluyó 58 pacientes con glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado 33,2/11,6 mcg en el estudio de 2 semanas y 171 pacientes con BEVESPI® AEROSPHERE® en el estudio de 24 semanas (evaluado en la semana 4 del estudio). No se observaron efectos clínicamente significativos sobre el ritmo cardíaco.

Propiedades farmacocinéticas:

Glicopirronio (rango de dosis: 16,6 a 132,8 mcg) y fumarato de formoterol dihidratado (rango de dosis: 2,9 a 46,4 mcg) presentaron una farmacocinética lineal después de la inhalación oral.

Tabla 3 Resumen de los parámetros farmacocinéticos de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con EPOC

	C_{max} (pg/mL)	$t_{2/3}$ (h)	AUC ⁰⁻¹² (pg · h/mL)	Depuración ¹ (L/h)
Dosis única				
Glicopirronio ⁴	20,0 (14,7)	N/A	42,0 (21,8)	265,6 (131,7)
Fumarato de Formoterol dihidratado ⁴	9,9 (5,0)	N/A	49,2 (20,1)	165,0 (61,5)
Dosis repetida				
Glicopirronio ⁵	28,7 (20,4)	15,1 (13,2, 17,2)	93,4 (58,3)	141,0 (7,9)
Formoterol fumarate Dihidratado ⁵	13,2 (6,2)	12,9 (12, 13,9)	77,4 (32,5)	117,6 (55,7)

¹Datos presentados como media aritmética (SD)

²Datos presentados como media aritmética (intervalo de confianza 95%)

³Análisis farmacocinético de población de glicopirronio y fumarato de formoterol dihidratado administrado solo o en combinación en pacientes con EPOC

⁴Administrado como dos inhalaciones de BEVESPI® AEROSPHERE® el Día 1

⁵Administrado como dos inhalaciones de BEVESPI® AEROSPHERE® BID en la Semana 12

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.

Distribución:

Glicopirronio: Los análisis farmacocinéticos mostraron que las estimaciones de V_c/F (volumen del compartimento central) y V_2/F (volumen de compartimento periférico) son

710 L y 1900 L, respectivamente.

Fumarato de formoterol: Los análisis farmacocinéticos mostraron que las estimaciones de V_c/F (volumen del compartimento central) y V_2/F (volumen de compartimento periférico) son 970 L y 480 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, el metabolismo juega un rol menor en la eliminación general de glicopirronio.

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.

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 mayor parte de la dosis de fumarato de formoterol se elimina a través del metabolismo. Después de la inhalación, 6% al 10% de la dosis de fumarato de formoterol se excreta sin metabolizar en la orina. Después de la infusión intravenosa de fumarato de formoterol, cerca del 19% de la dosis fue excretada en orina como fumarato de formoterol sin metabolizar dentro de las 24 a 48 horas. Menos del 10% de la dosis nominal fue recuperada intacta después de la inhalación sin carbón concomitante. Una fracción considerable de la dosis puede excretarse en orina como metabolito(s) de fumarato de formoterol (ej., Met1), o como conjugados de estos metabolitos. La eliminación terminal de la vida media derivada mediante el análisis de farmacocinética de la población fue de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones y condiciones especiales

Ancianos: El análisis farmacocinético de la población no demostró diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del glicopirronio y fumarato de formoterol entre pacientes con EPOC de 65 años o más y aquellos menores a 65 años.

Género: El análisis farmacocinético de la población demostró que no se requiere ningún ajuste de dosis para glicopirronio o fumarato de formoterol con base en el género.

Raza: El análisis farmacocinético de la población demostró que no se requiere ningún ajuste de dosis para glicopirronio o fumarato de formoterol con base en la raza.

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.

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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones de dosis

El primer paso del tratamiento en pacientes con EPOC debe ser el consejo médico de dejar de fumar en aquellos pacientes fumadores, independientemente del cuadro clínico por ej., bronquitis crónica (con o sin limitación de aire) o enfisema. Dejar de fumar produce beneficios inmediatos y ha demostrado proporcionar una ventaja de sobrevida.

Al igual que con otros medicamentos inhalados que contienen agentes β_2 adrenérgicos, BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio / fumarato de formoterol dihidratado) no debe utilizarse con mayor frecuencia que la recomendada, en dosis mayores a la recomendada, o junto con otros medicamentos que contienen agonista β -adrenérgico de acción prolongada o un antagonista muscarínico de acción prolongada, ya que puede ocasionar sobredosis.

Al comenzar el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®, los pacientes que hayan estado tomando o inhalando agonistas β_2 de rápida acción de forma regular (ej., 4 veces por día) deben interrumpir el uso regular de estos fármacos y utilizarlos solamente para el alivio sintomático de síntomas respiratorios agudos.

Se debe informar a los pacientes que, para un beneficio óptimo, BEVESPI® AEROSPHERE® debe utilizarse regularmente, incluso cuando sea asintomático.

Dosis recomendada y ajuste de dosis

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 en poblaciones especiales

Pacientes ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes ancianos, pero no se descarta un aumento de sensibilidad en algunos individuos.

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

Insuficiencia hepática: 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.

Insuficiencia renal: 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 deben ser estrictamente controlados.

Administración

BEVESPI® AEROSPHERE® debe administrarse dos veces por día, dos inhalaciones (puffs) a la mañana y dos inhalaciones (puffs) a la noche.

Para asegurar la correcta administración de BEVESPI® AEROSPHERE®, el médico u otro profesional de la salud calificado debe enseñar a los pacientes cómo operar el dispositivo de inhalación (ver **Instrucciones de uso y manejo**).

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, la dosis siguiente debe tomarse tan pronto como sea posible. Sin embargo, si la próxima dosis es cercana, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y regresar al cronograma regular de dosis. El paciente no debe tomar una dosis doble.

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® AEROSPEHRE® 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.

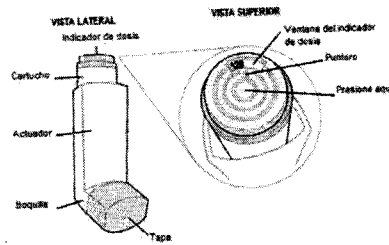


Figura 1

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).

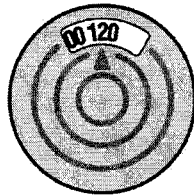


Figura 2a
120 puffs

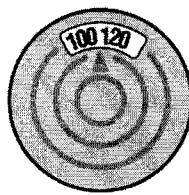


Figura 2b
110 puffs

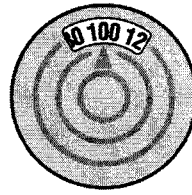


Figura 2c
100 puffs

- 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.

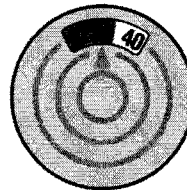


Figura 2d

- 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 (desecante).

- Remueva el inhalador BEVESPI® AEROSPHERE® del envase de aluminio.
- Descarte el envase y el sobre desecante. 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.

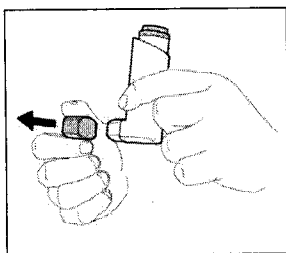


Figura 3

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

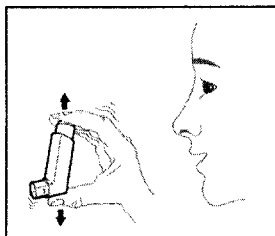


Figura 4

- 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.

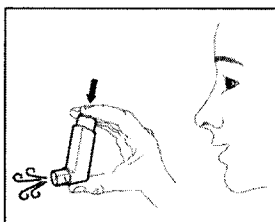


Figura 5

- 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).

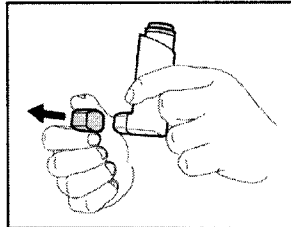


Figura 6

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

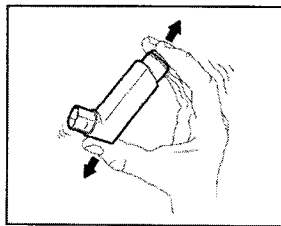


Figura 7

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).

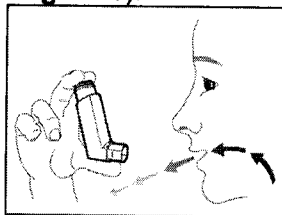
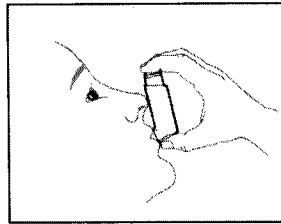


Figura 8

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).



Figur 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.

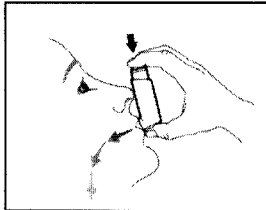


Figura 10

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**).

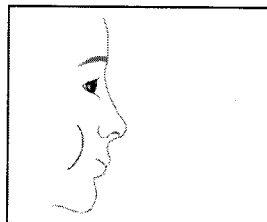


Figura 11

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

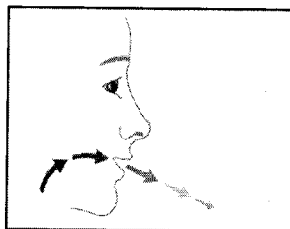


Figura 12

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

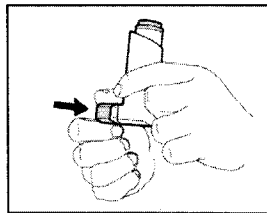


Figura 13

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).

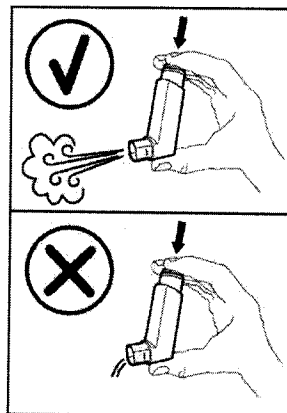


Figura 14

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

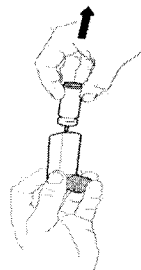


Figura 15

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 segundo (**Ver Figura 16**).

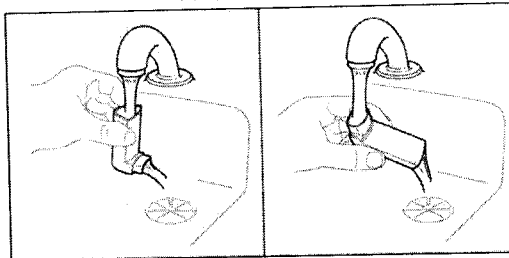


Figura 16

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.

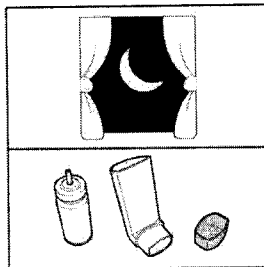


Figura 17

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

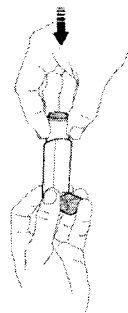


Figura 18

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.**

Todos los LABAs están contraindicados en pacientes con asma sin medicación para el control del asma a largo plazo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

MUERTE RELACIONADA CON EL ASMA

Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (LABAs) aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos de un estudio controlado con placebo de los Estados Unidos que comparó la seguridad de salmeterol (SEREVENT® Aerosol de Inhalación) o placebo agregado a la terapia contra el asma habitual del paciente demostraron un aumento de muertes relacionada al asma en pacientes que recibieron salmeterol. Este hallazgo del salmeterol se considera como un efecto de clase de LABAs, incluso fumarato de formoterol, uno de los ingredientes activos en BEVESPI® AEROSPHERE®.

BEVESPI® AEROSPHERE® está indicado solamente para el EPOC. No se ha establecido la seguridad y eficacia de en pacientes con asma. Por lo tanto, BEVESPI® AEROSPHERE® no está indicado para el tratamiento BEVESPI® AEROSPHERE® del asma.

General

No debe utilizarse para el asma

BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio /fumarato de formoterol dihidratado) está indicado solamente para el EPOC. No se debe utilizar BEVESPI® AEROSPHERE® en el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos para esta indicación y está contraindicado en esta población de pacientes.

Se ha demostrado que los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos de un estudio realizado en los Estados Unidos de 28 semanas, controlado por placebo, para comparar la seguridad de un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada (salmeterol) dos veces al día con placebo, agregados a

la terapia habitual contra el asma, demostraron un aumento en las muertes relacionadas con el asma en pacientes que recibieron salmeterol (13 de 13.176 en pacientes tratados con salmeterol vs. 3 de 13.179 en pacientes tratados con placebo; RR 4,37, 95% CI 1,25, 15,34). El mayor riesgo de muertes relacionadas con el asma puede representar un efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, incluso fumarato de formoterol dihidratado, uno de los ingredientes activos de BEVESPI® AEROSPHERE®.

Broncoespasmo agudo

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

BEVESPI® AEROSPHERE® no ha sido estudiado para el alivio de síntomas agudos y no deben utilizarse dosis extras. No se debe comenzar el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con EPOC agudo deteriorante, que puede representar una amenaza de vida. El uso de BEVESPI® AEROSPHERE® en este escenario es inapropiado.

Cuando se receta BEVESPI® AEROSPHERE®, el profesional de la salud debe también entregar al paciente un broncodilatador inhalador de acción rápida para el tratamiento de los síntomas de EPOC que ocurren de manera aguda, a pesar del uso regular de BEVESPI® AEROSPHERE® dos veces por día.

Al comenzar el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®, los pacientes que hayan estado utilizando broncodilatadores inhalatorios de rápida acción de forma regular (ej., cuatro veces al día) deben interrumpir el uso regular de estos fármacos y utilizarlos solamente para el alivio de los síntomas respiratorios agudos.

El EPOC puede sufrir un deterioro agudo en un plazo de horas o crónico, durante varios días o más. Si BEVESPI® AEROSPHERE® ya no controla los síntomas de broncoconstricción, o si el agonista β_2 de acción rápida inhalado por el paciente se torna menos efectivo o si el paciente necesita más inhalaciones de un agonista β_2 de acción rápida que lo habitual, esto puede indicar el deterioro de la enfermedad. En este contexto, se debe re-evaluar al paciente y al régimen de tratamiento para el EPOC. No es aconsejable aumentar la dosis diaria de BEVESPI® AEROSPHERE® más allá de la dosis recomendada en estas circunstancias.

Uso y abuso con otros productos LABA y LAMA

BEVESPI® AEROSPHERE® no debe utilizarse con una frecuencia mayor a dos veces por día o en dosis mayores a las recomendadas.

BEVESPI® AEROSPHERE® no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada o un antagonista muscarínico de acción prolongada, ya puede resultar en una sobredosis. Se han informado efectos cardiovasculares clínicamente significativos y fatalidades asociados con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalatorios.

Efectos anticolinérgicos

Al igual que otros anticolinérgicos, BEVESPI® AEROSPHERE® debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

BÉVESPI® AEROSPHERE®, al igual que otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los médicos y los pacientes deben estar alertas a los signos y síntomas de glaucoma de ángulo estrecho agudo (ej., dolor o malestar ocular, visión borrosa, halos o imágenes de color asociadas con ojos rojos por congestión de la conjuntiva y edema de córnea). Recomiende a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de desarrollar alguno de estos signos o síntomas. El uso de gotas mióticas solamente no se considera un tratamiento efectivo.

Empeoramiento de la retención urinaria

BEVESPI® AEROSPHERE®, al igual que otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, debe utilizarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Los médicos y los pacientes deben estar alertas a los signos y síntomas de retención urinaria (ej., dificultad para orinar, retención dolorosa), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical. Los pacientes deben consultar a su médico de inmediato si presentan alguno de estos signos o síntomas.

Cardiovascular

Es posible observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas (ej., fibrilación atrial y taquicardia), después de administrar agentes simpaticomiméticos y antagonistas del receptor muscarínico, incluso BEVESPI® AEROSPHERE®. En caso de que ocurran dichos efectos, es necesario interrumpir el tratamiento.

Se han asociado efectos cardiovasculares como taquicardia, arritmia, palpitaciones, isquemia de miocardio, angina pectoris, hipertensión o hipotensión con el uso de agonista β -adrenérgicos. Además, se ha informado que los agonistas β -adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG) tales como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Por lo tanto, BEVESPI®AEROSPHERE®, al igual que todos los productos que contienen agonistas β -adrenérgicos, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión severa.

Frecuencia cardíaca

Al igual que otros agonistas β_2 el fumarato de formoterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, medidos por un aumento de pulsos, presión sistólica o diastólica o arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular y extrasístoles. Si estos efectos ocurren, puede ser necesario interrumpir el uso de BEVESPI® AEROSPHERE®.

Intervalo QT

Al igual que otros agonistas β_2 , se recomienda tener precaución cuando se administra BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con antecedentes conocidos de prolongación QTc, factores de riesgo para torsade de pointes (ej., hipocalcemia) o pacientes que están tomando medicaciones que se sabe prolongan el intervalo QTc (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QTc**).

En sujetos sanos, BEVESPI® AEROSPHERE® se asoció con una prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis y de la concentración. Con una dosis de glicopirronio/fumarato de formoterol dihidratado de 16,6/11,6 mcg, la mayor diferencia media con el placebo en el intervalo QTc fue <5 ms después de una dosis única (ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Electrofisiología cardíaca**).

Endocrino y Metabolismo

BEVESPI® AEROSPHERE® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos que no responden a las aminas simpaticomiméticas.

Se ha informado que las dosis del agonista del adrenoreceptor β_2 relacionado salbutamol, cuando es administrado por vía intravenosa, agravan la diabetes mellitus y cetoacidosis
Hipocalcemia e hiperglucemia

Es posible observar efectos metabólicos de hiperglucemia e hipocalcemia con dosis altas de agonista β_2 -adrenérgicos.

Los medicamentos agonistas β -adrenérgicos pueden producir hipocalcemia significativa en algunos pacientes, la cual tiene el potencial de producir efectos cardiovasculares. La disminución de potasio sérico es habitualmente transitoria, y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipocalcemia puede estar potenciada con hipoxia y el tratamiento concomitante, la cual puede aumentar la susceptibilidad a arritmias cardíacas (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Tratamientos que resultan en hipocalcemia**). Por lo tanto, BEVESPI® AEROSPHERE® debe utilizarse con precaución en pacientes proclives a bajos niveles de potasio sérico.

La inhalación de dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos puede ocasionar aumentos de la glucosa en plasma. Al inicio del tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE®, se debe realizar un mayor control de la glucosa plasmática en pacientes diabéticos. BEVESPI® AEROSPHERE® no ha sido estudiado en pacientes con diabetes mellitus no controlada.

En dos estudios clínicos de Fase III de 24 semanas y en un estudio de extensión de seguridad de 28 semanas para evaluar BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con EPOC, no ha habido evidencias del efecto del tratamiento sobre la glucosa sérica o el potasio.

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas

Al igual que con otros medicamentos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad después de la administración de BEVESPI® AEROSPHERE®. Si ocurren signos que sugieren reacciones alérgicas (especialmente dificultades para respirar o tragar, inflamación de la lengua, labios o cara, urticaria o erupción cutánea), se debe interrumpir el tratamiento

con BEVESPI® AEROSPHERE® de inmediato y considerar tratamientos alternativos. El paciente NO debe volver a utilizar BEVESPI® AEROSPHERE® (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Respiratorio

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otras terapias de inhalación, la administración de BEVESPI® AEROSPHERE® puede ocasionar broncoespasmo paradójico que puede poner en riesgo la vida. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con BEVESPI® AEROSPHERE® y considerar otras opciones de tratamiento.

Poblaciones especiales

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.

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®.

Parto

No existen estudios bien controlados en humanos que hayan investigado los efectos de glicopirronio o fumarato de formoterol, solo o en asociación, durante el parto. Como los agonistas β_2 pueden interferir con la contractibilidad uterina, BEVESPI® AEROSPHERE® debe utilizarse durante el parto solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

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.

Pacientes pediátricos (<18 años)

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

Pacientes ancianos (≥65años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más, pero no se descarta que algunos individuos presenten una mayor sensibilidad.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales del uso de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a que el fumarato de formoterol, un componente de BEVESPI® AEROSPHERE®, es eliminado principalmente mediante el metabolismo hepático, la insuficiencia de la función hepática puede ocasionar la acumulación de fumarato de formoterol en plasma. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad hepática deben monitorizarse de cerca.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales del uso de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el fumarato de formoterol, un componente de BEVESPI® AEROSPHERE®, es eliminado principalmente mediante el metabolismo renal, los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, deben ser tratados con BEVESPI® AEROSPHERE® solamente si los beneficios esperados son mayores a los riesgos potenciales. Estos pacientes deben monitorizarse de cerca en cuanto a posibles reacciones adversas al fármaco.

Monitoreo y análisis de laboratorio

Se ha observado hipocalcemia potencialmente seria con otras terapias β -agonistas, que pueden aumentar la susceptibilidad a arritmias cardíacas. Por lo tanto, se recomienda realizar un monitoreo de los niveles potásicos en sangre en aquellos pacientes proclives a niveles bajos de potasio en sangre.

Debido al efecto hiperglucémico observado con otros β -agonista, se recomienda un monitoreo adicional de glucosa en pacientes diabéticos.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Descripción general

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio /fumarato de formoterol dihidratado). La información sobre BEVESPI® AEROSPHERE® está basada en el potencial de interacciones para cada uno de sus dos componentes.

En los estudios clínicos, se ha utilizado BEVESPI® AEROSPHERE® concomitantemente con otros productos medicinales para el EPOC, incluso broncodilatadores simpaticomiméticos,

inhibidores de la fosfodiesterasa y esteroides inhalatorios sin evidencias clínicas de interacciones medicamentosas.

No se ha estudiado y no se recomienda la coadministración de BEVESPI® AEROSPHERE® con otros anticolinérgicos y otros agonistas β_2 -drenérgicos de acción prolongada que contienen productos medicinales.

Posibles interacciones medicamentosas

Agentes simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos, tales como agonistas β de acción corta o prolongada (solos o como parte de una terapia de combinación) pueden potenciar los efectos no deseados de BEVESPI® AEROSPHERE® (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Tratamientos que resultan en hipocalcemia

El tratamiento concomitante con derivados de metilxantina, corticoesteroides orales (ej., prednisona), o diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto inicial hipocalcémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, por lo tanto, se recomienda tener precaución en el uso concomitante (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hipocalcemia e hiperglucemia**).

Bloqueantes β -adrenérgicos

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

Anticolinérgicos

Existe un potencial de interacción con el uso concomitante de medicaciones anticolinérgicas que resulta en un efecto farmacológico agregado. Por lo tanto, evite la administración conjunta de BEVESPI® AEROSPHERE® con otros anticolinérgicos que contienen fármacos que pueden resultar en un aumento de los efectos anticolinérgicos no deseados.

Fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc

Al igual que con otros medicamentos que contienen agonistas β_2 -adrenérgicos, BEVESPI® AEROSPHERE® debe administrarse con precaución en pacientes tratados con inhibidores de monoamina oxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT, ya que cualquier efecto de éstos sobre el intervalo QT puede estar potenciado. Los fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Cardiovascular**).

Tabla 2 Posibles interacciones medicamentosas			
Clase de Fármaco	Ref	Efecto	Comentario clínico
-Fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc -Inhibidores MAO -Antidepresivos tricíclicos	T	Potencial interacción farmacodinámica (prolongación del intervalo QTc y aumento del riesgo de arritmias ventriculares)	Se recomienda precaución durante la terapia concomitante
Bloqueantes betaadrenérgicos (incluso agentes oftálmicos)	T	Los bloqueantes betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos y ocasionar broncoespasmo severo	Si se requiere terapia concomitante, podrían considerarse los bloqueantes betaadrenérgicos cardio selectivos, aunque deben administrarse con precaución
Derivados de metilxantina, corticoesteroides orales (ej., prednisona), o diuréticos ahorradores de potasio	T	Potencial interacción farmacodinámica (mayor riesgo de hipocalcemia)	Se recomienda precaución durante la terapia concomitante.
Agentes simpaticomiméticos	T	Potencial interacción farmacodinámica (efectos adversos farmacológicos aditivos)	Se recomienda precaución durante el uso concomitante con agentes simpaticomiméticos de acción prolongada administrados por cualquier vía
Anticolinérgicos	T	Potencial para una interacción aditiva con medicaciones anticolinérgicas de uso concomitante	Evitar la coadministración con otros anticolinérgicos que contienen fármacos por cualquier vía
Cimetidina	CT	Aumento de la exposición total (AUC) al glicopirronio en 22% y menor depuración renal de 23%	No se espera ninguna interacción clínicamente significativa en pacientes con función renal normal y también en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Abreviaturas: AUC = área debajo de la curva; C = estudio de caso; CT = ensayo clínico; T = teórico; MAO = monoamina oxidasa; Ref. = referencia

Interacciones medicamento-alimentos

No se han establecido interacciones con los alimentos. No se espera ningún efecto clínicamente relevante de la comida, por lo tanto, no se realizó ningún estudio de interacción con los alimentos.

Interacciones medicamento- hierbas

No se han establecido interacciones con productos en base a hierbas.

Interacciones medicamento-laboratorio

No se han establecido interacciones con análisis de laboratorio.

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:

Descripción general de reacciones adversas al fármaco

Los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada como el fumarato de formoterol, uno de los ingredientes activos de BEVESPI® AEROSPHERE®, aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. BEVESPI® AEROSPHERE® no está indicado para el tratamiento del asma (Ver **INDICACIONES Y USO CLÍNICO; CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, No para uso en asma**).

BEVESPI® AEROSPHERE® es una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Se espera que las reacciones adversas a BEVESPI® AEROSPHERE® sean de naturaleza similar a las de otros agonistas β_2 y antagonistas muscarínicos.

Las reacciones adversas asociadas con los agentes muscarínicos incluyen efectos cardiovasculares (ej., arritmias atriales y taquicardia), trastornos oculares (ej., visión borrosa), retención urinaria, trastornos gastrointestinales y boca seca.

Las reacciones adversas que hayan sido asociadas con agonistas β_2 incluyen efectos cardiovasculares (ej., taquicardia, arritmia, palpitaciones, isquemia de miocardio, hipertensión o hipotensión), hipocalcemia, hiperglucemia, dolor de cabeza, nerviosismo, insomnio, mareos, acidosis metabólica, espasmos musculares, fatiga, malestar y temblores.

Otras reacciones adversas al fármaco que se hayan asociado con BEVESPI® AEROSPHERE® incluyen náuseas y ansiedad.

Reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, los índices de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos pueden no reflejar los índices observados en la práctica y no deben compararse con los índices de ensayos clínicos de otros fármacos. La información sobre eventos adversos de fármacos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con fármacos e índices aproximados.

Un total de 1491 pacientes con EPOC recibió al menos 1 dosis de BEVESPI® AEROSPHERE® en el programa clínico. Los datos de seguridad descriptos a continuación están basados en dos estudios clínicos Fases III de 24 semanas y un estudio de extensión de seguridad de 28 semanas. Las reacciones adversas observadas en otros estudios fueron similares a las observadas en los estudios piloto.

Estudios de 24 semanas

Un total de 1036 sujetos con EPOC fueron tratados con BEVESPI® AEROSPHERE® dos veces por días en la dosis terapéutica recomendada. Otros tratamientos incluyeron componentes individuales (glicopirronio o fumarato de formoterol) o placebo.

La Tabla 4 muestra todos los eventos adversos, independientemente de la causalidad, que ocurrieron con un índice de 1% o más en pacientes que recibieron BEVESPI® AEROSPHERE® en estudios de 24 semanas controlados con placebo, donde los índices en pacientes que recibieron BEVESPI® AEROSPHERE® superaron al placebo.

Tabla 4 Eventos adversos con BEVESPI® AEROSPHERE® con una incidencia de ocurrencia $\geq 1\%$ y más comunes que con placebo en pacientes con EPOC en estudios clínicos controlados con placebo de hasta 6 meses de duración

Eventos adversos	BEVESPI® AEROSPHERE®	Placebo	Glicopirronio	Fumarato
	n=1036 N (%)	n=443 N (%)	n=890 N (%)	Formoterol n=890 N (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	27 (2,6)	10 (2,3)	16 (1,8)	13 (1,5)
Absceso en la boca	16 (1,5)	2 (0,5)	7 (0,8)	6 (0,7)
Influenza	12 (1,2)	2 (0,5)	9 (1,0)	11 (1,2)
Sinusitis aguda	11 (1,1)	4 (0,9)	7 (0,8)	8 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	41 (4,0)	12 (2,7)	27 (3,0)	24 (2,7)
Dolor orofaríngeo	14 (1,4)	5 (1,1)	14 (1,6)	19 (2,1)
Trastornos gastrointestinales				
Vómitos	14 (1,4)	5 (1,1)	16 (1,8)	10 (1,1)
Boca seca	13 (1,3)	1 (0,2)	6 (0,7)	5 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20 (1,9)	2 (0,5)	13 (1,5)	9 (1,0)

Tabla 1 Eventos adversos con BEVESPI® AEROSPHERE® con una incidencia de ocurrencia $\geq 1\%$ y más comunes que con placebo en pacientes con EPOC en estudios clínicos controlados con placebo de hasta 6 meses de duración

Eventos adversos	BEVESPI® AEROSPHERE®	Placebo	Glicopirronio	Fumarato Formoterol
	n=1036	n=443	n=890	n=890
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Espasmos musculares	16 (1,5)	4 (0,9)	6 (0,7)	16 (1,8)
Dolor en las extremidades	15 (1,4)	3 (0,7)	7 (0,8)	4 (0,4)
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento				
Caída	12 (1,2)	0	3 (0,3)	4 (0,4)
Contusión	11 (1,1)	2 (0,5)	7 (0,8)	3 (0,3)
Trastornos generales y estado del sitio de la administración				
Dolor en el pecho	17 (1,6)	6 (1,4)	15 (1,7)	9 (1,0)
Fatiga	11 (1,1)	0	7 (0,8)	5 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	15 (1,4)	4 (0,9)	20 (2,2)	25 (2,8)
Mareos	13 (1,3)	5 (1,1)	8 (0,9)	9 (1,0)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	13 (1,3)	0	13 (1,5)	10 (1,1)

Otros eventos adversos más comunes que ocurrieron con una frecuencia <1,0% en pacientes que recibieron BEVESPI® AEROSPHERE® y más en comparación con el placebo se indican a continuación.

Reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos menos frecuentes (<1%):

Trastornos cardíacos: fibrilación atrial

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, pólipo intestinal de gran tamaño

Trastornos generales: dolor, pirexia

Trastornos del sistema inmune: alergia estacional

Infecciones e infestaciones: celulitis, gastroenteritis viral, candidiasis oral, faringitis

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento: laceración, distensión de ligamentos

Trastornos del metabolismo y nutricionales: diabetes mellitus/ diabetes mellitus tipo 2

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: bursitis, dolor musculoesquelético, distensión muscular

Trastornos del sistema nervioso: temblores

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disfonía, epistaxis, hemoptisis, tos productiva, congestión del tracto respiratorio, congestión de los senos

Estudio de extensión de seguridad a largo plazo

BEVESPI® AEROSPHERE® se analizó en un estudio de extensión de seguridad de 28 semanas a los estudios controlados por placebo de 24 semanas.

893 pacientes con EPOC que completaron de manera satisfactoria cualquiera de los estudios pilotos fueron tratados por hasta otras 28 semanas por un período total de hasta 52 semanas con dos inhalaciones de BEVESPI® ROSPHERE® (n=290), glicopirronio 8,3 mcg (n=219) y fumarato de formoterol dihidratado 5,8 mcg (n=213) administrado dos veces al día o control activo.

Los eventos adversos informados en el estudio de seguridad a largo plazo fueron similares a aquellos que ocurrieron en los estudios controlados por placebo de 24 semanas.

Reacciones adversas al fármaco pos-comercialización

Actualmente no existen datos pos-comercialización disponibles para BEVESPI®AEROSPHERE®

SOBREDOSIS:

No existen datos disponibles acerca de sobredosis con BEVESPI® AEROSPHERE®. Una sobredosis de BEVESPI® AEROSPHERE® puede resultar en signos y síntomas debido a la acción de los componentes individuales, consistentes con los efectos adversos conocidos de antagonistas muscarínicos de inhalación (ej., arritmias atriales, taquicardia, visión borrosa, retención urinaria, boca seca, náusea) y aquellos observados con una sobredosis de otros agonistas β_2 (ej., náusea, vómitos, insomnio, hipertensión, temblores, dolor de cabeza, taquicardia, palpitaciones, mareos, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperglucemia y espasmos musculares). Al igual que con todos los medicamentos simpaticomiméticos de inhalación, es posible asociar el paro cardíaco e incluso la muerte con una sobredosis de BEVESPI® AEROSPHERE®.

BEVESPI® AEROSPHERE® debe interrumpirse en caso de sobredosis. Se debe iniciar un tratamiento de soporte y sintomático. Se puede considerar el uso racional un bloqueante β -receptor cardiosselectivo, teniendo en cuenta que dicha medicación puede producir broncoespasmo. Se recomienda un monitoreo cardíaco, incluso electrocardiograma, en casos de sobredosis.

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:

Fisions Limited T/A Aventis Pharma 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° XX.XXX. Director Técnico: Julian Fiori.

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

Fecha de última revisión: Julio-2019

Disposición ANMAT N°


anmat

FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta Actuador)

**Bevespi®
Aerosphere®**

**(Glicopirronio/Fumarato de formoterol
Dihidratado)**

**Aerosol para inhalación bucal con acción bronquial
8,3 mcg/5,8 mcg
120 inhalaciones**

AstraZeneca 


anmat
FIORI Jul
CUIL 202


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta Aerosol)

**Bevespi®
Aerosphere®**


**(Glicopirronio/Fumarato de formoterol
Dihidratado)**

Aerosol para inhalación bucal con acción bronquial

8,3 mcg/5,8 mcg

120 inhalaciones

Venta bajo receta

AstraZeneca 

Certificado N° XX.XXX

Lote N°

Vence:


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

(Etiqueta aluminio)

**Bevespi®
Aerosphere®
(Glicopirronio/Fumarato de formoterol
Dihidratado)
Aerosol para inhalación bucal con acción bronquial
8,3 mcg/5,8 mcg
120 inhalaciones**

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.

CONSERVACION: Conservar entre 15 y 30°C.

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

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

Certificado N° XX.XXX

Lote N°
Vence:

AstraZeneca 

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

**Bevespi®
Aerosphere®**

(Glicopirronio/Fumarato de formoterol dihidratado)

Aerosol para inhalación bucal con acción bronquial

8,3 mcg/5,8 mcg

120 inhalaciones

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-fosfolina (DSPC) y cloruro de calcio) que forman una co-suspensión con los cristales del fármaco.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar entre 15 y 30°C.

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

Elaborado en: 72 London Road, Holmes Chapel, Cheshire, CW4 8BE, Aventis Pharma 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° XX.XXX. Director Técnico: Julian Fiori- Farmacéutico

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

Lote N°

Vence:

AstraZeneca 

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

13 de septiembre de 2019

DISPOSICIÓN N° 7076

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59053

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000197-18-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

GLICOPIRRONIO 8,3 mcg/dosis COMO GLICOPIRRONIO BROMURO 10,4 mcg/dosis -
FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 5,8 mcg/dosis - AEROSOL PARA INHALACIÓN BUCAL
CON ACCIÓN BRONQUIAL

657897



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 29 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 7076

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59053

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ASTRAZENECA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6534

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BEVESPI AEROSPHERE

Nombre Genérico (IFA/s): GLICOPIRRONIO - FORMOTEROL FUMARATO
DIHIDRATO

Concentración: 8,3 mcg/dosis - 5,8 mcg/dosis

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALACIÓN BUCAL CON ACCIÓN
BRONQUIAL

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

GLICOPIRRONIO 8,3 mcg/dosis COMO GLICOPIRRONIO BROMURO 10,4 mcg/dosis -
FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 5,8 mcg/dosis

Excipiente (s)

PROPELENTE HFA 134 A 62,7 mg/dosis
CLORURO DE CALCIO 20 mcg/dosis
1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3FOSFOCOLINA(DSPC) 282,4 mcg/dosis

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AEROSOL ALU CON BARNIZ INTERIOR CON VÁLVULA DOSIFICADORA CON ADAPTADOR BUCAL

Contenido por envase primario: 120 DOSIS

Contenido por envase secundario: 1 UNIDAD DE 120 DOSIS

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: BEVESPI® AEROSPHERE® (GLICOPIRRONIO(COMO GLICOPIRRONIO BROMURO MICRONIZADO) /FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO MICRONIZADO) 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.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Código ATC: R03AL07

Acción terapéutica: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidas combinaciones triple con corticosteroides

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: BEVESPI® AEROSPHERE® (glicopirronio (como glicopirronio bromuro micronizado)/ fumarato de formoterol dihidratado micronizado) 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FISONS LIMITED T/A AVENTIS PHARMA HOLMES CHAPEL	72 LONDON ROAD, HOLMES CHAPEL	CHESHIRE CW4 8BE	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION	224 AVENUE DE LA DORDOGNE, DUNKERQUE	DUNKERQUE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION	224 AVENUE DE LA DORDOGNE	DUNKERQUE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA S.A.	9407/15	ARGERICH 536	HAEDO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de origen: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000197-18-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA