

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación (dosis liberada, la dosis que sale de la boquilla) contiene 9 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio, y 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Esto corresponde a una dosis medida (es decir, la dosis que sale de la válvula) de 10,4 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 8,3 microgramos de glicopirronio, y 5,8 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión (inhalación en envase a presión)

Suspensión blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bevespi Aerosphere está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día (dos inhalaciones por la mañana y dos inhalaciones por la tarde).

Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de 2 inhalaciones dos veces al día.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección 5.2).

Insuficiencia renal

Bevespi Aerosphere se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, solo se debe utilizar si el beneficio esperado supera los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Bevespi Aerosphere se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos relevantes sobre el uso de Bevespi Aerosphere en los pacientes con insuficiencia hepática grave, y el medicamento se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de Bevespi Aerosphere en niños y adolescentes (menores de 18 años) para la indicación de EPOC no es relevante.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Instrucciones de uso

Al presionar Bevespi Aerosphere, un volumen de la suspensión se expulsa del envase a presión a gran velocidad. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla al mismo tiempo que pulsa el inhalador, el principio activo seguirá en el aire inspirado hacia las vías respiratorias.

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

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

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

Los pacientes que tengan dificultades para coordinar la pulsación con la inspiración pueden usar Bevespi Aerosphere con una cámara de inhalación para garantizar la correcta administración del producto. Se ha demostrado compatibilidad con la cámara Aerochamber Plus Flow-Vu (ver la sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No utilizar en episodios agudos

Bevespi Aerosphere no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Asma

Bevespi Aerosphere no se debe utilizar para tratar el asma.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otras terapias de inhalación, la administración de este medicamento puede producir broncoespasmo paradójico, que puede poner en peligro la vida. Si se produjese broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y considerar otros tratamientos.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluidos glicopirronio y formoterol. Los pacientes con cardiopatías no controladas y clínicamente significativas fueron excluidos de los estudios clínicos. Bevespi Aerosphere se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

También se debe proceder con precaución en pacientes con tirotoxicosis o con prolongación conocida o sospechada del intervalo QTc (ver la sección 4.5).

Hipopotasemia

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir hipopotasemia significativa, lo cual puede aumentar la propensión a padecer arritmias cardíacas. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementos. En los pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver la sección 4.5).

Hiperglucemia

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

Actividad anticolinérgica

Debido a su actividad anticolinérgica, Bevespi Aerosphere se debe utilizar con precaución en los pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho (ver sección 4.8).

Pacientes con insuficiencia renal grave

Dado que glicopirronio se excreta principalmente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), incluidos aquellos con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, solo deben recibir tratamiento con Bevespi Aerosphere si el beneficio esperado supera el riesgo posible (ver la sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, Bevespi Aerosphere solo se debe utilizar si el beneficio esperado supera el riesgo posible (ver la sección 5.2). Se debe vigilar a estos pacientes para detectar posibles reacciones adversas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

No se han realizado estudios de interacciones con Bevespi Aerosphere; sin embargo, según los estudios *in vitro*, se considera que la posibilidad de interacciones metabólicas es baja (ver la sección 5.2).

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

22 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, en un 23 %, debido a la administración conjunta de cimetidina.

Interacciones farmacodinámicas

Otros antimuscarínicos y simpaticomiméticos

No se ha estudiado la administración conjunta de Bevespi Aerosphere con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda, ya que se podrían potenciar las reacciones adversas conocidas de los antagonistas muscarínicos inhalados o de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (ver las secciones 4.4 y 4.9).

Aunque no se han realizado estudios formales de interacciones *in vivo* con Bevespi Aerosphere, los estudios indican que no hay datos clínicos de interacciones cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos para EPOC, incluidos broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de acción corta, metilxantinas y corticoesteroides orales e inhalados.

Hipocalemia inducida por fármaco

El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, corticoesteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico inicial de los agonistas β_2 -adrenérgicos, por lo que se recomienda precaución en su uso concomitante (ver la sección 4.4).

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos los colirios) pueden debilitar o inhibir el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos como formoterol. Se debe evitar el uso simultáneo con bloqueantes β -adrenérgicos, ya sea selectivos o no selectivos, a menos que su uso esté claramente justificado. Si se requieren bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos colirios), es preferible que estos sean bloqueantes β -cardioselectivos, aunque también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Bevespi Aerosphere en mujeres embarazadas.

Los estudios a dosis únicas en humanos mostraron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio atraviesan la barrera placentaria. En estudios realizados en animales, formoterol y glicopirronio, de manera individual, han causado efectos adversos en estudios para la reproducción a dosis muy altas/niveles de exposición sistémica (ver la sección 5.3).

Bevespi Aerosphere solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos posibles.

Lactancia

Se desconoce si glicopirronio o formoterol se excretan en la leche materna. En ratas, se han notificado datos del paso de glicopirronio y formoterol a la leche materna.

La administración de Bevespi Aerosphere a mujeres en período de lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el lactante (ver la sección 5.3).

Fertilidad

Los estudios en ratas muestran efectos adversos para la fertilidad solo a concentraciones de dosis superiores a la exposición humana máxima a formoterol (ver la sección 5.3). El glicopirronio no causó ningún efecto adverso en la fertilidad en ratas. Es poco probable que Bevespi Aerosphere administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bevespi Aerosphere sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, mareos y náuseas son efectos adversos frecuentes que se deben tener en cuenta a la hora de conducir o usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

La tabla de reacciones adversas se basa en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización con Bevespi Aerosphere así como la experiencia con los componentes individuales y medicamentos relacionados.

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

Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferente	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción y prurito	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia ¹	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuentes
	Agitación Inquietud Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹ Mareos	Frecuentes
	Temblores ¹	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Taquicardia Palpitaciones Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Poco frecuentes

Trastornos gastrointestinales	Boca seca ² , náuseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares ¹	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Infección urinaria	Frecuentes
	Retención urinaria ²	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico	Frecuentes

¹ Reacción adversa a formoterol

² Reacción adversa a glicopirronio

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL07.

Mecanismo de acción

Bevespi Aerosphere contiene dos broncodilatadores: glicopirronio, un antagonista muscarínico de acción prolongada (también denominado anticolinérgico), y formoterol, un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada con inicio rápido de acción.

Glicopirronio tiene una afinidad similar por los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías respiratorias, ejerce sus efectos farmacológicos a través de la inhibición del receptor M3 en el músculo liso, lo cual provoca la broncodilatación. Formoterol produce la relajación directa del músculo liso de las vías respiratorias a consecuencia del aumento del AMP cíclico debido a la activación de la adenilato ciclasa. La combinación de estas sustancias con diferentes mecanismos de acción da como resultado una eficacia aditiva comparado con el uso de cualquiera de los componentes en monoterapia.

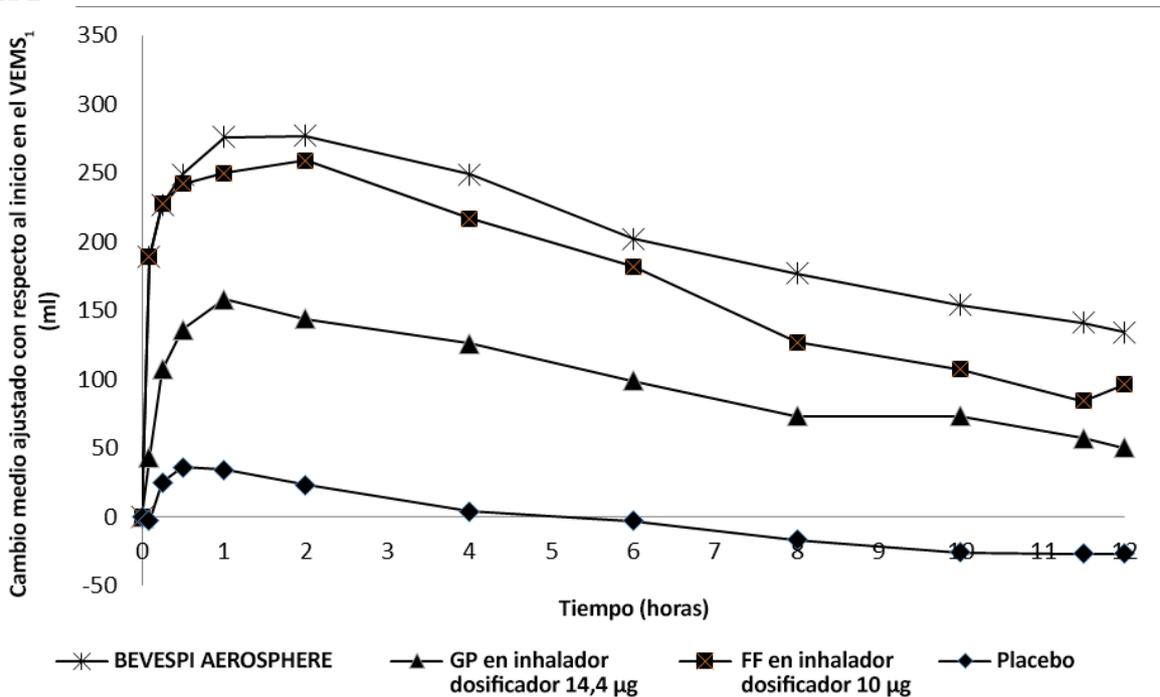
Como consecuencia de la densidad diferencial de los receptores muscarínicos y los receptores β_2 -adrenérgicos en las vías respiratorias centrales y periféricas del pulmón, los antagonistas muscarínicos son más eficaces en la relajación de las vías respiratorias centrales y los agonistas β_2 -adrenérgicos,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

Efectos farmacodinámicos

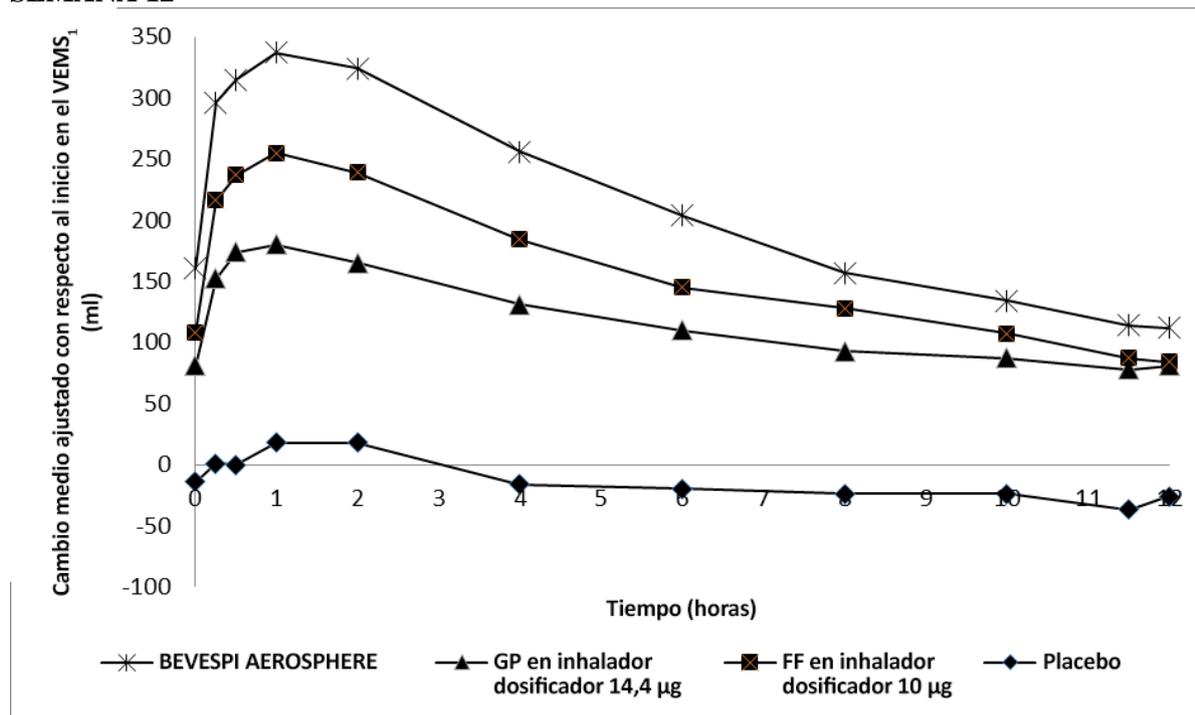
En tres estudios en fase III de 24 semanas de duración (PINNACLE 1, PINNACLE 2 y PINNACLE 4), Bevespi Aerosphere produjo mejoras con respecto al placebo en la función pulmonar (según lo medido por el volumen espiratorio máximo en el primer segundo [VEMS₁] valle, por la mañana antes de la dosis), con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

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

DÍA 1



SEMANA 12



Electrofisiología cardíaca

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

Eficacia clínica

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

Efectos sobre la función pulmonar

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

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

Resultados sintomáticos

Disnea

En los estudios PINNACLE1 y PINNACLE 2, Bevespi Aerosphere produjo mejoras en la disnea, como se demostró mediante la puntuación focal en el índice *Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index* (SAC TDI) a lo largo de 24 semanas comparado con placebo y glicopirronio (ver la tabla 2). Comparado con formoterol se observaron mejoras en el estudio PINNACLE 2 (ver la Tabla 2). En el estudio PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere mejoró la disnea, lo

cual se mostró mediante la puntuación focal del índice de disnea transicional (TDI, por sus siglas en inglés) durante 24 semanas comparado con placebo y glicopirronio (ver la tabla 2).

Calidad de vida relacionada con la salud

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

Tabla 2 Resultados de la función pulmonar, sintomáticos y de la calidad de vida relacionada con la salud a lo largo de 24 semanas

Comparaciones de tratamientos con Bevespi Aerosphere	Diferencia entre tratamientos (intervalos de confianza del 95 %, valor de p)				
	VEMS ₁ valle (ml) ^a	VEMS ₁ pico (ml)	Puntuación focal en el SAC-TDI/TDI ^b	Puntuación total en el SGRQ	Ventolin de rescate al día (inhalaciones/día) ^c
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (n = 526) en comparación con placebo (n = 219)	158 (132, 183) p < 0,0001	288 (259, 317) p < 0,0001 [#]	0,47 (0,21, 0,72) p = 0,0003	-2,39 (-4,07, -0,71) p = 0,0053 [#]	-1,08 (-1,43, -0,73) p < 0,0001 [#]
Bevespi Aerosphere (n = 526) en comparación con glicopirronio (n = 451)	60 (39, 80) p < 0,0001	123 (100, 146) p < 0,0001 [#]	0,27 (0,07, 0,47) p = 0,0086 [#]	-1,90 (-3,24, 0,57) p = 0,0052 [#]	-0,26 (-0,53, 0,01) p = 0,0619
Bevespi Aerosphere (n = 526) en comparación con formoterol fumarato (n = 449)	64 (44, 84) p < 0,0001	81 (59, 104) p < 0,0001 [#]	0,16 (-0,03, 0,36) p = 0,1060	-0,75 (-2,08, 0,57) p = 0,2640	-0,01 (-0,27, 0,26) p = 0,9683
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (n = 510) en comparación con placebo (n = 223)	129 (103, 155) p < 0,0001	278 (249, 308) p < 0,0001	0,33 (0,11, 0,56) p = 0,0041	-1,66 (-3,34, 0,02) p = 0,0534	-1,04 (-1,37, -0,72) p < 0,0001
Bevespi Aerosphere (n = 510) en comparación con glicopirronio (n = 439)	55 (34, 76) p < 0,0001	129 (106, 153) p < 0,0001	0,21 (0,03, 0,40) p = 0,0199	-1,28 (-2,62, 0,06) p = 0,0605	-0,57 (-0,83, -0,31) p < 0,0001
Bevespi	57	76	0,28	-1,22	-0,29

Aerosphere (n = 510) en comparación con formoterol fumarato (n = 437)	(36, 78) p < 0,0001	(52, 99) p < 0,0001	(0,10, 0,46) p = 0,0028	(-2,56, 0,13) p = 0,0760	(-0,55, -0,03) p = 0,0274 [#]
PINNACLE 4					
Bevespi Aerosphere (n = 551) en comparación con placebo (n = 235)	155 (129, 180) p < 0,0001	293 (265, 321) p < 0,0001	0,80 (0,47, 1,13) p < 0,0001	-3,50 (-5,18, -1,82) p < 0,0001	-0,98 (-1,47, -0,49) p < 0,0001
Bevespi Aerosphere (n = 551) en comparación con glicopirronio (n = 474)	55 (35, 76) p < 0,0001	141 (119, 163) p < 0,0001	0,33 (0,07, 0,59) p = 0,0125	-1,62 (-2,94, -0,30) p = 0,0165	-0,77 (-1,16, -0,38) p < 0,0001
Bevespi Aerosphere (n = 551) en comparación con formoterol fumarato (n = 480)	72 (52, 92) p < 0,0001	97 (75, 119) p < 0,0001	0,15 (-0,11, 0,41) p = 0,2530	-0,27 (-1,59, 1,05) p = 0,6908	-0,41 (-0,80, -0,03) p = 0,0345 [#]

^N Número en la población por intención de tratar.

^a Variable primaria en todos los estudios.

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

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

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

Exacerbaciones de la EPOC

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Bevespi Aerosphere en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Efecto de una cámara de inhalación

El uso de Bevespi Aerosphere con la cámara Aerochamber Plus Flow-Vu en pacientes con EPOC aumentó la exposición sistémica total a glicopirronio (determinada a través del AUC_{0-12}) en un 16 %, mientras que la exposición a formoterol no presentó cambios.

Absorción

Tras la administración de Bevespi Aerosphere por vía inhalatoria en pacientes con EPOC, la $C_{m\acute{a}x}$ de glicopirronio se observó de forma aproximada a los 5 minutos y la de formoterol, entre los 20 y los 60 minutos. El estado estacionario se alcanza en 2-3 días tras la administración de Bevespi Aerosphere y el grado de exposición a glicopirronio y formoterol es de forma aproximada 2,3 veces y 1,5 veces mayor que después de la primera dosis, respectivamente.

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

Distribución

Glicopirronio

El V_c/F (volumen del compartimento central) y V_p1/F (volumen del compartimento periférico) de glicopirronio estimado a través del análisis de farmacocinética poblacional es de 741 l y 2.990 l, respectivamente. En el intervalo de concentración de 2-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas de glicopirronio estuvo comprendida entre el 43 % y el 54 %.

Formoterol

El V_c/F (volumen del compartimento central) y V_p1/F (volumen del compartimento periférico) de formoterol estimado a través del análisis de farmacocinética poblacional es de 1.030 l y 647 l, respectivamente. En el intervalo de concentración de 10-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas de formoterol estuvo comprendida entre el 46 % y el 58 %.

Biotransformación

Glicopirronio

A partir de la bibliografía, y de un estudio *in vitro* en hepatocitos humanos, el metabolismo desempeña un papel menor en la eliminación total de glicopirronio. Se observó que CYP2D6 fue la enzima predominante implicada en el metabolismo de glicopirronio.

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

Formoterol

El metabolismo principal de formoterol es por glucuronidación directa y por O-desmetilación seguida de conjugación, para dar lugar a los metabolitos inactivos. Las vías metabólicas secundarias incluyen la desformilación y la conjugación de sulfatos. El CYP2D6 y CYP2C se han identificado como los principales responsables de la O-desmetilación.

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

Eliminación

Después de la administración intravenosa de una dosis de 0,2 mg de glicopirronio radiomarcado, el 85 % de la dosis se recuperó en la orina 48 horas después de la dosis y parte de la radioactividad también se recuperó en la bilis. Tras la inhalación oral, la semivida de eliminación terminal de glicopirronio calculada a partir del análisis de farmacocinética poblacional fue de 15 horas.

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

Linealidad/No linealidad

Tras la inhalación oral, se observó farmacocinética lineal para glicopirronio (intervalo de dosis: de 14,4 a 115,2 mcg) y formoterol (intervalo de dosis: de 2,4 a 19,2 mcg).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

En función de los datos disponibles, no es necesario el ajuste de la dosis de Bevespi Aerosphere a los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glicopirronio y formoterol. En un análisis de farmacocinética poblacional se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a glicopirronio y formoterol durante un máximo de 12 semanas. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) estuvo comprendida entre 30 y 196 ml/min, lo que representa un intervalo de insuficiencia renal de moderada a nula. La exposición sistémica (AUC_{0-12}) a glicopirronio en los pacientes con EPOC e insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe de 30-45 ml/min) es aproximadamente un 30 % superior a la de los pacientes con EPOC y normofunción renal (TFGe >90 ml/min). Los pacientes con EPOC, bajo peso corporal e insuficiencia renal de moderada a grave pueden presentar una duplicación aproximada de la exposición sistémica a glicopirronio. La función renal no afecta a la exposición a formoterol.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios de la farmacocinética de Bevespi Aerosphere en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que formoterol se elimina principalmente a través del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Glicopirronio se elimina principalmente de la circulación sistémica por excreción renal y, por tanto, no se espera que la insuficiencia hepática provoque una exposición sistémica insegura.

Otras poblaciones especiales

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales con formoterol muestran una ligera reducción de la fertilidad en ratas macho con una elevada exposición sistémica y pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia posnatal temprana y un menor peso al nacer, a exposiciones sistémicas considerablemente superiores a las alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales tienen poca relevancia para el hombre. Se ha observado un ligero aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos en ratas y ratones tratados con formoterol; este efecto se considera un efecto de la clase farmacológica en roedores tras la exposición a largo plazo a dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Norflurano
1,2-distearil-sn-glicero-3-fosfocolina
Cloruro de calcio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses
Para utilizar en un plazo de 3 meses tras la apertura de la bolsa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.
No perforar el envase a presión.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador es un inhalador a presión con dosificador, que consta de un envase de aluminio a presión con un indicador de dosis incorporado, que se suministra con un propulsor de plástico blanco y una boquilla con una tapa protectora frente al polvo naranja. Cada inhalador se envasa de manera individual en una bolsa de aluminio que contiene un sobre desecante y que se envasa en una caja.

Tamaños de envases:

Envase de 1 inhalador con 120 inhalaciones.

Envase múltiple que contiene 360 (3 inhaladores de 120) inhalaciones.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El envase a presión no se debe romper, perforar ni quemar, aunque aparentemente esté vacío.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de diciembre de 2018

Fecha de la última renovación: 15 de septiembre de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE - INHALADOR ÚNICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalación contiene bromuro de glicopirronio equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio y 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.

Contiene gases fluorados de efecto invernadero.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para inhalación en envase a presión
120 inhalaciones (1 inhalador)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar bien antes de usar.

Vía inhalatoria

Abrir aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Para utilizar en un plazo de 3 meses tras la apertura de la bolsa.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas mayores de 50°C.
No perforar el envase a presión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1339/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bevespi aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalación contiene bromuro de glicopirronio equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio y 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.

Contiene gases fluorados de efecto invernadero.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para inhalación en envase a presión

Envase múltiple: 360 inhalaciones (3 envases de 120 inhalaciones).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar bien antes de usar.

Vía inhalatoria

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Para utilizar en un plazo de 3 meses tras la apertura de la bolsa.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas mayores de 50 °C.
No perforar el envase a presión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1339/002 360 inhalaciones (3 envases de 120 inhalaciones)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bevespi aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalación contiene bromuro de glicopirronio equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio y 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.

Contiene gases fluorados de efecto invernadero.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para inhalación en envase a presión

120 inhalaciones (1 inhalador). Componente de un envase múltiple, no se puede dispensar por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar bien antes de usar.

Vía inhalatoria

Abrir aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Para utilizar en un plazo de 3 meses tras la apertura de la bolsa.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas mayores de 50 °C.
No perforar el envase a presión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1339/002 360 inhalaciones (3 envases de 120 inhalaciones)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bevespi aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BOLSA DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Para utilizar en un plazo de 3 meses tras la apertura de la bolsa.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Agitar bien antes de usar.

No ingerir el desecante.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL INHALADOR (DIFUSOR)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg inhalación en envase a presión
glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 inhalaciones

6. OTROS

AstraZeneca

Fecha de apertura de la bolsa: _____

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL INHALADOR (ENVASE A PRESIÓN)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bevespi Aerosphere 7,2 mcg/5 mcg inhalación en envase a presión
glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 inhalaciones

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Bevespi Aerosphere y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bevespi Aerosphere
3. Cómo usar Bevespi Aerosphere
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bevespi Aerosphere
6. Contenido del envase e información adicional

Instrucciones de uso

1. Qué es Bevespi Aerosphere y para qué se utiliza

Bevespi Aerosphere contiene dos principios activos llamados glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores de acción prolongada.

Bevespi Aerosphere se utiliza para facilitar la respiración en adultos que tienen una enfermedad pulmonar llamada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La EPOC es una enfermedad de larga duración de las vías respiratorias pulmonares, que a menudo es causada por fumar. En EPOC, los músculos que están alrededor de las vías respiratorias se tensan, lo que dificulta la respiración.

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

Bevespi Aerosphere libera las sustancias activas directamente a las vías aéreas en los pulmones a medida que usted inhala lo que le ayudará a reducir los efectos que tiene la EPOC en su vida cotidiana.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bevespi Aerosphere

No use Bevespi Aerosphere si

- es alérgico a glicopirronio, formoterol fumarato dihidrato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Bevespi Aerosphere.

Advertencias y precauciones

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

Dificultades respiratorias inmediatas

Si experimenta opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad respiratoria inmediatamente después de usar Bevespi Aerosphere:

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Bevespi Aerosphere si

- tiene asma. No utilice este medicamento para el asma
- tiene problemas de corazón
- tiene diabetes
- tiene poca cantidad de potasio en la sangre
- tiene problemas de la glándula tiroidea (llamados “tirotoxicosis”)
- tiene un problema en los ojos llamado “glaucoma de ángulo estrecho” o “glaucoma de ángulo cerrado”
- tiene una afección de la próstata o dificultad para orinar
- tiene una enfermedad de los riñones o del hígado

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

Niños y adolescentes

Bevespi Aerosphere no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Bevespi Aerosphere

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

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

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

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar Bevespi Aerosphere.

Embarazo y lactancia

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

No use Bevespi Aerosphere si está embarazada a menos que su médico le indique que puede hacerlo.

No use Bevespi Aerosphere si está en periodo de lactancia a menos que su médico le indique que puede hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo usar Bevespi Aerosphere

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cantidad que debe utilizar

La dosis recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día.

Es importante utilizar Bevespi Aerosphere cada día, aunque no tenga síntomas de EPOC en ese momento.

Modo de empleo

Bevespi Aerosphere es para uso por vía inhalatoria.

Lea las instrucciones de uso que encontrará al final de este prospecto. Si no está seguro de cómo utilizar Bevespi Aerosphere, consulte a su médico o farmacéutico.

Uso de Bevespi Aerosphere con un espaciador

Si le resulta difícil inhalar y presionar el inhalador al mismo tiempo, hable con su médico o farmacéutico. Quizá pueda usar una “cámara de inhalación” con su inhalador.

Si usa más Bevespi Aerosphere del que debe

Si ha usado más Bevespi Aerosphere del que debe, hable inmediatamente con un médico o farmacéutico. Podría necesitar atención médica. Podría notar que su corazón late más rápido de lo habitual, sentirse tembloroso, experimentar alteraciones visuales, tener la boca seca, tener dolor de cabeza, o sentir náuseas (malestar).

Si olvidó usar Bevespi Aerosphere

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tómese la en cuanto se acuerde. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, sáltese la dosis olvidada. No realice más de dos inhalaciones dos veces al día.

Si interrumpe el tratamiento con Bevespi Aerosphere

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

Deje de usar Bevespi Aerosphere y busque atención médica inmediata si nota alguno de los siguientes síntomas:

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

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

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

Otros posibles efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- boca seca
- sensación de malestar (náuseas)
- dolor al orinar y aumento de la frecuencia miccional (pueden ser signos de una infección urinaria) calambres musculares
- dolor torácico
- ansiedad
- mareos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bevespi Aerosphere

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón, la bolsa y el envase a presión después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El inhalador se puede usar durante un máximo de 3 meses tras la primera apertura. Anote la fecha en que abrió la bolsa en el espacio provisto en la etiqueta del inhalador.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Advertencia: No romper, perforar ni quemar el envase a presión, incluso cuando esté aparentemente vacío. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bevespi Aerosphere

Los principios activos son glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato.

Cada inhalación individual libera una dosis de 9 microgramos de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 7,2 microgramos de glicopirronio) y 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Esto corresponde a una dosis medida (es decir, la dosis que sale de la válvula) de 10,4 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 8,3 microgramos de glicopirronio, y 5,8 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Los demás componentes son norflurano,1,2- distearil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.

Este medicamento contiene gases fluorados de efecto invernadero. Cada inhalador contiene 10,6 g de norflurano (HFC-134a) que corresponden a 0,015 toneladas de CO₂ equivalente (potencial de calentamiento global PCG = 1 430).

Aspecto del producto y contenido del envase

Bevespi Aerosphere es una suspensión para inhalación en envase a presión.

Bevespi Aerosphere se presenta en un envase a presión con un indicador de dosis, suministrado con un cuerpo difusor de plástico blanco y una boquilla (ver la figura 1 de las Instrucciones de uso que se encuentran al final de este prospecto). La boquilla está cubierta por una tapa protectora naranja.

Bevespi Aerosphere se suministra en una bolsa de aluminio que contiene un sobre de material desecante y envasado en una caja de cartón.

Los principios activos se presentan en forma de suspensión dentro del envase a presión.

Bevespi Aerosphere está disponible en envases que contienen 1 inhalador con 120 inhalaciones y en envases múltiples que contienen 3 inhaladores, cada uno con 120 inhalaciones.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones de uso

Bevespi Aerosphere 7,2 microgramos/5 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato

Lea estas instrucciones de uso y el prospecto antes de comenzar a utilizar Bevespi Aerosphere y cada vez que tenga un inhalador nuevo. Es posible que haya información nueva. Esta información se tendrá en cuenta junto a lo comentado con su médico acerca de su enfermedad y tratamiento.

Información importante:

- Solo para uso por vía inhalatoria.
- Siga exactamente las instrucciones de uso de Bevespi Aerosphere indicadas por su médico.
- Si tiene alguna duda sobre el uso del inhalador, consulte a su médico o farmacéutico.

Partes del inhalador Bevespi Aerosphere (ver figura 1):

- Bevespi Aerosphere se presenta en un envase a presión con indicador de dosis integrado dentro de un difusor.
 - No utilice el difusor de Bevespi Aerosphere con otros medicamentos.
 - No utilice el envase a presión de Bevespi Aerosphere con el difusor de ningún otro inhalador.

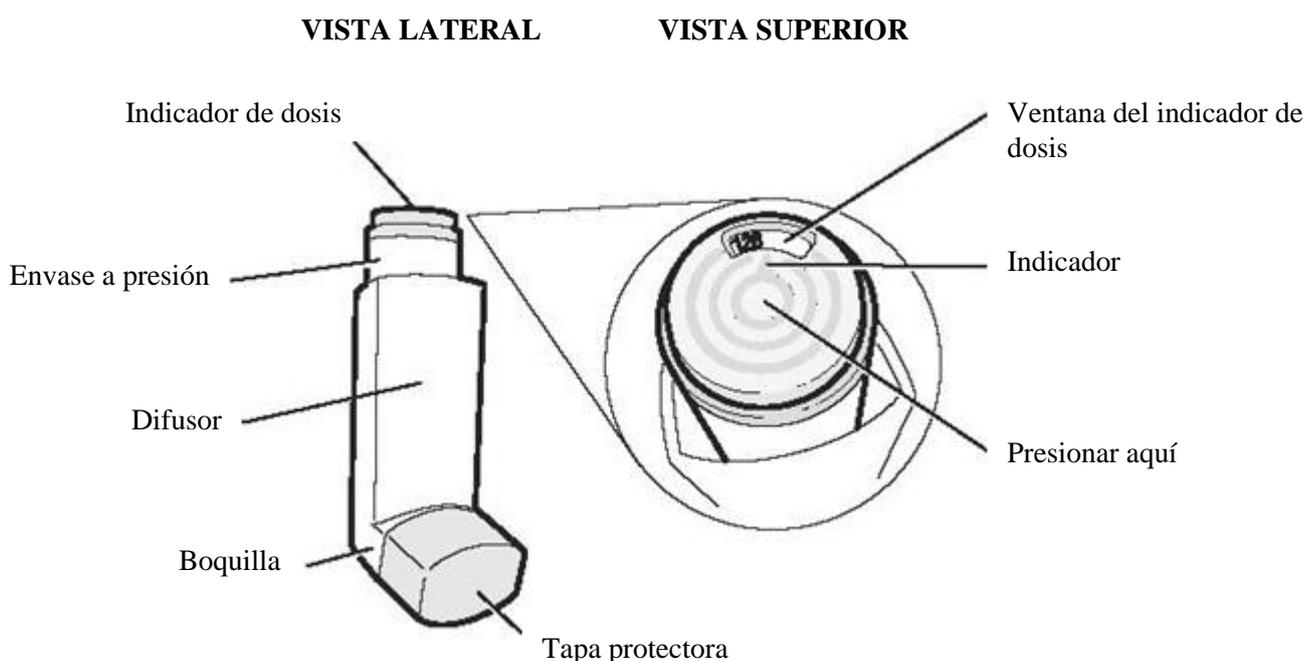


Figura 1

- Bevespi Aerosphere tiene incorporado un indicador de dosis en la parte superior del envase a presión (ver figura 1). La ventana del indicador de dosis muestra el número de inhalaciones del medicamento que quedan. Cada vez que pulsa el centro del indicador de dosis se libera una inhalación del medicamento.

Antes de utilizar Bevespi Aerosphere por primera vez

Antes de utilizar Bevespi Aerosphere por primera vez, asegúrese de que el indicador de dosis está apuntando hacia la derecha de la marca de inhalación “120” en la ventana del indicador de dosis (ver figura 1).

- El indicador apunta a 120 después de haber hecho 10 inhalaciones de Bevespi Aerosphere. Es decir, quedan 120 inhalaciones del medicamento en el envase a presión (ver figura 2a).

- El indicador apunta a entre 100 y 120 después de que haya usado 10 inhalaciones más. Es decir, quedan 110 inhalaciones del medicamento en el envase a presión (**ver figura 2b**).
- El indicador apunta a 100 después de que haya realizado 10 inhalaciones más. Es decir, quedan 100 inhalaciones del medicamento en el envase a presión (**ver figura 2c**).



Figura 2a
120 inhalaciones



Figura 2b
110 inhalaciones



Figura 2c
100 inhalaciones

- La ventana del indicador de dosis se moverá después de cada 10 inhalaciones. El número en la ventana del indicador de dosis cambiará después de cada 20 inhalaciones.



Figura 2d

- El color en la ventana del indicador de dosis cambiará a rojo, tal y como se muestra en el área sombreada, cuando solo queden 20 inhalaciones del medicamento en su inhalador (**ver figura 2d**).
- Cuando el indicador llega a “0”, debe dejar de usar el inhalador. Su inhalador puede parecerle que no está vacío y que aún funciona. Sin embargo, usted no recibirá la cantidad correcta de medicamento si lo sigue usando.

Preparación del inhalador Bevespi Aerosphere para su uso:

- Bevespi Aerosphere se suministra en una bolsa de aluminio que contiene un sobre de material desecante.
 - Saque el inhalador Bevespi Aerosphere de la bolsa de aluminio.
 - Tire la bolsa y el paquete desecante. No use el inhalador si el agente desecante se ha salido de su paquete.

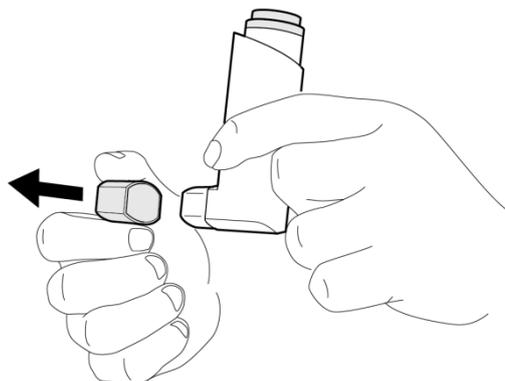


Figura 3

Preparación del inhalador Bevespi Aerosphere para su uso:

Antes de utilizar Bevespi Aerosphere por primera vez, debe preparar su inhalador.

- Quitar la tapa protectora de la boquilla (**ver figura 3**). Antes de usar el inhalador, revise la boquilla para asegurarse de que está despejada en su interior.
- Sostenga el inhalador en posición vertical, alejado de su cara, y agítelo bien (**ver figura 4**).

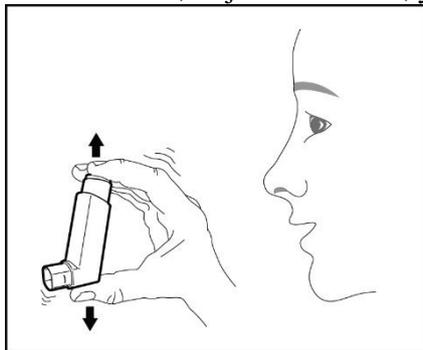


Figura 4

- Presione firmemente en el centro del indicador de dosis hasta que el envase a presión deje de moverse en el difusor. De esta forma se liberará una inhalación del medicamento por la boquilla (**ver figura 5**). Es posible que escuche un suave clic del indicador de dosis a medida que va bajando durante el uso.

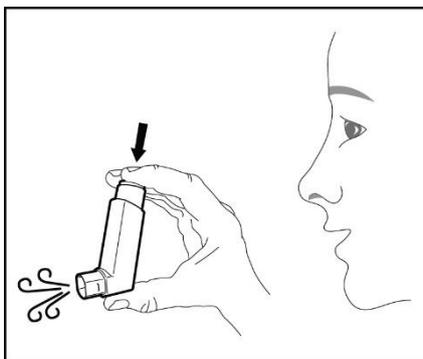


Figura 5

- **Repita los pasos de la preparación 3 veces más (ver figura 4 y figura 5).** Agite bien el inhalador antes de cada inhalación de preparación.
- Una vez que haya hecho las 4 inhalaciones de preparación, el indicador de dosis debe estar apuntando a la derecha del “120” y su inhalador estará listo para usar.

Uso del inhalador Bevespi Aerosphere:

Paso 1: Quitar la tapa protectora de la boquilla (**ver figura 6**).

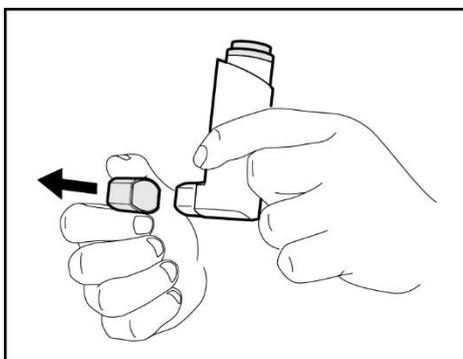


Figura 6

Paso 2: Agite bien el inhalador antes de cada uso (**ver figura 7**).

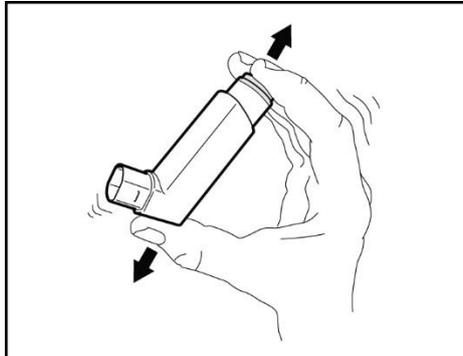


Figura 7

Paso 3: Sostenga el inhalador con la boquilla apuntado hacia usted y suelte todo el aire que pueda por la boca sin que llegue a ser incómodo (**ver figura 8**).

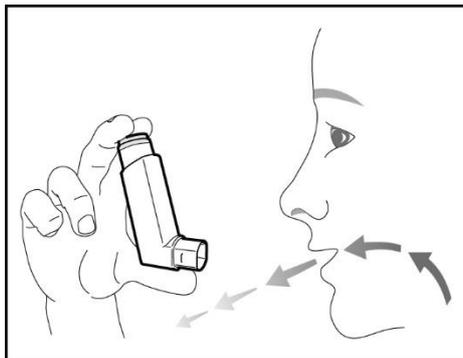


Figura 8

Paso 4: Cierre los labios alrededor de la boquilla e incline la cabeza hacia atrás manteniendo la lengua por debajo de la boquilla (**ver figura 9**).

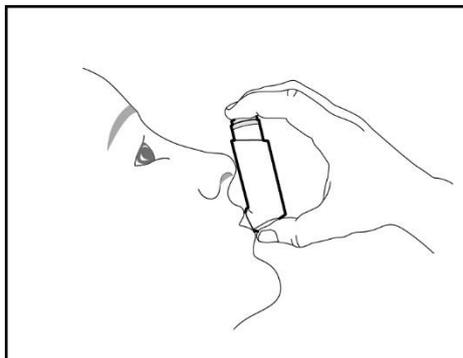


Figura 9

Paso 5: Mientras inspira de forma lenta y profunda, presione el centro del indicador de dosis hasta que el envase a presión deje de moverse en el difusor y se haya liberado una inhalación del medicamento (**ver figura 10**). Deje entonces de presionar el indicador de dosis.

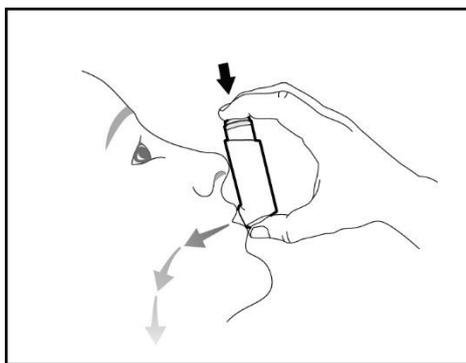


Figura 10

Paso 6: Cuando haya terminado de inspirar, retire el inhalador de la boca. Aguante la respiración el máximo tiempo que a usted le resulte cómodo, hasta un máximo de 10 segundos (**ver figura 11**).

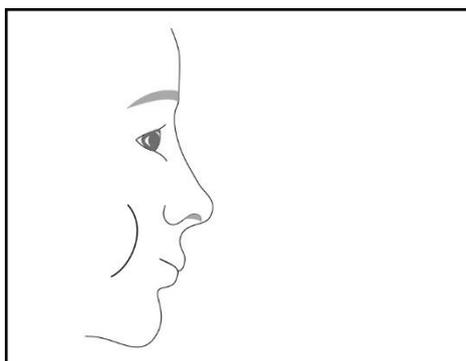


Figura 11

Paso 7: Suelte el aire suavemente (**ver figura 12**). **Repita los pasos 2 a 7** para hacer su segunda inhalación de Bevespi Aerosphere.

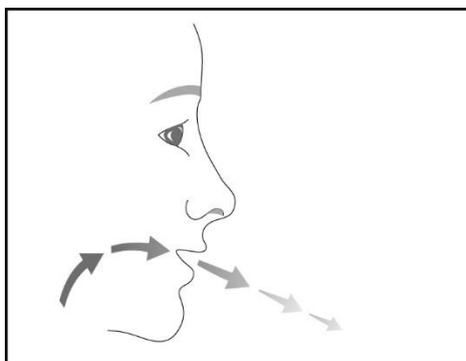


Figura 12

Paso 8: Vuelva a colocar la tapa protectora en la boquilla inmediatamente tras el uso (**ver figura 13**).

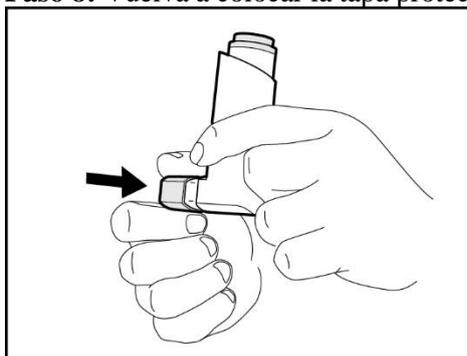


Figura 13

Limpieza de su inhalador Bevespi Aerosphere:

Lave el inhalador 1 vez a la semana durante las 3 primeras semanas. Es muy importante mantener limpio el inhalador para que el medicamento no se acumule y bloquee la salida del aerosol a través de la boquilla (ver figura 14).

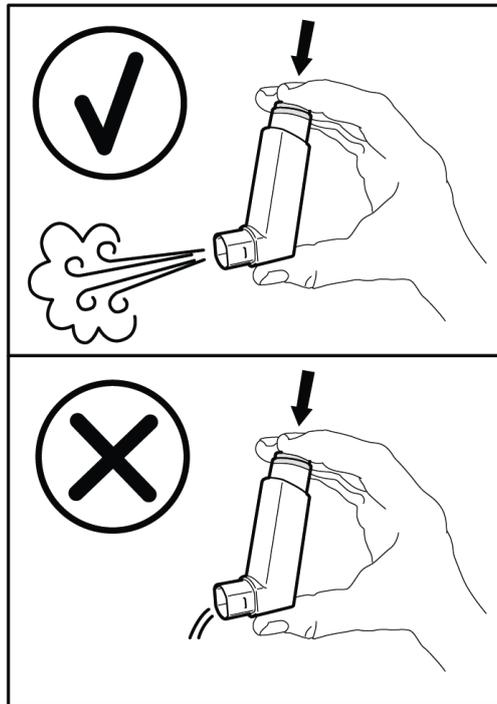


Figura 14

Paso 1: Saque el envase a presión del difusor (ver figura 15). No lave el envase a presión ni permita que se moje.

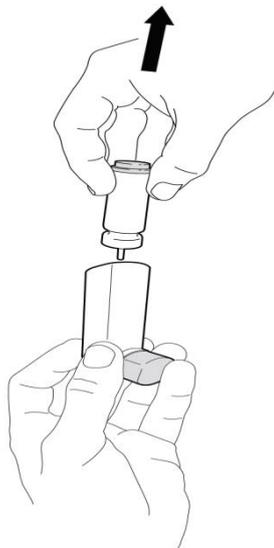


Figura 15

Paso 2: Quitar la tapa protectora de la boquilla.

Paso 3: Mantenga el difusor bajo el grifo y deje correr agua tibia durante unos 30 segundos. Coloque el difusor boca abajo y vuelva a enjuagarlo a través de la boquilla durante unos 30 segundos (ver figura 16).

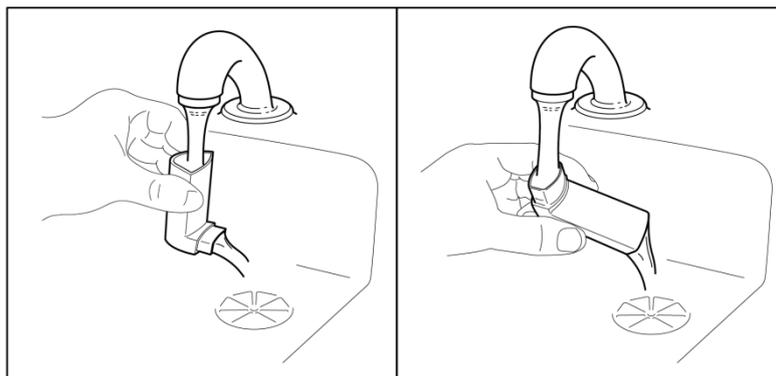


Figura 16

Paso 4: Sacuda el difusor para quitarle todo el agua que pueda.

Paso 5: Revise el interior del difusor y de la boquilla para asegurarse de que todo el medicamento acumulado ha desaparecido por completo. Si queda medicamento acumulado, repita los pasos 3 a 5 de esta sección.

Paso 6: Deje el difusor secando al aire durante la noche (ver figura 17). **No** introduzca de nuevo el envase a presión en el difusor si este aún está húmedo.

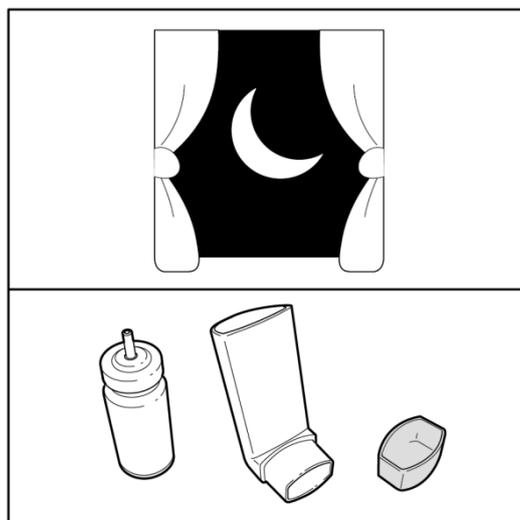


Figura 17

Paso 7: Cuando el difusor esté seco, presione suavemente el envase a presión hacia abajo para introducirlo en el difusor (ver figura 18). No presione el envase a presión demasiado fuerte, ya que podría hacer que se libere una inhalación del medicamento.

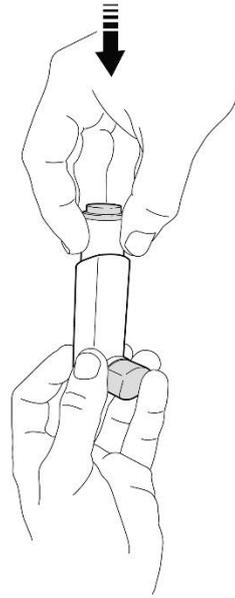


Figura 18

Paso 8: Vuelva a preparar su inhalador **Bevespi Aerosphere** después de cada limpieza. Para volver a preparar el inhalador, agítelo bien y presione hacia abajo en el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 inhalaciones al aire con cuidado de mantenerlo alejado de su cara. Su inhalador estará listo para usar.

Si ha estado más de 7 días sin utilizar Bevespi Aerosphere, o este ha estado expuesto a bajas temperaturas o se le ha caído:

Si ha estado más de 7 días sin utilizar Bevespi Aerosphere, o este ha estado expuesto a bajas temperaturas o se le ha caído, tendrá que volver a prepararlo antes de usarlo.

Para volver a preparar el inhalador, agítelo bien y presione hacia abajo en el centro del indicador de dosis 2 veces para liberar un total de 2 inhalaciones al aire con cuidado de mantenerlo alejado de su cara. Su inhalador estará listo para usar.