

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque dose délivrée (dose sortant après l'embout buccal) contient 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium, et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Correspondant à une dose mesurée (dose sortant après la valve) de 10,4 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 8,3 microgrammes de glycopyrronium, et 5,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Suspension de couleur blanche.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Bevespi Aerosphere est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir).

Ne pas dépasser 2 inhalations deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus tôt possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Bevespi Aerosphere peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Bevespi Aerosphere peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de Bevespi Aerosphere chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Bevespi Aerosphere chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO.

#### Mode d'administration

Voie inhalée.

#### *Manuel d'utilisation*

Lorsque le dispositif Bevespi Aerosphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée à une vitesse élevée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal et déclenche en même temps l'inhalateur, l'aérosol contenant les substances actives suit l'air inspiré jusque dans les voies aériennes.

Remarque : les patients doivent recevoir les instructions nécessaires à la bonne utilisation du dispositif d'inhalation. Il est important de recommander au patient :

- de lire attentivement le manuel d'utilisation dans la notice jointe à chaque inhalateur ;
- de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessicant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé ;
- d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, qu'il a été exposé à de basses températures ou qu'il est tombé.

Afin d'obtenir un dépôt pulmonaire satisfaisant des substances actives, l'inspiration doit être coordonnée au déclenchement du dispositif d'inhalation.

Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Bevespi Aerosphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. La compatibilité avec la chambre d'inhalation Aerochamber Plus Flow-Vu a été démontrée (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Ne pas utiliser pour traitement aigu

Bevespi Aerosphere n'est pas indiqué pour une utilisation en tant que médicament de secours pour traiter des épisodes aigus de bronchospasme.

## Asthme

Bevespi Aerosphere n'est pas destiné au traitement de l'asthme.

## Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de ce médicament peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être arrêté et les alternatives doivent être envisagées.

## Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, comme des arythmies cardiaques de type fibrillation atriale et tachycardie, peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques et de sympathomimétiques, dont le glycopyrronium et le formotérol. Les patients présentant une atteinte cardiovasculaire cliniquement significative non contrôlée ont été exclus des études cliniques. Bevespi Aerosphere doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires sévères tels qu'une cardiopathie ischémique, des tachyarythmies ou une insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant une thyrotoxicose ou en cas d'allongement avéré ou suspecté de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

## Hypokaliémie

Les  $\beta_2$ -mimétiques peuvent produire une hypokaliémie significative, qui peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques. La diminution du taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, l'hypokaliémie peut être potentialisée par une hypoxie et par certains traitements concomitants (voir rubrique 4.5).

## Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de  $\beta_2$ -mimétiques peut entraîner des augmentations de la glycémie.

## Activité anticholinergique

En raison de son activité anticholinergique, Bevespi Aerosphere doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperplasie symptomatique de la prostate, une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé (voir rubrique 4.8).

## Patients présentant une insuffisance rénale sévère

Le glycopyrronium étant principalement excrété par voie rénale, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $<30$  mL/min), y compris ceux atteints d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, ne doivent être traités par Bevespi Aerosphere que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2).

## Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, Bevespi Aerosphere ne doit être utilisé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels doit être particulièrement surveillée chez ces patients.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Bevespi Aerosphere ; cependant, le risque d'interactions métaboliques est considéré comme faible d'après les études réalisées *in vitro* (voir rubrique 5.2).

Le glycopyrronium étant principalement éliminé par voie rénale, des interactions sont susceptibles de survenir avec les médicaments agissant sur l'excrétion rénale. *In vitro*, le glycopyrronium est un substrat des transporteurs rénaux OCT2 et MATE1/2K. La cimétidine, un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1, a entraîné une faible augmentation de l'exposition systémique totale (ASC<sub>0-t</sub>) (22 %) du glycopyrronium administré de façon concomitante par voie inhalée et une légère diminution de sa clairance rénale (23 %).

### Interactions pharmacodynamiques

#### *Autres anticholinergiques et $\beta_2$ -mimétiques*

L'administration concomitante de Bevespi Aerosphere avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques et/ou des  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée car ils peuvent potentialiser les effets indésirables connus des anticholinergiques ou des  $\beta_2$ -mimétiques inhalés (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction *in vivo* n'ait été conduite avec Bevespi Aerosphere, les études réalisées n'indiquent aucun signe clinique d'interactions lors d'une utilisation concomitante avec d'autres médicaments indiqués dans le traitement de la BPCO, notamment des bronchodilatateurs  $\beta_2$ -mimétiques de courte durée d'action, des méthylxanthines et des corticoïdes oraux et inhalés.

#### *Hypokaliémie médicamenteuse*

Un traitement concomitant avec des dérivés de la méthylxanthine, des corticoïdes ou des diurétiques non épargneurs de potassium peut potentialiser l'effet hypokaliémiant initial potentiel des  $\beta_2$ -mimétiques. Par conséquent la prudence est requise en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

#### *$\beta$ -bloquants*

Les  $\beta$ -bloquants (y compris en collyre) peuvent diminuer ou inhiber l'effet des  $\beta_2$ -mimétiques comme le formotérol. L'utilisation concomitante de  $\beta$ -bloquants non sélectifs ou sélectifs doit être évitée sauf en cas de nécessité absolue. Si des  $\beta$ -bloquants sont nécessaires (y compris en collyre), il est préférable d'utiliser des  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs même s'ils doivent également être administrés avec prudence.

#### *Autres interactions pharmacodynamiques*

Bevespi Aerosphere doit être administré avec prudence chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Bevespi Aerosphere chez la femme enceinte.

Des études en administration unique conduites chez l'Homme ont montré que de très faibles quantités de glycopyrronium franchissaient la barrière placentaire. Dans les études effectuées chez l'animal, le formotérol et le glycopyrronium, ont été individuellement à l'origine d'effets indésirables sur la reproduction à des doses/niveaux d'exposition systémique très élevés (voir rubrique 5.3).

Bevespi Aerosphere ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

### Allaitement

Le passage du glycopyrronium ou du formotérol (ainsi que leurs métabolites) dans le lait maternel n'est pas connu. Des éléments démontrant le passage du glycopyrronium et du formotérol dans le lait maternel de rats femelles allaitantes ont été rapportés.

L'administration de Bevespi Aerosphere à une femme qui allaite ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels pour l'enfant (voir rubrique 5.3).

### Fertilité

Les études conduites chez le rat ont montré des effets indésirables sur la fertilité uniquement aux doses de formotérol supérieures à l'exposition maximale chez l'Homme (voir rubrique 5.3). Chez les rats, le glycopyrronium n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité. Il est peu probable que Bevespi Aerosphere administré à la dose recommandée ait un impact sur la fertilité chez l'Homme.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Bevespi Aerosphere n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les étourdissements et les nausées sont des effets indésirables fréquents à prendre en compte en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance est caractérisé par les effets de classe des anticholinergiques et des  $\beta$ 2-mimétiques liés à chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Bevespi Aerosphere étaient des céphalées (1,9 %), des nausées (1,4 %), des spasmes musculaires (1,4 %) et des étourdissements (1,3 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur les essais cliniques et l'expérience acquise avec Bevespi Aerosphere depuis son autorisation de mise sur le marché ainsi que sur l'expérience acquise avec chacun des composants et les produits associés.

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes (*system organ class*, SOC)**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Terme préférentiel</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions d'hypersensibilité incluant rash et prurit	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hyperglycémie <sup>1</sup>	Peu fréquent

<b>Affections psychiatriques</b>	Anxiété	Fréquent
	Agitation Impatiences Insomnie	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées <sup>1</sup> Étourdissements	Fréquent
	Tremblements <sup>1</sup>	Peu fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	Tachycardie Palpitations Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Sécheresse buccale <sup>2</sup> , Nausées	Fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Contractures musculaires <sup>1</sup>	Fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Rétention urinaire <sup>2</sup>	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Douleur thoracique	Fréquent

<sup>1</sup> Effet indésirable imputable au formotérol

<sup>2</sup> Effet indésirable imputable au glycopyrronium

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Un surdosage de Bevespi Aerosphere peut entraîner une exacerbation des signes et symptômes spécifiques des anticholinergiques et/ou des  $\beta_2$ -mimétiques, les plus fréquents étant une vision trouble, une sécheresse buccale, des nausées, des contractures musculaires, des tremblements, des céphalées, des palpitations et une hypertension systolique.

La conduite à tenir en cas de surdosage est le traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec un anticholinergique, Code ATC : R03AL07.

## Mécanisme d'action

Bevespi Aerosphere contient deux bronchodilatateurs : le glycopyrronium, un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (également désigné par le terme « anticholinergique »), et le formotérol, un  $\beta_2$ -mimétique de longue durée d'action agissant rapidement.

Le glycopyrronium a une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M1 à M5. Dans les voies aériennes, il exerce ses effets pharmacologiques par l'inhibition du récepteur M3 au niveau du muscle lisse, entraînant une bronchodilatation. Le formotérol provoque une relaxation directe du muscle lisse des voies aériennes en conséquence de l'augmentation de l'AMP cyclique résultant de l'activation de l'adénylate-cyclase. L'association de ces substances présentant des mécanismes d'action différents entraîne une efficacité additive comparativement à l'utilisation de chaque composant seul.

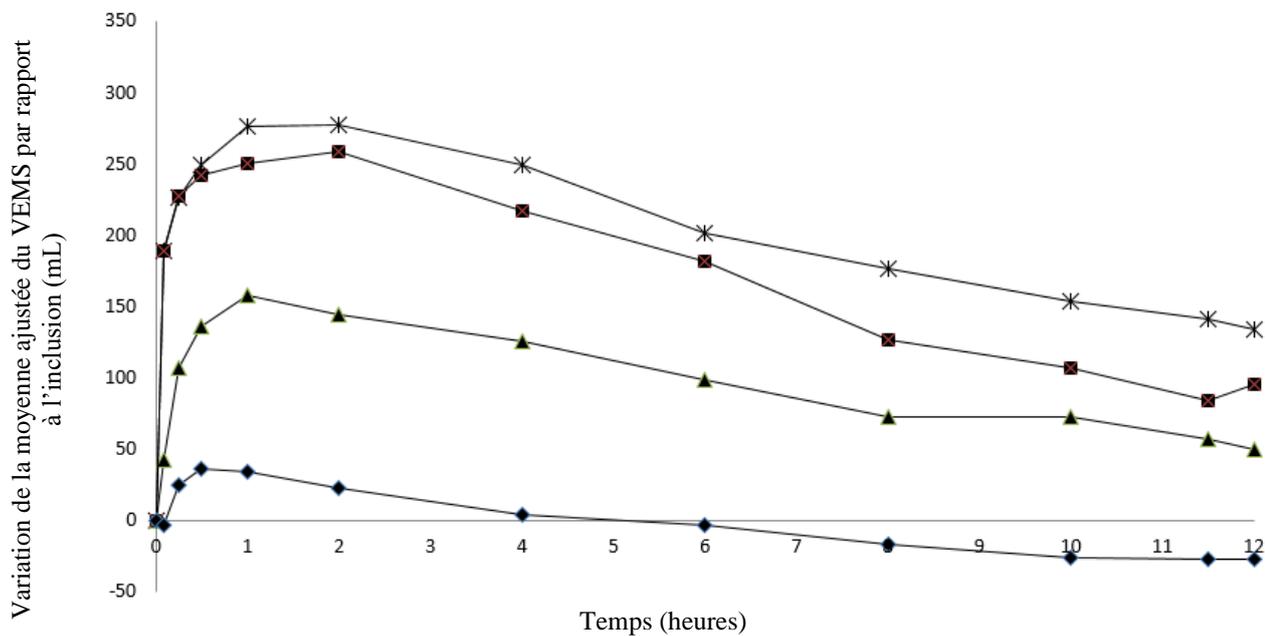
En raison des différences de densité des récepteurs muscariniques et des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques dans les voies aériennes centrales et périphériques du poumon, les antagonistes des récepteurs muscariniques sont plus efficaces sur la relaxation des voies aériennes centrales et les  $\beta_2$ -mimétiques sont plus efficaces sur la relaxation des voies aériennes périphériques. L'effet sur la relaxation des voies aériennes à la fois centrales et périphériques induit par l'association pourrait contribuer à ses effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire.

## Effets pharmacodynamiques

Dans trois études de phase III de 24 semaines (PINNACLE 1, PINNACLE 2 et PINNACLE 4), Bevespi Aerosphere a entraîné des améliorations comparativement au placebo de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] résiduel pré-dose matinal), avec un délai d'action observé de 5 minutes après l'administration de la première dose le Jour 1 (amélioration par rapport au placebo de 187 mL, 186 mL et 179 mL dans les études PINNACLE 1, PINNACLE 2 et PINNACLE 4, respectivement [ $p < 0,001$ ]). L'effet bronchodilatateur moyen dérivé de mesures en série du VEMS au Jour 1 et à la Semaine 12 dans l'étude PINNACLE 1 est présenté sur la Figure 1. Les résultats observés dans l'étude PINNACLE 2 étaient similaires à ceux de l'étude PINNACLE 1.

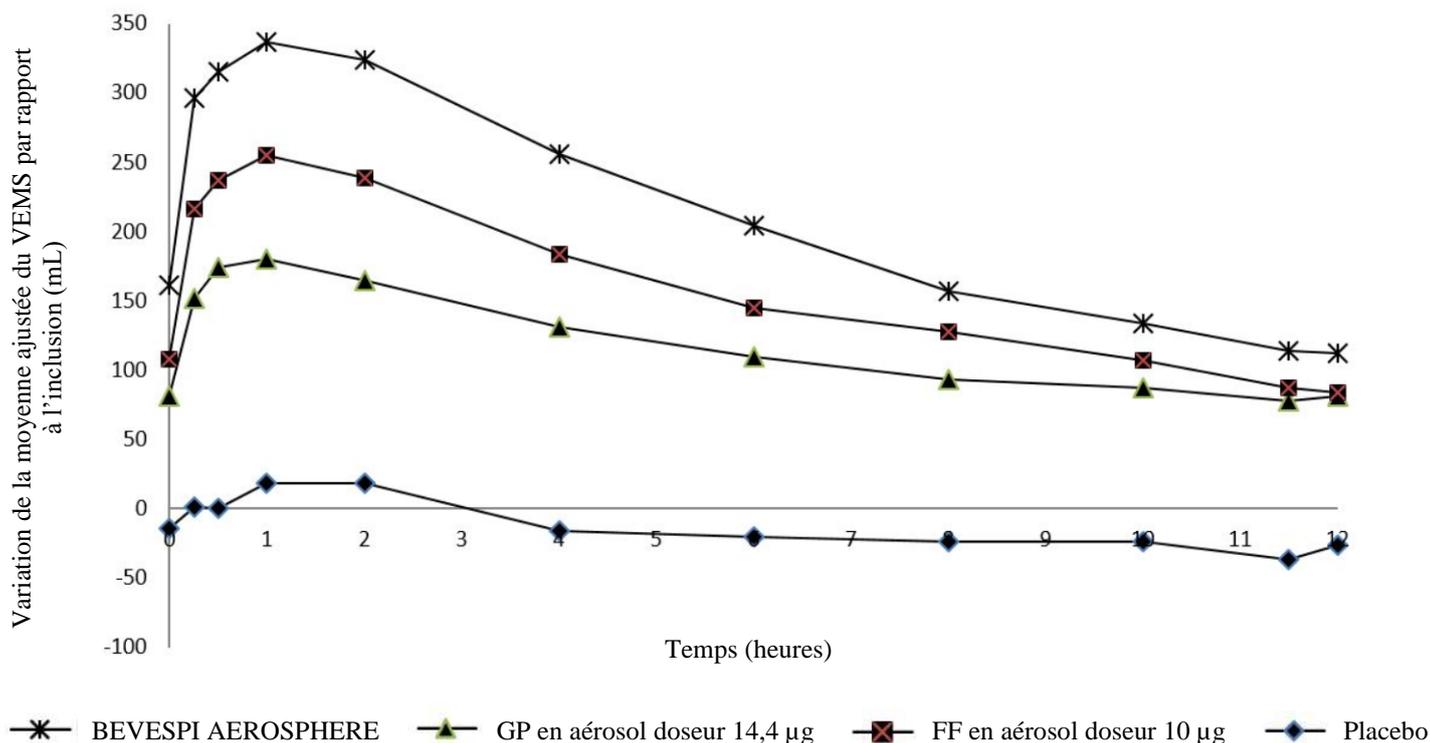
Figure 1 Variation moyenne par rapport à l'inclusion du VEMS au Jour 1 et à la Semaine 12

JOUR 1



\* BEVESPI AEROSPHERE    ▲ GP en aérosol doseur 14,4 µg    ■ FF en aérosol doseur 10 µg    ◆ Placebo

## SEMAINE 12



### *Électrophysiologie cardiaque*

Une étude approfondie contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine) portant sur l'intervalle QT, conduite chez 69 volontaires sains n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QT, en utilisant un seuil de significativité de 10 ms. Les plus grandes différences moyennes (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 %) comparativement au placebo sur la valeur de l'intervalle QT corrigé et mesuré par rapport à la valeur initiale, étaient de 3,1 (4,7) ms pour Bevespi Aerosphere (14,4 /10 microgrammes) et de 7,6 (9,2) ms pour glycopyrronium/formotérol avec huit fois la dose recommandée de glycopyrronium et quatre fois la dose recommandée de formotérol.

### Efficacité clinique

Le programme de développement clinique de Bevespi Aerosphere comprenait trois études pivots de phase III de 24 semaines, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et conduites en groupes parallèles chez un total de 5 433 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (PINNACLE 1, PINNACLE 2 et PINNACLE 4).

### *Effets sur la fonction pulmonaire*

Dans les études PINNACLE 1, PINNACLE 2 et PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere a entraîné des améliorations du VEMS résiduel sur 24 semaines par rapport au placebo, au glycopyrronium et au formotérol ( $p < 0,0001$ ) [voir Tableau 2]. L'effet bronchodilatateur ne s'est pas atténué avec le temps. Bevespi Aerosphere a également entraîné des améliorations du VEMS au pic 2 heures après administration sur 24 semaines par rapport au placebo, au glycopyrronium et au formotérol ( $p < 0,0001$ ) [voir Tableau 2].

Les améliorations observées du VEMS résiduel étaient indépendantes de l'âge, du sexe, du degré de limitation des débits aériens, des symptômes initiaux, du statut tabagique et du recours aux corticoïdes inhalés.

## Résultats sur les symptômes

### Dyspnée

Dans les études PINNACLE 1 et PINNACLE 2, Bevespi Aerosphere a entraîné des améliorations de la dyspnée, évaluée par le score focal SAC-TDI (*Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index* ou le questionnaire TDI auto-administré) sur 24 semaines par rapport au placebo et au glycopyrronium (voir Tableau 2). Des améliorations par rapport au formotérol ont été observées dans l'étude PINNACLE 2 (voir Tableau 2). Dans l'étude PINNACLE 4, la dyspnée, évaluée par le score focal TDI, a été améliorée sur 24 semaines dans le groupe Bevespi Aerosphere comparativement au groupe placebo et au groupe glycopyrronium (voir Tableau 2).

### Qualité de vie liée à la santé

Dans les études PINNACLE 1, PINNACLE 2 et PINNACLE 4, la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le score total au questionnaire *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) a été améliorée sur 24 semaines dans le groupe Bevespi Aerosphere par rapport au placebo et au glycopyrronium (voir Tableau 2). Des améliorations étaient observées par rapport au formotérol dans les études PINNACLE 1 et PINNACLE 2.

**Tableau 2 Fonction pulmonaire, symptômes et qualité de vie liée à la santé sur 24 semaines**

Comparaisons avec Bevespi Aerosphere	Différence entre les traitements (intervalles de confiance à 95 % ; valeur de p)				
	VEMS résiduel (ml) <sup>a</sup>	VEMS au pic (ml)	Score focal SAC-TDI/TDI <sup>b</sup>	Score total SGRQ	Utilisation quotidienne de Ventoline en traitement de secours (inhalations/jour) <sup>c</sup>
<b>PINNACLE 1</b>					
Bevespi Aerosphere (N = 526) vs placebo (N = 219)	158 (132 ; 183) p <0,0001	288 (259 ; 317) p <0,0001 <sup>#</sup>	0,47 (0,21 ; 0,72) p = 0,0003	-2,39 (-4,07 ; -0,71) p = 0,0053 <sup>#</sup>	-1,08 (-1,43 ; -0,73) p <0,0001 <sup>#</sup>
Bevespi Aerosphere (N = 526) vs glycopyrronium (N = 451)	60 (39 ; 80) p <0,0001	123 (100 ; 146) p <0,0001 <sup>#</sup>	0,27 (0,07 ; 0,47) p = 0,0086 <sup>#</sup>	-1,90 (-3,24 ; 0,57) p = 0,0052 <sup>#</sup>	-0,26 (-0,53 ; 0,01) p = 0,0619
Bevespi Aerosphere (N = 526) vs fumarate de formotérol (N = 449)	64 (44 ; 84) p <0,0001	81 (59 ; 104) p <0,0001 <sup>#</sup>	0,16 (-0,03 ; 0,36) p = 0,1060	-0,75 (-2,08 ; 0,57) p = 0,2640	-0,01 (-0,27 ; 0,26) p = 0,9683
<b>PINNACLE 2</b>					
Bevespi Aerosphere (N = 510) vs placebo (N = 223)	129 (103 ; 155) p <0,0001	278 (249 ; 308) p <0,0001	0,33 (0,11 ; 0,56) p = 0,0041	-1,66 (-3,34 ; 0,02) p = 0,0534	-1,04 (-1,37 ; -0,72) p <0,0001
Bevespi Aerosphere (N = 510) vs glycopyrronium (N = 439)	55 (34 ; 76) p <0,0001	129 (106 ; 153) p <0,0001	0,21 (0,03 ; 0,40) p = 0,0199	-1,28 (-2,62 ; 0,06) p = 0,0605	-0,57 (-0,83 ; -0,31) p <0,0001

Bevespi Aerosphere (N = 510) vs fumarate de formotérol (N = 437)	57 (36 ; 78)  p <0,0001	76 (52 ; 99)  p <0,0001	0,28 (0,10 ; 0,46)  p = 0,0028	-1,22 (-2,56 ; 0,13)  p = 0,0760	-0,29 (-0,55 ; -0,03)  p = 0,0274 <sup>#</sup>
<b>PINNACLE 4</b>					
Bevespi Aerosphere (N = 551) vs placebo (N = 235)	155 (129 ; 180)  p <0,0001	293 (265 ; 321)  p <0,0001	0,80 (0,47 ; 1,13)  p <0,0001	-3,50 (-5,18 ; -1,82)  p <0,0001	-0,98 (-1,47 ; -0,49)  p <0,0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs glycopyrronium (N = 474)	55 (35 ; 76)  p <0,0001	141 (119 ; 163)  p <0,0001	0,33 (0,07 ; 0,59)  p = 0,0125	-1,62 (-2,94 ; -0,30)  p = 0,0165	-0,77 (-1,16 ; -0,38)  p <0,0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs fumarate de formotérol (N = 480)	72 (52 ; 92)  p <0,0001	97 (75 ; 119)  p <0,0001	0,15 (-0,11 ; 0,41)  p = 0,2530	-0,27 (-1,59 ; 1,05)  p = 0,6908	-0,41 (-0,80 ; -0,03)  p = 0,0345 <sup>#</sup>

<sup>N</sup> Nombre de patients dans la population en intention de traiter.

<sup>a</sup> Critère d'évaluation principal dans toutes les études.

<sup>b</sup> Les études PINNACLE 1 et PINNACLE 2 ont utilisé le score SAC-TDI. L'étude PINNACLE 4 a utilisé le score TDI. Le score SAC-TDI était un critère d'évaluation principal dans les études PINNACLE 1 et PINNACLE 2 uniquement.

<sup>c</sup> Population d'utilisateurs de Ventoline en traitement de secours dans l'étude PINNACLE 4.

<sup>#</sup> Une procédure de test statistique hiérarchique a été utilisée dans cette étude et cette comparaison était en dessous d'une comparaison n'ayant pas atteint la signification statistique. La signification statistique ne peut donc pas être déduite pour cette comparaison.

### Exacerbations de BPCO

Ces études n'ont pas été spécifiquement conçues pour évaluer l'effet du traitement sur les exacerbations de la BPCO et les patients ont été retirés des études en cas d'exacerbation grave ou de survenue de plus de 2 exacerbations modérées.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bevespi Aerosphere dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après inhalation de l'association glycopyrronium et formotérol, la pharmacocinétique de chacun des composants était similaire à celle observée lorsque chaque substance active était administrée séparément. Pour les besoins de l'analyse pharmacocinétique, chaque composant peut donc être considéré séparément.

### Effet d'une chambre d'inhalation

L'utilisation de Bevespi Aerosphere avec la chambre d'inhalation Aerochamber Plus Flow-Vu chez des patients présentant une BPCO a augmenté l'exposition systémique totale au glycopyrronium (mesurée par l'ASC<sub>0-12</sub>) de 16 % alors que l'exposition au formotérol est restée inchangée.

## Absorption

Après l'inhalation de Bevespi Aerosphere chez des patients présentant une BPCO, la  $C_{\max}$  du glycopyrronium était obtenue au bout de 5 minutes environ, et la  $C_{\max}$  du formotérol était obtenue en 20 à 60 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout de 2 à 3 jours d'administrations répétées de Bevespi Aerosphere, et l'exposition est environ 2,3 fois et 1,5 fois plus élevée qu'après la première dose pour le glycopyrronium et le formotérol, respectivement.

Une étude évaluant le dépôt pulmonaire de Bevespi Aerosphere conduite chez des volontaires sains a démontré qu'en moyenne 38 % de la dose nominale est déposée dans le poumon. Un dépôt central et périphérique a été observé.

## Distribution

### *Glycopyrronium*

Le  $V_c/F$  (volume du compartiment central) et le  $V_{p1}/F$  (volume du compartiment périphérique) estimés pour le glycopyrronium sont de 741 L et 2 990 L, respectivement, d'après une analyse pharmacocinétique de population. Sur l'intervalle de concentrations de 2 à 500 nmol/L, la liaison aux protéines plasmatiques du glycopyrronium allait de 43 à 54 %.

### *Formotérol*

Le  $V_c/F$  (volume du compartiment central) et le  $V_{p1}/F$  (volume du compartiment périphérique) estimés pour le formotérol sont de 1 030 L et 647 L, respectivement, d'après une analyse pharmacocinétique de population. Sur l'intervalle de concentrations de 10 à 500 nmol/L, la liaison aux protéines plasmatiques du formotérol allait de 46 à 58 %.

## Biotransformation

### *Glycopyrronium*

D'après la littérature et une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, le métabolisme joue un rôle mineur dans l'élimination globale du glycopyrronium. Le CYP2D6 s'est avéré être l'enzyme prédominante impliquée dans le métabolisme du glycopyrronium.

Les études *in vitro* indiquent que le glycopyrronium n'inhibe aucune sous-famille du cytochrome P450 et qu'il n'y a pas d'induction des CYP1A2, 2B6 ou 3A4.

### *Formotérol*

Le métabolisme du formotérol se fait principalement par glucuroconjugaison directe et par O-déméthylation suivie d'une conjugaison aux métabolites inactifs. Les voies secondaires du métabolisme incluent la déformylation et la sulfoconjugaison. Le CYP2D6 et le CYP2C ont été identifiés comme étant les principaux responsables de l'O-déméthylation.

Les études *in vitro* indiquent que le formotérol n'inhibe pas les enzymes CYP450 aux doses thérapeutiques.

## Élimination

Après administration intraveineuse d'une dose de 0,2 mg de glycopyrronium radiomarqué, 85 % de la dose a été retrouvé dans les urines 48 heures après administration de la dose et la radioactivité a également été retrouvée dans la bile. Une analyse pharmacocinétique de population a retrouvé une demi-vie d'élimination du glycopyrronium de 15 heures après administration orale.

L'excrétion du formotérol a été étudiée chez six sujets sains après administration simultanée de formotérol radiomarqué par voie orale et intraveineuse. Dans cette étude, 62 % du formotérol radiomarqué a été excrété dans les urines et 24 % de la dose a été éliminée dans les fèces. Une analyse pharmacocinétique de population a retrouvé une demi-vie d'élimination du formotérol de 13 heures après administration orale.

## Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie inhalée, la pharmacocinétique du glycopyrronium (intervalle de doses : 14,4 à 115,2 µg) et du formotérol (intervalle de doses : 2,4 à 19,2 µg) était linéaire.

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Sur base des données disponibles, aucun ajustement posologique de Bevespi Aerosphere n'est nécessaire chez les patients âgés.

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude évaluant l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du glycopyrronium et du formotérol n'a été conduite. L'impact de l'insuffisance rénale sur l'exposition au glycopyrronium et au formotérol pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a varié de 30 à 196 mL/min, correspondant à une insuffisance rénale modérée à nulle. L'exposition systémique (ASC<sub>0-12</sub>) chez les patients présentant une BPCO et une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe de 30 à 45 mL/min) est environ 30 % plus élevée pour le glycopyrronium que chez les patients présentant une BPCO dont la fonction rénale est normale (DFGe >90 mL/min). Chez les patients présentant une BPCO et un poids corporel faible ainsi qu'une insuffisance rénale modérée à sévère, l'exposition systémique au glycopyrronium peut être multipliée par 2 environ. La fonction rénale n'affecte pas l'exposition au formotérol.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec Bevespi Aerosphere chez des patients insuffisants hépatiques. Cependant, compte tenu de l'élimination du formotérol principalement par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le glycopyrronium est principalement éliminé de la circulation systémique par excrétion rénale et l'insuffisance hépatique ne devrait donc pas conduire à une exposition systémique induisant un risque.

### *Autres populations particulières*

Une analyse pharmacocinétique de population du glycopyrronium a été réalisée sur la base des données recueillies chez un total de 311 patients présentant une BPCO. La pharmacocinétique du glycopyrronium a également été décrite à l'aide d'un modèle d'élimination bicompartimental avec une absorption de premier ordre et une élimination linéaire. La clairance standard (CL/F) du glycopyrronium était de 124 L/h.

Une analyse pharmacocinétique de population du formotérol a été réalisée sur la base des données recueillies chez un total de 437 patients présentant une BPCO. La pharmacocinétique du formotérol a également été décrite à l'aide d'un modèle d'élimination bicompartimental avec une constante de vitesse d'absorption de premier ordre et une élimination linéaire. La clairance typique (CL/F) du formotérol était de 99 L/h.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe et du poids compte tenu des paramètres pharmacocinétiques observés du glycopyrronium et du formotérol.

Il n'y a pas eu de différence majeure au niveau de l'exposition systémique totale (ASC) pour les deux substances actives entre les sujets sains japonais et occidentaux. Les données pharmacocinétiques disponibles sont insuffisantes pour apporter une comparaison de l'exposition chez des sujets d'autres origines ethniques.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

La toxicité observée dans les études réalisées avec le traitement par glycopyrronium et formotérol chez le chien a été associée aux actions pharmacologiques du formotérol, avec des effets principalement sur le système cardiovasculaire, à savoir une hyperhémie, une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Il s'agit de manifestations pharmacologiques connues observées après l'administration de doses élevées de  $\beta$ -mimétiques. Aucun effet significatif imputable au glycopyrronium n'a été observé.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles pour une exposition systémique élevée ainsi que des pertes implantatoires, et également une diminution de la survie postnatale précoce et du poids de naissance pour des expositions systémiques considérablement plus élevées que celles atteintes en clinique. Cependant, ces résultats expérimentaux chez l'animal sont peu pertinents pour l'homme. Une légère augmentation de l'incidence des léiomyomes utérins a été observée chez des rats et des souris traités par formotérol, un effet qui est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une exposition à long terme à des doses élevées de  $\beta_2$ -mimétiques.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec le glycopyrronium ont montré une diminution du poids fœtal chez le rat et le lapin et une faible prise de poids chez le raton avant le sevrage à des expositions systémiques beaucoup plus élevées que celles observées en clinique. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé dans des études de 2 ans conduite chez le rat et la souris.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Norflurane  
1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine  
Chlorure de calcium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

L'inhalateur est un aérosol-doseur pressurisé, comprenant une cartouche pressurisée en aluminium munie d'un indicateur de doses, ainsi qu'un actionneur en plastique blanc et un embout buccal recouvert d'un capuchon de couleur orange. Chaque inhalateur est enveloppé individuellement dans un sachet en aluminium laminé contenant un absorbeur d'humidité et conditionné dans une boîte.

Présentations :

Conditionnement contenant 1 inhalateur de 120 doses.

Conditionnement multiple contenant 360 (3 inhalateurs de 120) doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La cartouche pressurisée ne doit pas être cassée, percée ou brûlée, même si elle semble vide.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1339/001

EU/1/18/1339/002

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 décembre 2018

Date du dernier renouvellement : 15 septembre 2023

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION  
DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETUI - CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé  
glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose contient du bromure de glycopyrronium équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium, et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Norflurane, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et chlorure de calcium.

Contient des gaz à effet de serre fluorés.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.  
120 doses (1 inhalateur)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Bien agiter avant utilisation.  
Voie inhalée  
Ouvrir ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1339/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé  
glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose contient du bromure de glycopyrronium équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium, et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Norflurane, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et chlorure de calcium.

Contient des gaz à effet de serre fluorés.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Conditionnement multiple : 360 (3 inhalateurs de 120) doses

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Bien agiter avant utilisation.

Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1339/002 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé  
glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose contient du bromure de glycopyrronium équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium, et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Norflurane, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et chlorure de calcium.

Contient des gaz à effet de serre fluorés.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

120 doses (1 inhalateur). Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Bien agiter avant utilisation.

Voie inhalée

Ouvrir ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1339/002 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

bevespi aerosphere

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon  
pressurisé  
glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie inhalée  
Lire la notice avant utilisation.  
Bien agiter avant utilisation.

Ne pas avaler le dessicant.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR (DISPOSITIF D'INHALATION)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bevespi Aerosphere 7,2 µg/5 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé  
glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté  
Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

**4. NUMÉRO DU LOT**

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

120 doses

**6. AUTRE**

AstraZeneca

Date d'ouverture du sachet : \_\_\_\_\_

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR (CARTOUCHE PRESSURISÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bevespi Aerosphere 7,2 µg/5 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé  
glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté  
Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

120 doses

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Bevespi Aerosphere et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bevespi Aerosphere ?
3. Comment utiliser Bevespi Aerosphere ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bevespi Aerosphere ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Manuel d'utilisation

#### **1. Qu'est-ce que Bevespi Aerosphere et dans quels cas est-il utilisé ?**

Bevespi Aerosphere contient deux substances actives appelées glycopyrronium et fumarate de formotérol dihydraté. Ces substances appartiennent à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Bevespi Aerosphere est utilisé pour faciliter la respiration des adultes ayant une affection respiratoire appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO est une maladie chronique (de longue durée) touchant les voies aériennes dans les poumons et souvent causée par le tabagisme. Dans la BPCO, les muscles entourant les voies aériennes (bronches) se contractent, ce qui rend la respiration difficile.

Ce médicament prévient la contraction de ces muscles entourant les bronches facilitant ainsi l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons.

Bevespi Aerosphere délivre les substances actives directement dans les voies aériennes de vos poumons lors de l'inspiration. Cela aidera à atténuer les effets de la BPCO sur votre vie quotidienne.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bevespi Aerosphere ?**

##### **N'utilisez jamais Bevespi Aerosphere**

- si vous êtes allergique au glycopyrronium, au fumarate de formotérol dihydraté ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Bevespi Aerosphere.

## **Avertissements et précautions**

Bevespi Aerosphere est régulièrement utilisé en traitement de fond de la BPCO. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise aiguë d'essoufflement ou de sifflements respiratoires.

### **Difficultés respiratoires immédiates**

Si vous ressentez une oppression thoracique, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après avoir utilisé Bevespi Aerosphere :

**Arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin**, car vous pourriez avoir un trouble grave, appelé bronchospasme paradoxal.

### **Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Bevespi Aerosphere si**

- vous avez de l'asthme ; ce médicament n'est pas destiné au traitement de l'asthme
- vous avez des problèmes cardiaques
- vous êtes diabétique
- vous avez un taux de potassium sanguin trop bas
- vous avez des problèmes de thyroïde (« thyrotoxicose » ou « hyperthyroïdie »)
- vous avez un problème oculaire appelé glaucome à angle fermé (également appelé glaucome par fermeture de l'angle)
- vous avez des problèmes de prostate ou des difficultés à uriner
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques

Informez toujours votre médecin de vos autres problèmes de santé.

### **Enfants et adolescents**

Bevespi Aerosphere n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Bevespi Aerosphere**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent affecter la manière dont ce médicament agit ou peuvent augmenter le risque d'effets indésirables, à savoir :

- Les médicaments ayant le même mécanisme d'action que Bevespi Aerosphere, tels que les médicaments contenant des substances actives comme le tiotropium, l'ipratropium, l'aclidinium, l'uméclidinium, le salmétérol, le vilantérol, l'olodatérol ou l'indacatérol. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien en cas de doute. Il n'est pas recommandé d'utiliser Bevespi Aerosphere en association avec ces médicaments.
- Les médicaments qui réduisent le potassium dans le sang, à savoir :
  - les corticoïdes oraux (comme la prednisolone),
  - les diurétiques (comme le furosémide ou l'hydrochlorothiazide) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle,
  - certains médicaments utilisés pour traiter les maladies respiratoires appelés méthylxanthines (comme la théophylline).
- Les médicaments appelés bêta-bloquants qui peuvent être utilisés pour traiter l'hypertension ou d'autres problèmes cardiaques (comme l'aténolol ou le propranolol) ou pour traiter le glaucome (comme le timolol).
- Les médicaments qui peuvent allonger « l'intervalle QT » (une modification de l'activité électrique du cœur). Ceux-ci incluent des médicaments pour le traitement :
  - de la dépression (comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou les antidépresseurs tricycliques),

- des infections bactériennes (telles que l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine),
- des réactions allergiques (antihistaminiques).

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Bevespi Aerosphere.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Bevespi Aerosphere.

N'utilisez pas Bevespi Aerosphere si vous êtes enceinte, sauf indication contraire de votre médecin.

N'utilisez pas Bevespi Aerosphere si vous allaitez, sauf indication contraire de votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que ce médicament affecte votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les étourdissements et les nausées sont des effets indésirables fréquents. Si cela se produit, il ne faut pas conduire ou utiliser de machines.

## **3. Comment utiliser Bevespi Aerosphere ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité utiliser ?**

La dose recommandée est de deux inhalations deux fois par jour.

Il est important d'utiliser Bevespi Aerosphere tous les jours, même si vous n'avez pas de symptômes de BPCO.

### **Comment utiliser ce médicament ?**

Bevespi Aerosphere est administré par voie inhalé.

Veillez lire le manuel d'utilisation figurant à la fin de cette notice. En cas de doute concernant l'utilisation de Bevespi Aerosphere, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Utilisation de Bevespi Aerosphere avec une chambre d'inhalation**

Si vous avez du mal à inspirer en même temps que vous appuyez sur l'inhalateur, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pourriez peut-être utiliser une « chambre d'inhalation » avec votre inhalateur.

### **Si vous avez utilisé plus de Bevespi Aerosphere que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Bevespi Aerosphere que vous n'auriez dû, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux. Vous remarquerez peut-être que votre cœur bat plus vite que d'habitude, que vous avez des tremblements, des troubles de la vue, une bouche sèche, des maux de tête ou des nausées.

### **Si vous oubliez d'utiliser Bevespi Aerosphere**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, si vous êtes proche du moment de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas plus de 2 inhalations 2 fois par jour.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Bevespi Aerosphere**

Ce médicament est destiné à une utilisation au long cours. Il sera efficace tant que vous l'utilisez. N'arrêtez pas d'utiliser ce médicament sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux, car vos symptômes pourraient s'aggraver. Si vous souhaitez arrêter votre traitement, parlez-en d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Effets indésirables graves**

Arrêtez d'utiliser Bevespi Aerosphere et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez les symptômes suivants :

**Peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- gonflement du visage, en particulier au niveau de la bouche (gonflement de la langue et/ou de la gorge entraînant des difficultés à avaler) ;
- rash et éruption urticarienne accompagnée de difficultés à respirer ;
- sensation soudaine d'être sur le point de s'évanouir.

Ces symptômes peuvent être des signes d'une réaction allergique pouvant devenir grave.

##### **Autres effets indésirables éventuels**

**Fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- bouche sèche
- envie de vomir (nausées)
- mictions douloureuses et fréquentes (peuvent être des signes d'infection des voies urinaires)
- crampes musculaires
- douleur à la poitrine
- anxiété
- étourdissements

**Peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- tremblements
- taux élevé de sucre dans le sang
- agitation
- sensation d'impatience
- troubles du sommeil
- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- difficultés à uriner (rétention urinaire)

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Bevespi Aerosphere ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le sachet et la cartouche pressurisée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

L'inhalateur peut être utilisé pendant 3 mois au maximum. Écrivez la date d'ouverture du sachet dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette de l'inhalateur.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**Avvertissement :** La cartouche pressurisée ne doit pas être cassée, percée ou brûlée, même si elle semble vide. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Bevespi Aerosphere

Les substances actives sont le glycopyrronium et le fumarate de formotérol dihydraté.

Chaque bouffée délivre une dose de 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium), et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Cela correspond à une dose mesurée (dose sortant après la valve) de 10,4 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 8,3 microgrammes de glycopyrronium, et 5,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Les autres composants sont le norflurane, la 1,2- distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et le chlorure de calcium.

Ce médicament contient des gaz à effet de serre fluorés. Chaque inhalateur contient 10,6 g de norflurane (HFC-134a) correspondant à 0,015 tonne équivalent CO<sub>2</sub> (potentiel de réchauffement global (PRG) = 1 430).

### Comment se présente Bevespi Aerosphere et contenu de l'emballage extérieur

Bevespi Aerosphere est une suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Bevespi Aerosphere se présente sous la forme d'une cartouche pressurisée avec un indicateur de doses, avec un dispositif d'inhalation en plastique blanc et un embout buccal (voir la Figure 1 du manuel d'utilisation à la fin de cette notice). L'embout buccal est recouvert d'un capuchon de protection de couleur orange. Bevespi Aerosphere est enveloppé dans un sachet en aluminium contenant un absorbeur d'humidité (sachet dessicant) et conditionné dans une boîte.

Les substances actives sont contenues dans une suspension pressurisée à l'intérieur de la cartouche pressurisée.

Bevespi Aerosphere est disponible en conditionnement de 1 inhalateur contenant 120 doses et en conditionnement multiple comprenant 3 inhalateurs de 120 doses chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**Fabricant**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
59640 Dunkerque  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tél: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tél: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Irlande****Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tél: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tél.: +36 1 883 6500

**Malte**

Associated Drug Co. Ltd  
Tél: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tél: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tél: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tél: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Τέλ: +371 67377100

AstraZeneca UK Limited  
Τέλ: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Τέλ.: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Τέλ: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Τέλ: +44 1582 836 836

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>

## Manuel d'utilisation

### Bevespi Aerosphere 7,2 microgrammes/5 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté

Veillez lire ce manuel d'utilisation et la notice avant d'utiliser Bevespi Aerosphere et à chaque fois que vous avez un nouvel inhalateur. Il peut y avoir de nouvelles informations. Concernant votre maladie et votre traitement, ces informations doivent faire l'objet d'une discussion et d'explications venant de votre médecin

#### Informations importantes :

- **Ce médicament doit être administré par voie inhalée exclusivement.**
- Veillez à toujours utiliser Bevespi Aerosphere en suivant exactement les indications de votre médecin.
- Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez des questions sur l'utilisation de votre inhalateur.

#### Les différentes parties de votre inhalateur Bevespi Aerosphere (voir Figure 1) :

- Bevespi Aerosphere se présente sous la forme d'une cartouche pressurisée dotée d'un indicateur de doses insérée dans un inhalateur.
  - **N'utilisez pas** le dispositif d'inhalation de Bevespi Aerosphere avec d'autres cartouches que celle insérée dans le dispositif.
  - **N'utilisez pas** la cartouche pressurisée de Bevespi Aerosphere avec un dispositif d'inhalation provenant d'un autre médicament.

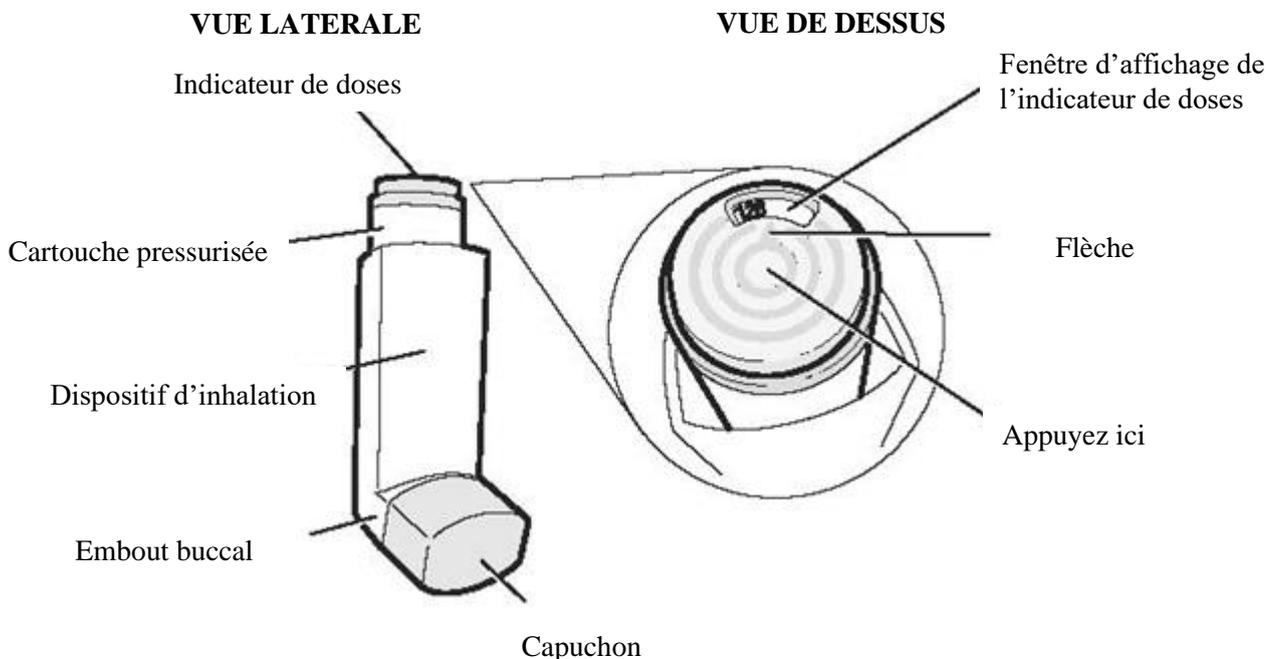


Figure 1

Bevespi Aerosphere comporte un indicateur de doses sur la partie supérieure de la cartouche pressurisée (**Voir Figure 1**). La fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses indique combien il reste de doses de médicament dans la cartouche. Une dose est libérée à chaque fois que vous appuyez au centre sur le haut de la cartouche où est situé l'indicateur de doses.

### **Avant d'utiliser Bevespi Aerosphere pour la première fois**

Avant d'utiliser Bevespi Aerosphere pour la première fois, assurez-vous que la flèche située sur l'indicateur de doses est orientée à droite de la marque « 120 » sur la fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses (voir **Figure 1**).

- La flèche indique 120 une fois que 10 doses ont été délivrées de Bevespi Aerosphere. Cela signifie qu'il reste 120 doses de médicament dans la cartouche pressurisée (voir **Figure 2a**).
- La flèche est située entre 100 et 120 une fois que vous avez pris 10 doses supplémentaires. Cela signifie qu'il reste 110 doses de médicament dans la cartouche pressurisée (voir **Figure 2b**).
- La flèche indique 100 une fois que vous avez pris 10 doses supplémentaires. Cela signifie qu'il reste 100 doses de médicament dans la cartouche pressurisée (voir **Figure 2c**).



**Figure 2a**  
120 bouffées

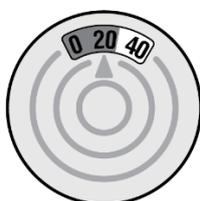


**Figure 2b**  
110 bouffées



**Figure 2c**  
100 bouffées

- La fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses bouge toutes les 10 doses. Le nombre affiché dans la fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses change toutes les 20 doses.

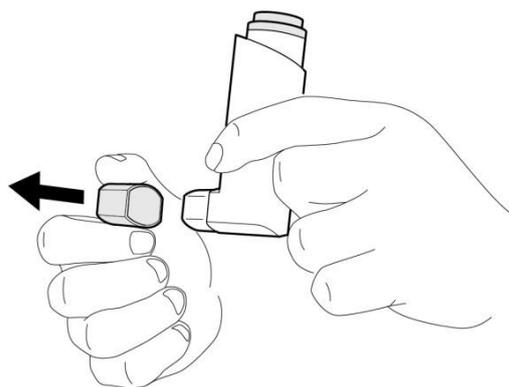


**Figure 2d**

- La couleur de la fenêtre d'affichage de l'indicateur de doses passe au rouge, comme indiqué dans la zone grisée, quand il ne reste que 20 doses de médicament dans votre inhalateur (voir **Figure 2d**).
- Lorsque la flèche atteint « 0 », vous devez arrêter d'utiliser votre inhalateur. Votre inhalateur n'est peut-être pas vide et il peut toujours fonctionner. Cependant, vous ne recevrez pas la bonne quantité de médicament si vous continuez à l'utiliser.

### **Préparation de votre inhalateur Bevespi Aerosphere pour l'utilisation :**

- Votre inhalateur Bevespi Aerosphere est enveloppé dans un sachet en aluminium contenant un absorbeur d'humidité (sachet dessicant).
  - Sortez l'inhalateur Bevespi Aerosphere du sachet en aluminium.
  - Jetez le sachet et l'absorbeur d'humidité. N'utilisez pas l'inhalateur si l'agent déshydratant a été endommagé avant l'ouverture.

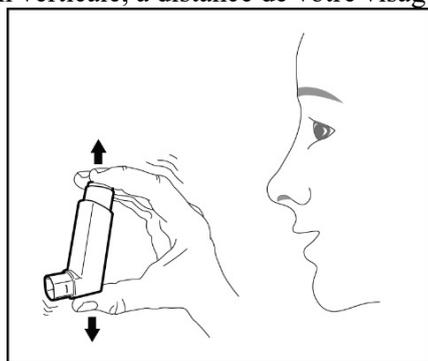


**Figure 3**

**Amorçage de votre inhalateur Bevespi Aerosphere :**

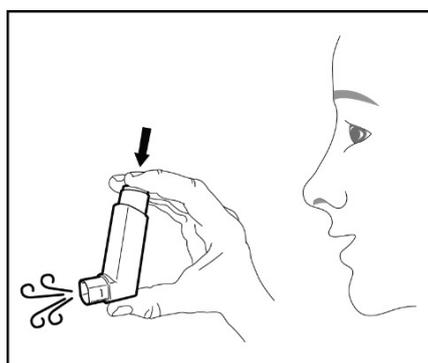
**Avant d'utiliser Bevespi Aerosphere pour la première fois, vous devez amorcer l'inhalateur.**

- Enlevez le capuchon de l'embout buccal (voir **Figure 3**). Vérifiez qu'il n'y a rien à l'intérieur de l'embout buccal avant d'utiliser l'inhalateur afin de s'assurer qu'il ne soit pas bloqué.
- Tenez l'inhalateur en position verticale, à distance de votre visage et agitez le bien. (voir **Figure 4**).



**Figure 4**

- Appuyez fermement sur le haut de la cartouche au centre de l'indicateur de doses jusqu'à ce que la cartouche pressurisée arrête de bouger dans le dispositif d'inhalation. Cela va libérer une dose de médicament de l'embout buccal (voir **Figure 5**). Vous pourrez entendre un petit « clic » provenant de l'indicateur de doses lors du changement du nombre de doses restantes.

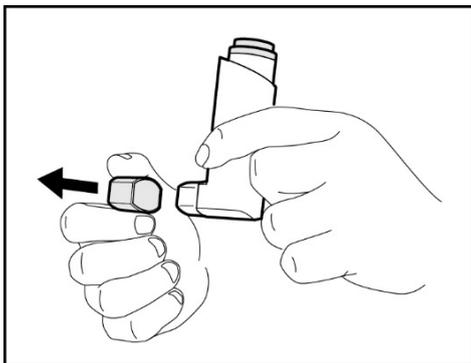


**Figure 5**

- **Répétez les étapes d'amorçage encore 3 fois (voir Figures 4 et 5).** Agitez bien l'inhalateur avant chaque pulvérisation d'amorçage.
- Après avoir amorcé votre inhalateur 4 fois, la flèche de l'indicateur de doses doit être orientée à droite de « **120** ». Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé.

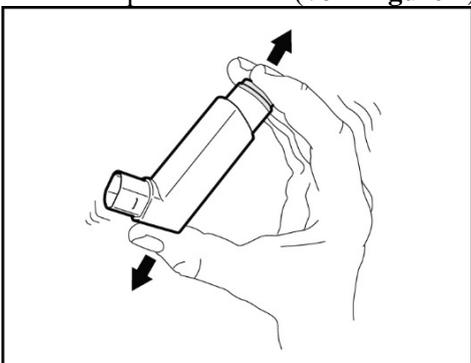
**Utilisation de votre inhalateur Bevespi Aerosphere :**

**Étape 1 :** Enlevez le capuchon de l'embout buccal (voir Figure 6).



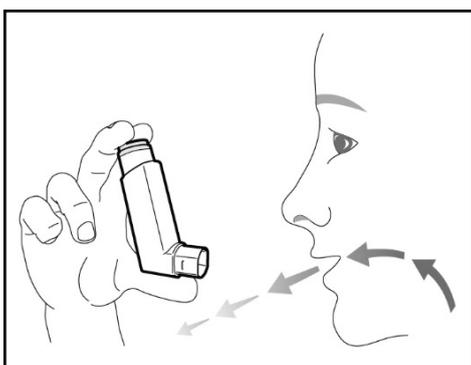
**Figure 6**

**Étape 2 :** Agitez bien l'inhalateur avant chaque utilisation (voir Figure 7).



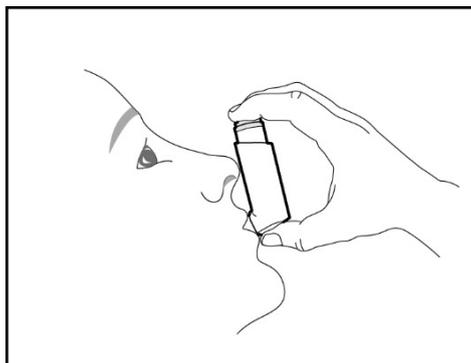
**Figure 7**

**Étape 3 :** Tenez l'inhalateur avec l'embout buccal orienté vers vous et expirez le plus possible, sans ressentir de gêne (voir Figure 8).



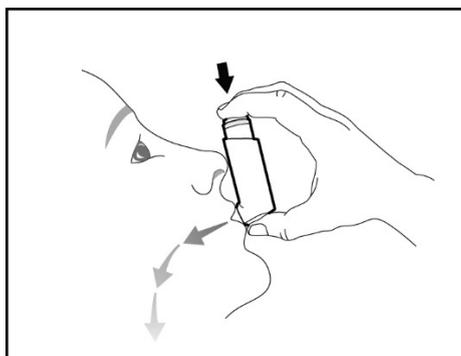
**Figure 8**

**Étape 4** : Fermez les lèvres autour de l'embout buccal et penchez la tête en arrière, en gardant la langue sous l'embout buccal (voir **Figure 9**).



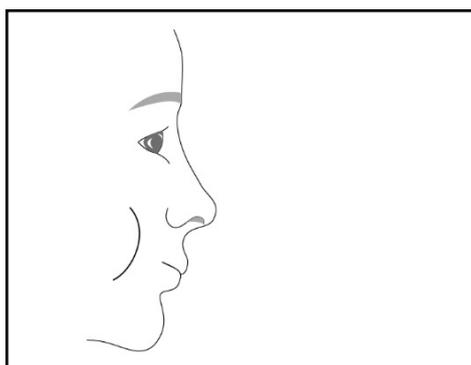
**Figure 9**

**Étape 5** : Tout en inspirant profondément et lentement, appuyez sur le haut de la cartouche au centre de l'indicateur de doses jusqu'à ce que la cartouche pressurisée ne bouge plus dans le dispositif d'inhalation et qu'une dose de médicament soit libérée (voir **Figure 10**). Arrêtez ensuite d'appuyer sur le haut de la cartouche.



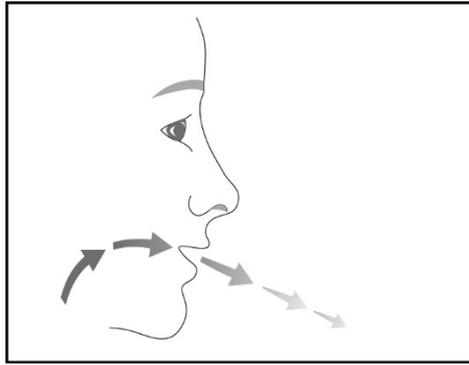
**Figure 10**

**Étape 6** : Lorsque vous avez fini d'inspirer, retirez l'embout buccal de votre bouche. Retenez votre respiration aussi longtemps que vous le pouvez, jusqu'à 10 secondes (voir **Figure 11**).



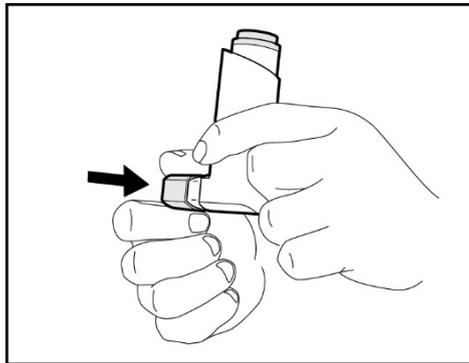
**Figure 11**

**Étape 7** : Expirez lentement (voir **Figure 12**). Répétez les étapes 2 à 7 pour prendre votre seconde inhalation de Bevespi Aerosphere.



**Figure 12**

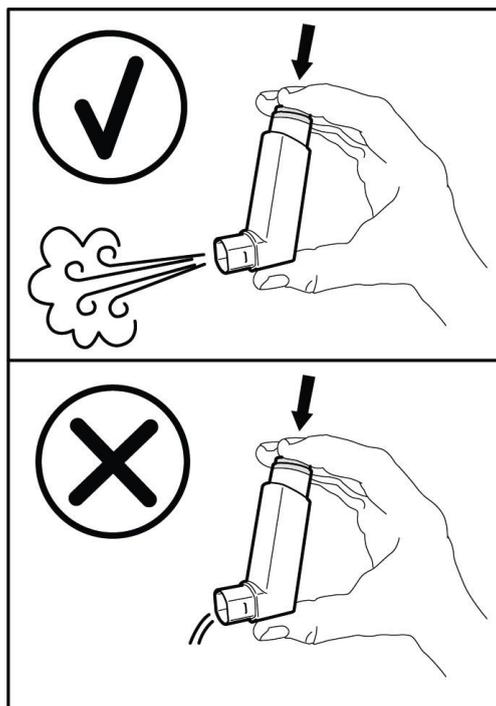
**Étape 8 :** Remettez le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après utilisation (**voir Figure 13**).



**Figure 13**

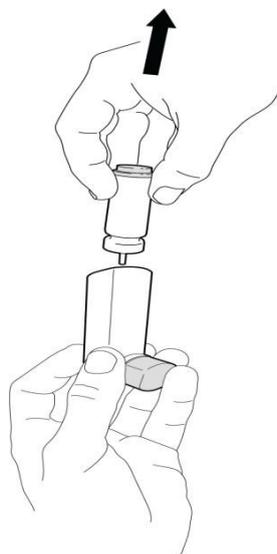
**Comment nettoyer votre inhalateur Bevespi Aerosphere :**

**Nettoyez l'inhalateur 1 fois par semaine pendant les 3 premières semaines.** Il est très important que votre inhalateur reste propre pour éviter l'accumulation de médicament et l'obstruction de l'embout buccal (**voir Figure 14**).



**Figure 14**

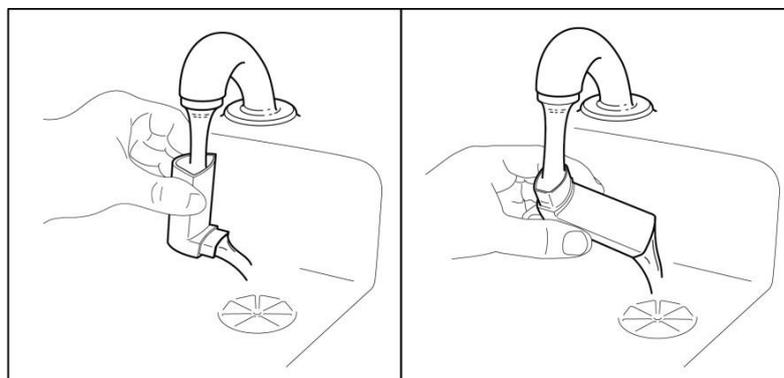
**Étape 1 :** Sortez la cartouche pressurisée du dispositif d'inhalation (voir Figure 15). Il ne faut pas nettoyer la cartouche pressurisée ni la mouiller.



**Figure 15**

**Étape 2 :** Enlevez le capuchon de l'embout buccal.

**Étape 3 :** Laissez le dispositif d'inhalation sous l'eau tiède du robinet pendant environ 30 secondes. Retournez le dispositif d'inhalation et rincez-le à nouveau par l'embout buccal pendant environ 30 secondes (voir Figure 16).

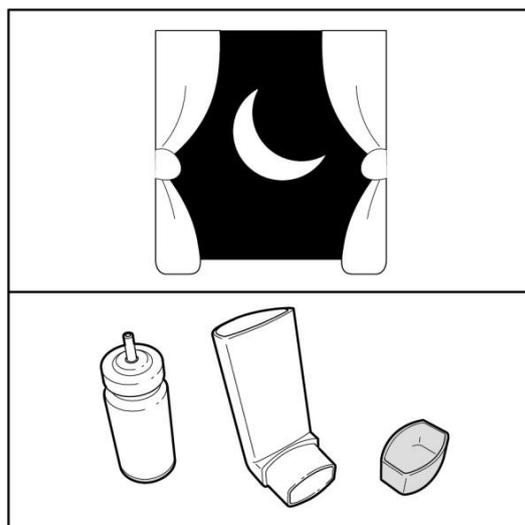


**Figure 16**

**Étape 4 :** Agitez le dispositif d'inhalation pour faire sortir le plus d'eau possible.

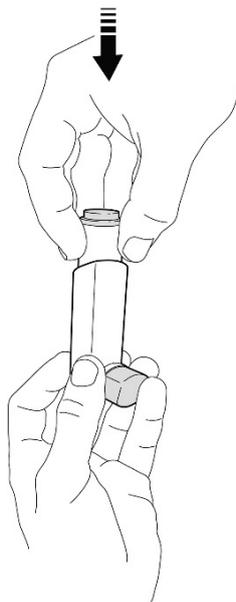
**Étape 5 :** Regardez à l'intérieur du dispositif d'inhalation et de l'embout buccal pour vérifier qu'il ne reste plus de trace de médicament. En cas d'accumulation de médicament, répétez les étapes 3 à 5 de cette partie.

**Étape 6 :** Laissez le dispositif d'inhalation sécher à l'air pendant une nuit (**voir Figure 17**). **Ne remettez pas** la cartouche pressurisée dans le dispositif d'inhalation s'il est toujours humide.



**Figure 17**

**Étape 7 :** Quand le dispositif d'inhalation est sec, enfoncez doucement la cartouche pressurisée dans le dispositif d'inhalation (**voir Figure 18**). N'appuyez pas trop fort sur la cartouche pressurisée pour ne pas déclencher la libération d'une dose.



**Figure 18**

**Étape 8 :** Réamorcer votre inhalateur **Bevespi Aerosphere** après chaque nettoyage. Pour réamorcer l'inhalateur, agitez-le bien et appuyez 2 fois sur le haut de la cartouche au centre de l'indicateur de doses pour libérer 2 doses dans l'air à l'écart de votre visage. Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé.

**Si vous n'utilisez pas votre inhalateur Bevespi Aerosphere pendant plus de 7 jours, ou s'il est exposé à de basses températures ou s'il est tombé :**

Si vous n'utilisez pas votre inhalateur Bevespi Aerosphere pendant plus de 7 jours, ou s'il est exposé à de basses températures ou s'il est tombé, vous devez le réamorcer avant de l'utiliser.

Pour réamorcer l'inhalateur, agitez-le bien et appuyez 2 fois sur le haut de la cartouche au centre de l'indicateur de doses pour libérer 2 doses dans l'air à l'écart de votre visage. Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé.