

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrFORADIL®

Gélules de poudre sèche pour inhalation de fumarate de formotérol

12 mcg de fumarate de formotérol par gélule

Utiliser uniquement avec l'inhalateur Aerolizer® fourni

Bronchodilatateur

(stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques)

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC
H9S 1A9
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :
6 mars 1997

Date de révision :
16 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 248892

FORADIL et Aerolizer sont des marques déposées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'approbation.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| TABLE des matières | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants | 5 |
| 1.2 Personnes âgées | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 6 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 6 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 7 |
| 4.4 Administration | 8 |
| 4.5 Dose oubliée | 8 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 9 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 9 |
| 7.1 Populations particulières | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 13 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 14 |
| 7.1.3 Enfants | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 14 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 14 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 14 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants..... | 17 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 18 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| | 9.4 Interactions médicament-médicament | 18 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 19 |
| | 10.1 Mode d'action | 19 |
| | 10.2 Pharmacodynamie | 19 |
| | 10.3 Pharmacocinétique | 20 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION | 23 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 23 |
| | PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES..... | 24 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 24 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 25 |
| | 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 25 |
| | 14.2 Résultats de l'étude | 25 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 28 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 28 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 33 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ASTHME :

FORADIL® (fumarate de formotérol) est indiqué dans le traitement de l'asthme et doit être utilisé uniquement comme médicament d'appoint à un corticostéroïde par inhalation, un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, chez les personnes de six ans et plus qui souffrent d'une obstruction réversible des voies aériennes, y compris celles qui présentent des symptômes d'asthme nocturne.

La corticothérapie ne doit pas être interrompue lorsqu'on instaure un traitement par le formotérol.

L'emploi de bêta₂-agonistes à action prolongée (BAAP), dont le formotérol, l'ingrédient actif de FORADIL, accroît le risque de mortalité liée à l'asthme (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)). L'emploi de FORADIL dans le traitement de l'asthme sans l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde par inhalation, un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, est contre-indiqué (voir la section [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)). FORADIL ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'appoint chez les patients asthmatiques dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé au moyen d'une corticothérapie par inhalation seule.

Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, on devra évaluer périodiquement l'état du patient et alléger le traitement (p. ex., par le retrait de FORADIL), si cela est possible sans perte de maîtrise de l'asthme, puis maintenir le patient sous un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, notamment un corticostéroïde par inhalation. FORADIL ne doit pas être administré aux patients dont l'asthme est déjà bien maîtrisé au moyen d'une corticothérapie par inhalation à doses faibles ou modérée.

Le formotérol est un bêta₂-agoniste à action prolongée qui n'est pas destiné à servir de médicament d'urgence. Pour soulager les symptômes aigus, il faut avoir recours à un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action (tel que le salbutamol).

Enfants et adolescents

Les données cliniques comparatives dont on dispose laissent entendre que l'emploi des BAAP accroît le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)). Chez les patients asthmatiques de ces groupes d'âge qui doivent utiliser un BAAP en appoint à un corticostéroïde par inhalation, on envisagera habituellement le recours à un produit d'association à dose fixe en vue d'assurer l'adhésion du patient aux deux médicaments. Dans les cas où l'emploi d'un corticostéroïde par inhalation et d'un BAAP sous forme de préparations distinctes s'avère indiqué sur le plan clinique, on prendra les mesures nécessaires pour que le patient utilise bien les deux composantes de son traitement. À défaut de pouvoir assurer l'observance thérapeutique, on recommande d'opter pour un produit d'association à dose fixe composé d'un corticostéroïde par inhalation et d'un BAAP.

MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE (MPOC) :

FORADIL (fumarate de formotérol), en administration biquotidienne, est indiqué chez l'adulte dans le cadre d'un traitement prolongé de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : L'emploi de FORADIL n'est pas recommandé avant l'âge de 6 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune précaution particulière ne s'impose chez le sujet âgé.

2 CONTRE-INDICATIONS

Compte tenu du risque de mortalité et d'hospitalisation liées à l'asthme, l'emploi de FORADIL dans le traitement de cette affection sans l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde par inhalation, un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, est contre-indiqué (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

FORADIL (fumarate de formotérol) est contre-indiqué en présence de tachyarythmies cardiaques. Comme FORADIL contient du lactose (voir la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#)), il est contre-indiqué chez les patients allergiques au lactose ou au lait, ou chez toute autre personne ayant déjà manifesté des réactions inhabituelles ou allergiques au fumarate de formotérol.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Emploi chez les personnes asthmatiques

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : DÉCÈS LIÉ À L'ASTHME

L'emploi de bêta₂-agonistes à action prolongée (BAAP), dont le formotérol, l'ingrédient actif de FORADIL, accroît le risque de mortalité liée à l'asthme. Les données tirées d'une vaste étude comparative avec placebo menée aux États-Unis qui visait à comparer l'innocuité d'un autre BAAP (le salmétérol) à celle d'un placebo ajouté au traitement antiasthmatique habituel ont révélé une augmentation de la mortalité liée à l'asthme chez les patients traités par le salmétérol. Cette tendance observée au cours du traitement par le salmétérol est considérée comme un effet de classe des BAAP, y compris le formotérol. Cela dit, les données dont on dispose à l'heure actuelle ne permettent pas d'établir si l'emploi concomitant d'un corticostéroïde par inhalation ou d'un autre agent destiné au traitement prolongé de l'asthme permet d'atténuer le risque accru de mortalité liée à l'asthme manifestement associé à l'emploi des BAAP.

Compte tenu de ce risque, l'emploi de FORADIL dans le traitement de l'asthme sans l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde par inhalation, un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, est contre-indiqué (voir la section [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)). FORADIL ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'appoint chez les patients asthmatiques dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé au moyen d'une corticothérapie par inhalation seule.

Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, on devra évaluer périodiquement l'état du patient et alléger le traitement (p. ex., par le retrait de FORADIL), si cela est possible sans perte de maîtrise de l'asthme, puis maintenir le patient sous un agent destiné au traitement prolongé de

l'asthme, notamment un corticostéroïde par inhalation. FORADIL ne doit pas être administré aux patients dont l'asthme est déjà bien maîtrisé au moyen d'une corticothérapie par inhalation à doses faibles ou modérées (voir la section [4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »](#)).

Enfants et adolescents

Les données cliniques comparatives dont on dispose laissent entendre que l'emploi des BAAP accroît le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Chez les patients asthmatiques de ces groupes d'âge qui doivent utiliser un BAAP en appoint à un corticostéroïde par inhalation, on envisagera habituellement le recours à un produit d'association à dose fixe en vue d'assurer l'adhésion du patient aux deux médicaments. Dans les cas où l'emploi d'un corticostéroïde par inhalation et d'un BAAP sous forme de préparations distinctes s'avère indiqué sur le plan clinique, on prendra les mesures nécessaires pour que le patient utilise bien les deux composantes de son traitement.

À défaut de pouvoir assurer l'observance thérapeutique, on recommande d'opter pour un produit d'association à dose fixe composé d'un corticostéroïde par inhalation et d'un BAAP (voir la section [4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités – Asthme et MPOC

FORADIL ne doit pas être utilisé plus de deux fois par jour à intervalles de 12 heures.

FORADIL n'est pas destiné au soulagement des symptômes aigus. Il est essentiel d'en informer le patient et de lui prescrire à cet effet un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action. En général, un traitement par FORADIL diminue le besoin d'un autre traitement bronchodilatateur symptomatique. Le patient doit consulter son médecin s'il a l'impression que son traitement bronchodilatateur à courte durée d'action perd de son efficacité ou s'il a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations que d'habitude. Il s'agit d'un signe d'aggravation importante de l'asthme nécessitant une réévaluation du traitement.

Atteinte rénale

Le formotérol n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une atteinte rénale (voir la section [10 « PHARMACOLOGIE CLINIQUE »](#)).

Atteinte hépatique

Le formotérol n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une atteinte hépatique (voir la section [10 « PHARMACOLOGIE CLINIQUE »](#)).

Personnes âgées (> 65 ans)

Les paramètres pharmacocinétiques du formotérol n'ont pas fait l'objet d'études chez la population âgée (voir la section [10 « PHARMACOLOGIE CLINIQUE »](#)). Cela dit, rien ne porte à croire que la posologie prescrite aux patients âgés devrait différer de celle que l'on recommande chez les adultes plus jeunes (voir la section [14 « ESSAIS CLINIQUES »](#)).

Asthme :

L'emploi de bêta₂-agonistes à action prolongée (BAAP), dont le formotérol, l'ingrédient actif de FORADIL, accroît le risque de mortalité liée à l'asthme (voir la section [7 « MISES EN GARDE DE PRÉCAUTIONS »](#)). **Compte tenu de ce risque, l'emploi de FORADIL dans le traitement de l'asthme sans l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde par inhalation, un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, est contre-indiqué** (voir la section [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)). FORADIL ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'appoint chez les patients asthmatiques dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé au moyen d'une corticothérapie par inhalation seule.

Une fois la maîtrise de l'asthme atteinte et maintenue, on devra évaluer périodiquement l'état du patient et alléger le traitement (p. ex., par le retrait de FORADIL), si cela est possible sans perte de maîtrise de l'asthme, puis maintenir le patient sous un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, notamment un corticostéroïde par inhalation. FORADIL ne doit pas être administré aux patients dont l'asthme est déjà bien maîtrisé au moyen d'une corticothérapie par inhalation à doses faibles ou modérées (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

Un traitement par FORADIL (fumarate de formotérol) ne doit pas être amorcé dans les cas où l'asthme s'est aggravé considérablement ou détérioré en très peu de temps, deux situations pouvant évoluer vers la mort (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

FORADIL n'est pas un substitut, mais bien un complément, des corticostéroïdes administrés par inhalation ou par voie orale. On doit aviser le patient de ne pas interrompre la prise d'anti-inflammatoires ni d'en diminuer la dose (voir la section [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)).

Les bronchodilatateurs ne doivent pas être le seul traitement ni le traitement principal chez les patients qui souffrent d'asthme modéré ou grave. L'asthme grave nécessite un suivi médical étroit puisqu'il peut évoluer vers la mort. Les patients atteints d'une forme grave d'asthme ont besoin d'une corticothérapie fortement dosée, par voie orale ou par inhalation. Une aggravation soudaine des symptômes peut nécessiter une augmentation de la dose de corticostéroïdes, lesquels doivent être administrés sous surveillance médicale (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Asthme :

Adultes : Inhaler le contenu d'une gélule (12 mcg de fumarate de formotérol) deux fois par jour, matin et soir, au moyen de l'inhalateur Aerolizer. Dans les cas graves, un adulte peut devoir prendre deux gélules (2 x 12 mcg) deux fois par jour, matin et soir. Chez l'adulte, la dose quotidienne maximale recommandée de FORADIL a été établie à 48 mcg.

FORADIL ne doit pas servir à soulager les symptômes aigus de l'asthme. En cas de crise d'asthme, il faut utiliser un bêta₂-agoniste à courte durée d'action (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

FORADIL ne doit être prescrit qu'à titre de traitement d'appoint à un corticostéroïde par inhalation.

Enfants (de 6 à 16 ans) : Inhaler le contenu d'une gélule (12 mcg de fumarate de formotérol) deux fois par jour, matin et soir, au moyen de l'inhalateur Aerolizer. La dose maximale recommandée est de 24 mcg par jour. FORADIL ne doit être prescrit qu'à titre de traitement d'appoint à un corticostéroïde par inhalation.

MPOC :

Adultes : Inhaler le contenu de une ou deux gélules (12 mcg ou 24 mcg de fumarate de formotérol) deux fois par jour, matin et soir, au moyen de l'inhalateur Aerolizer.

4.4 Administration

Pour s'assurer de l'administration appropriée du médicament, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit :

- montrer au patient comment se servir de l'inhalateur;
- toujours remettre les gélules et l'inhalateur ensemble;
- indiquer au patient que les gélules doivent uniquement être prises par inhalation, et non être avalées (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

Le mode d'emploi est expliqué en détail dans le dépliant qui accompagne le produit.

Utiliser les gélules FORADIL uniquement avec l'inhalateur Aerolizer fourni à chaque renouvellement de l'ordonnance. N'utiliser aucun autre type d'inhalateur pour inhaler les gélules. Ne pas utiliser d'autres gélules dans l'inhalateur Aerolizer.

Toujours utiliser le nouvel inhalateur Aerolizer fourni à chaque renouvellement de l'ordonnance. Pour s'assurer de l'administration appropriée du médicament, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit montrer au patient comment se servir de l'inhalateur Aerolizer.

Il est important d'aviser le patient qu'il est possible que la gélule se fragmente et que de petits fragments de gélatine entrent en contact avec la bouche et la gorge pendant l'inhalation. Le fait de ne percer la gélule qu'une seule fois permet de réduire ce risque au minimum.

Retirer les gélules de la plaquette alvéolée **juste avant** l'emploi.

Une gélule inhalée au moyen de l'inhalateur Aerolizer libère une dose de 9,6 mcg.

4.5 Dose oubliée

Il ne faut pas prendre FORADIL plus de deux fois par jour. Le patient doit savoir que s'il oublie une dose, il doit en prendre une dès qu'il constate son oubli. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée; il doit plutôt continuer de prendre son médicament suivant son horaire habituel. Il ne faut jamais doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage de FORADIL (fumarate de formotérol) risque d'entraîner les effets typiquement associés aux stimulants bêta₂-adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, hypertension.

Traitement

Un traitement d'appoint symptomatique est indiqué. Dans les cas graves, l'hospitalisation s'impose.

On peut envisager le recours à des bêtabloquants cardio-sélectifs, mais l'emploi de bêtabloquants exige une prudence extrême sous la supervision d'un médecin, puisque ceux-ci peuvent provoquer un bronchospasme.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Inhalation | Gélules de 12 mcg de poudre sèche de fumarate de formotérol | gélatine, lactose monohydraté, gomme laque à 45 %, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool <i>n</i> -butylique, propylène glycol, eau purifiée, éthanol déshydraté, hydroxyde d'ammonium à 28 % |

Gélules FORADIL (fumarate de formotérol) à 12 mcg

Une gélule transparente de poudre blanche homogène pour inhalation seulement renferme 12 mcg de fumarate de formotérol.

Utiliser les gélules uniquement avec l'inhalateur Aerolizer fourni. Un inhalateur Aerolizer accompagne la boîte de 60 gélules.

Les gélules FORADIL à 12 mcg renferment du lactose monohydraté (25 mg/gélule) et de la gélatine.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Un traitement par FORADIL (fumarate de formotérol) ne doit pas être amorcé dans les cas où l'asthme s'est aggravé considérablement ou détérioré en très peu de temps, deux situations pouvant évoluer vers la mort.

FORADIL est destiné au traitement d'entretien de l'asthme (voir la section [1 « INDICATIONS »](#)) et on ne doit pas instaurer un traitement en présence d'asthme qui se détériore en très peu de temps où la vie du patient pouvant être en danger. Aucune donnée ne prouve que les bêta₂-agonistes à action prolongée soient plus efficaces que les bêta₂-agonistes pour inhalation à courte durée d'action ou que leurs effets respectifs soient additifs chez les patients dont l'asthme s'aggrave. Comme d'autres bêta₂-agonistes à action prolongée, FORADIL a été associé à des épisodes respiratoires aigus graves, parfois

mortels, entre autres chez des patients qui souffraient d'asthme grave ou dont l'asthme s'est détérioré en très peu de temps, ou les deux. Bien qu'il ne soit pas possible, à la lumière de ces cas, de déterminer le lien causal entre les bêta₂-agonistes à action prolongée et ces effets indésirables, l'utilisation d'un bêta-agoniste à action prolongée en présence d'une détérioration aiguë de l'asthme est inappropriée.

Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, le traitement par une préparation associant un corticostéroïde par inhalation et un bêta₂-agoniste à action prolongée est recommandé, sauf dans les cas où il est nécessaire d'avoir recours à ces deux agents sous forme de préparations distinctes (voir les sections [4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »](#) et [8 « EFFETS INDÉSIRABLES »](#)).

FORADIL ne doit pas être utilisé en association avec un autre bêta₂-agoniste à action prolongée.

Exacerbation de l'asthme

Les rapports d'études cliniques portant sur FORADIL incitent à penser que la fréquence d'exacerbation grave de l'asthme a été plus élevée durant l'emploi de FORADIL que durant celui d'un placebo, en particulier chez les patients âgés de 6 à 12 ans. Ces rapports ne permettent pas de quantifier précisément l'écart de fréquence des crises d'asthme exacerbé entre les groupes de traitement.

Le médecin doit réévaluer le traitement si les symptômes d'asthme persistent ou s'il faut augmenter le nombre de doses de FORADIL pour contrôler ceux-ci, parce qu'une telle situation témoigne habituellement d'une détérioration de l'état sous-jacent.

Il ne faut pas entreprendre le traitement par FORADIL ni augmenter la dose administrée durant les crises d'asthme exacerbé.

FORADIL n'est pas destiné au soulagement des symptômes aigus. Il est essentiel d'en aviser les patients et de leur prescrire à cet effet un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action. Le patient doit consulter son médecin s'il a l'impression que son bronchodilatateur à courte durée d'action ne lui procure plus un soulagement efficace ou s'il a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations que d'habitude.

Au début du traitement par FORADIL, les patients qui prenaient régulièrement (p. ex., 4 fois par jour) un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action doivent être avisés de cesser d'utiliser ces médicaments régulièrement et de s'en servir uniquement pour le soulagement des symptômes aigus pendant leur traitement par FORADIL. Malgré le début d'action rapide du formotérol (de une à trois minutes), les directives actuelles recommandent que les bronchodilatateurs à action prolongée administrés par inhalation servent uniquement comme traitement d'entretien biquotidien de l'asthme.

Prise en charge de l'asthme

La prise en charge de l'asthme doit normalement s'inscrire dans une démarche thérapeutique progressive où on évalue soigneusement la réponse du patient au moyen d'une exploration régulière de la fonction respiratoire. Les mises en garde ci-dessous relatives à l'utilisation des bêta₂-agonistes à action prolongée sont formulées dans les recommandations actuelles de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme :

- La corticothérapie par inhalation ou par voie orale ne doit pas être interrompue.
- Les bêta₂-agonistes à action prolongée ne doivent pas être administrés en monothérapie.
- Les bêta₂-agonistes à action prolongée doivent être employés comme traitement d'appoint aux corticostéroïdes par inhalation.

- Le patient doit recevoir l'information nécessaire sur l'utilisation des bêta₂-agonistes à action prolongée et sur le traitement de crises d'asthme; on doit aussi le suivre de près pour s'assurer de son observance.
- Un traitement par les bêta₂-agonistes à action prolongée ne doit pas être amorcé dans les cas où l'asthme s'est aggravé considérablement ou détérioré en très peu de temps.

Le besoin croissant de bêta₂-agonistes à action prolongée pour soulager les symptômes dénote une détérioration de la maîtrise de l'asthme et exige une réévaluation du traitement du patient.

Une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme peut menacer le pronostic vital; on doit alors réévaluer le schéma thérapeutique et envisager d'augmenter la dose de corticostéroïdes. Chez les patients à risque, on suggère d'évaluer quotidiennement le débit expiratoire de pointe et d'en préciser les écarts acceptables.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants, surtout les agents non sélectifs, ne doivent pas être prescrits aux asthmatiques (voir la section [9 « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »](#)), puisqu'ils s'opposent à l'action des bêta₂-agonistes, y compris FORADIL, et peuvent entraîner un bronchospasme grave et réfractaire.

NE PAS DÉPASSER LA POSOLOGIE RECOMMANDÉE

Des décès dont la cause exacte n'a pas été déterminée ont été signalés à la suite d'un usage abusif de médicaments pour inhalation contenant des amines sympathomimétiques. Même si l'origine exacte de ces décès est inconnue, on soupçonne qu'un arrêt cardiaque est survenu à la suite d'une grave crise d'asthme aiguë inattendue et d'une hypoxie subséquente. Chez certains patients, tout bêta₂-agoniste peut entraîner des réactions cardiaques indésirables sur le plan clinique. L'incidence de la mortalité chez les patients qui reçoivent FORADIL est comparable à ce qu'on observe typiquement chez les asthmatiques. Lors d'une étude ouverte et non comparative menée en Europe, on a signalé un taux brut global de mortalité d'environ 14 pour 1 000 années-personnes (8 patients sur 1 393 suivis pendant 4,8 ± 2,6 mois).

Cardiovasculaire

En général, l'administration de formotérol aux doses recommandées n'entraîne aucun effet sur l'appareil cardiovasculaire ou le système nerveux central. Cependant, les effets qu'entraînent parfois les sympathomimétiques sur l'appareil cardiovasculaire ou le système nerveux central (p. ex., augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaques, tremblements) peuvent être associés au formotérol. L'administration de fortes doses de formotérol par inhalation (96 mcg ou quatre fois la dose maximale recommandée) a occasionné des altérations électrocardiographiques potentiellement graves et une hypokaliémie (voir la section [14 « ESSAIS CLINIQUES », Résultats de l'étude](#)).

On ignore si ces effets deviennent cliniquement importants lorsque le patient reçoit en concomitance des médicaments qui causent des effets comparables ou souffre d'une maladie cardiaque, d'une hypokaliémie ou d'une hypoxie. Une prudence particulière s'impose chez les patients atteints d'asthme grave, puisque l'hypoxie de même qu'un traitement concomitant par les dérivés xanthiques, les stéroïdes et les diurétiques peuvent potentialiser ces effets.

L'administration de FORADIL exige donc des soins particuliers et une surveillance du patient, surtout de la conformité aux doses maximales, lorsque les maladies suivantes coexistent : cardiopathie

ischémique, arythmies cardiaques, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire de 3^e degré, décompensation cardiaque grave, rétrécissement aortique sous-orificiel, hypertension, anévrisme, phéochromocytome, myocardiopathie obstructive, thyrotoxicose, allongement connu ou soupçonné de l'intervalle QT (QTc > 0,44 sec). Le formotérol peut prolonger l'intervalle QTc.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une forme idiopathique de rétrécissement aortique sous-orificiel hypertrophique, puisqu'il peut se former un gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte, imposant ainsi un effort accru au ventricule gauche.

Ne pas dépasser la posologie recommandée

Comme c'est le cas d'autres bêta₂-agonistes pour inhalation, on ne doit pas excéder la fréquence d'administration ni la dose recommandées de FORADIL. L'usage abusif de sympathomimétiques pour inhalation a été associé à des décès (voir ci-après).

Ne pas administrer en association avec un autre bêta₂-agoniste pour inhalation à action prolongée

FORADIL ne doit pas être associé à d'autres médicaments contenant des bêta₂-agonistes à action prolongée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On doit avertir les patients qu'ils ne doivent pas conduire un véhicule ni utiliser de la machinerie s'ils ont des étourdissements ou d'autres effets indésirables semblables.

Endocrinien/métabolisme

Hypokaliémie

Le traitement par un bêta₂-agoniste, y compris FORADIL, peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. L'hypokaliémie peut rendre une personne plus susceptible à l'arythmie cardiaque. La prudence est particulièrement de rigueur chez les patients qui sont gravement asthmatiques, car l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et le traitement concomitant. En pareil cas, on recommande de surveiller les taux sériques de potassium.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité immédiate

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration de FORADIL. Comme FORADIL contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients allergiques au lactose ou au lait, ou chez toute autre personne ayant déjà manifesté des réactions inhabituelles ou allergiques au fumarate de formotérol (voir la section [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)).

Voie d'administration incorrecte

Certains patients ont, par inadvertance, avalé les gélules FORADIL au lieu de les placer dans l'inhalateur Aerolizer. La majorité de ces ingestions n'ont pas occasionné d'effets indésirables. Les professionnels de la santé doivent expliquer aux patients la bonne façon d'utiliser FORADIL avec l'inhalateur Aerolizer (voir la section [4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »](#)). Si un patient à qui l'on a prescrit FORADIL à administrer avec l'inhalateur Aerolizer ne ressent aucune amélioration de sa respiration, le professionnel de la santé doit vérifier la technique d'utilisation du patient.

Besoin accru de bêta₂-agonistes pour inhalation à courte durée d'action

L'asthme peut s'aggraver de façon aiguë en quelques heures seulement ou de façon chronique en l'espace de quelques jours ou sur une période plus longue. L'efficacité moindre d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action ou la nécessité d'augmenter le nombre d'inhalations peuvent témoigner d'une déstabilisation de l'asthme. En de telles circonstances, il faut réévaluer le schéma thérapeutique. Le patient qui, pour soulager ses symptômes, a besoin de doses croissantes ou d'un nombre croissant d'inhalations de bêta₂-agonistes pour inhalation à courte durée d'action doit consulter un médecin pour faire réévaluer son traitement. **En pareil cas, il n'est pas approprié d'augmenter la dose quotidienne de FORADIL. FORADIL ne doit pas être utilisé plus de deux fois par jour ni à une dose plus forte que la dose recommandée.**

FORADIL n'est pas un substitut, mais bien un complément, des corticostéroïdes administrés par inhalation ou par voie orale. La corticothérapie ne doit pas être interrompue lorsqu'on instaure un traitement par FORADIL. On doit prévenir le patient de ne pas cesser de prendre ses corticostéroïdes ni d'en diminuer la dose (voir la section [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)).

Effets métaboliques

En raison de l'effet hyperglycémique des bêta₂-stimulants, y compris FORADIL, on recommande une surveillance plus étroite de la glycémie chez les diabétiques.

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres médicaments pour inhalation, FORADIL a été associé à un bronchospasme paradoxal (lequel peut être mortel). Advenant une telle éventualité, on doit mettre fin immédiatement au traitement par FORADIL et instaurer un autre traitement.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité :** On ne dispose d'aucune donnée quant à l'effet du formotérol sur la fertilité chez l'humain.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de FORADIL pendant la grossesse n'a pas encore été établie (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#), [Femmes qui allaitent](#), [Administration pendant le travail et l'accouchement](#)). Il faut donc éviter de l'administrer pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe pas d'option plus sûre.

Administration pendant le travail et l'accouchement

Chez l'être humain, aucune étude rigoureuse n'a évalué à fond les effets du formotérol sur le travail avant terme et le travail à terme. En raison du risque d'entrave à la contractilité utérine associé aux bêta-agonistes, l'administration de bêta₂-agonistes comme FORADIL pendant le travail doit se limiter aux cas où les avantages l'emportent nettement sur les risques.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On a constaté que FORADIL était excrété dans le lait maternel de rates après l'administration par voie orale. On ignore si FORADIL passe dans le lait humain lorsqu'il est administré par inhalation. Les femmes qui allaitent ne doivent donc pas prendre FORADIL.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 6 ans) : L'emploi de FORADIL n'est pas recommandé avant l'âge de 6 ans.

Enfants (6 à 12 ans) : Chez l'enfant de 6 à 12 ans, la gravité de l'asthme peut varier selon l'âge. On doit donc envisager une réévaluation périodique de l'asthme afin de déterminer si le traitement d'entretien par FORADIL est toujours indiqué. Chez l'enfant de 6 à 12 ans qui prend un bêta₂-agoniste à action prolongée, on doit surveiller de près l'observance du traitement et, en particulier, s'assurer qu'il ne néglige pas de prendre son anti-inflammatoire et qu'il ne fait pas un usage abusif des bêta₂-agonistes à courte durée d'action.

Enfants et adolescents : Les données cliniques comparatives dont on dispose laissent entendre que l'emploi des BAAP accroît le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Chez les patients asthmatiques de ces groupes d'âge qui doivent utiliser un BAAP en appoint à un corticostéroïde par inhalation, on envisagera habituellement le recours à un produit d'association à dose fixe en vue d'assurer l'adhésion du patient aux deux médicaments. Dans les cas où l'emploi d'un corticostéroïde par inhalation et d'un BAAP sous forme de préparations distinctes s'avère indiqué sur le plan clinique, on prendra les mesures nécessaires pour que le patient utilise bien les deux composantes de son traitement. À défaut de pouvoir assurer l'observance thérapeutique, on recommande d'opter pour un produit d'association à dose fixe composé d'un corticostéroïde par inhalation et d'un BAAP.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune précaution particulière ne s'impose chez le sujet âgé.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables associées à FORADIL (fumarate de formotérol) qu'on a observées pendant les essais cliniques comparatifs et non comparatifs étaient proportionnelles à la dose et typiques des réactions associées aux autres bêta₂-agonistes.

L'emploi de bêta₂-agonistes à action prolongée (BAAP), dont le formotérol, l'ingrédient actif de FORADIL, accroît le risque de mortalité liée à l'asthme et pourrait augmenter le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Les données issues d'essais cliniques ayant porté sur FORADIL semblent témoigner d'une fréquence accrue d'exacerbations graves de l'asthme chez les patients ayant reçu ce médicament par rapport à ceux ayant reçu un placebo (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent

pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Asthme :

Les réactions les plus courantes (< 10 %) étaient les tremblements, les palpitations, les céphalées, les étourdissements et l'irritation de l'oropharynx. Les réactions suivantes ont été rares (< 1 %) : crampes musculaires, myalgie, tachycardie, agitation, anxiété, nervosité et insomnie. On a également signalé, quoique très rarement (< 0,01 %), une aggravation du bronchospasme.

FORADIL a été mis à l'essai chez plus de 6 000 patients. Le tableau suivant présente les réactions indésirables considérées comme ayant un lien causal avec le traitement. Ces réactions ont été relevées lors de trois études comparatives à doses multiples d'une durée de trois mois, pendant lesquelles les patients se servaient des gélules de poudre sèche FORADIL et de l'inhalateur assorti.

| Tableau 2 – Réactions indésirables signalées lors de trois études comparatives d'une durée de trois mois (≥ 1 %) | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|----------|-------------------------------|---------|
| | Nombre total de patients ayant signalé la réaction (%) | | | | |
| | Formotérol | | | Salbutamol | Placebo |
| | I : 12 mcg 2 fois par jour | II : 24 mcg 2 fois par jour | I + II | 400 mcg 4 fois par jour | |
| Nombre total de patients | 292 | 197 | 489 | 294 | 101 |
| Appareil cardiovasculaire | | | | | |
| Palpitations | 2 (0,7) | 5 (2,5) | 7 (1,4) | 10 (3,4) | 1 (1,0) |
| Système nerveux | | | | | |
| Tremblements | 6 (2,1) | 10 (5,1) | 16 (3,3) | 6 (2,0) | 1 (1,0) |
| Céphalées | 9 (3,1) | 4 (2,0) | 13 (2,7) | 10 (3,4) | 2 (2,0) |
| Étourdissements | 5 (1,7) | 2 (1,0) | 7 (1,4) | 3 (1,0) | 0 |

Dans le cadre de trois essais cliniques contrôlés menés auprès d'enfants de 5 à 15 ans pendant des périodes allant jusqu'à 12 mois, le tableau des réactions indésirables s'est révélé comparable à celui qui avait été observé chez l'adulte.

Exacerbation grave de l'asthme

Les résultats d'études comparatives avec placebo comportant un traitement d'au moins 4 semaines donnent à penser que la fréquence d'exacerbation grave de l'asthme a été plus élevée durant l'emploi de FORADIL (0,9 % avec la dose de 10 à 12 mcg 2 fois par jour; 1,9 % avec la dose de 24 mcg 2 fois par jour) que durant celui du placebo (0,3 %), en particulier chez les patients âgés de 6 à 12 ans.

Expérience d'emploi chez l'adolescent et l'adulte asthmatiques

Au cours de 2 essais comparatifs déterminants de 12 semaines, menés dans le cadre de l'homologation du produit aux États-Unis et réunissant 1 095 patients d'au moins 12 ans, la fréquence d'exacerbation grave de l'asthme (aggravation rapide de l'asthme exigeant l'hospitalisation) a été plus élevée chez les patients qui avaient reçu 24 mcg de FORADIL 2 fois par jour (9/271, 3,3 %) plutôt que la dose de 12 mcg 2 fois par jour (1/275, 0,4 %), le placebo (2/277, 0,7 %) ou l'albutérol (2/272, 0,7 %).

À la suite de cette observation, on a mené un autre essai clinique chez 2 085 patients afin de comparer la fréquence des effets indésirables graves liés à l'asthme selon la dose de FORADIL administrée. Cet essai de 16 semaines n'a pas permis d'observer de lien apparent entre la dose de FORADIL et la fréquence des effets indésirables. Toutefois, le pourcentage de patients chez qui l'asthme s'était exacerbé gravement a été un peu plus élevé dans les groupes traités que dans le groupe placebo; durant le traitement à double insu, il a été de 0,4 % (2/527) chez les patients recevant 24 mcg de FORADIL 2 fois par jour, de 0,6 % (3/527) chez les patients recevant la dose de 12 mcg 2 fois par jour et de 0,2 % (1/514) dans le groupe témoin; durant la phase de traitement sans insu, de graves crises d'asthme exacerbé sont survenues chez 0,2 % (1/517) des patients recevant 12 mcg de FORADIL 2 fois par jour et jusqu'à 2 doses de plus par jour.

MPOC :

L'innocuité de FORADIL a été évaluée chez des patients atteints de MPOC dans le cadre de deux études multicentriques contrôlées, dans lesquelles l'ipratropium ou la théophylline était utilisé comme traitement de référence. Dans ces études, l'exposition à l'ipratropium était d'une durée maximale de 3 mois, comparativement à 12 mois pour les autres groupes (formotérol, placebo et théophylline).

Les réactions indésirables les plus fréquentes qui étaient considérées comme ayant un lien avec le traitement et qui se sont manifestées à une fréquence de ≥ 1 % dans le groupe de patients traités par FORADIL sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables les plus fréquents considérés comme liés au médicament et rapportés à une fréquence ≥ 1 %

| | Nombre total de patients ayant signalé la réaction (%) | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|----------|----------|------------------------------|----------------------------------|
| | Formotérol | | | Placebo | Ipratropium | Théophylline |
| | I : 12 mcg 2 fois par jour | II : 24 mcg 2 fois par jour | I + II | | 40 mcg 4 fois par jour | 200 à 400* mg 2 fois par jour |
| Nombre total de patients | 405 | 406 | 811 | 420 | 194 | 209 |
| Appareil digestif | | | | | | |
| Sécheresse de la bouche | 4 (1,0) | 3 (0,7) | 7 (0,86) | 2 (0,48) | 2 (1,0) | 0 |
| Appareil musculo- squelettique | | | | | | |
| Crampes musculaires | 4 (1,0) | 9 (2,2) | 13 (1,6) | 0 | 2 (1,0) | 0 |
| Système nerveux | | | | | | |
| Céphalées | 8 (2,0) | 8 (2,0) | 16 (2,0) | 7 (1,7) | 5 (2,6) | 15 (7,1) |
| Tremblements | 4 (1,0) | 10 (2,5) | 14 (1,7) | 1 (0,24) | 0 | 10 (4,8) |
| Anxiété | 4 (1,0) | 1 (0,2) | 5 (0,6) | 0 | 0 | 2 (1,0) |
| Insomnie | 4 (1,0) | 0 | 4 (0,5) | 2 (0,5) | 2 (1,0) | 7 (3,4) |
| Dysphonie | 1 (0,2) | 4 (1,0) | 5 (0,61) | 0 | 2 (1,0) | 0 |
| Système respiratoire | | | | | | |
| Toux | 2 (0,5) | 5 (1,2) | 7 (0,9) | 5 (1,2) | 2 (1,0) | 0 |
| Dyspnée | 0 | 5 (1,2) | 5 (0,6) | 2 (0,5) | 5 (2,6) | 0 |
| Peau et annexes | | | | | | |
| Prurit | 4 (1,0) | 0 | 4 (0,5) | 1 (0,2) | 0 | 1 (0,5) |

* volet ouvert de l'essai portant sur la théophylline (les doses devaient être réglées en fonction des concentrations sériques)

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Expérience d'emploi chez l'enfant asthmatique de 6 à 12 ans

On a comparé l'innocuité d'un placebo et de FORADIL pris à raison de 12 ou de 24 mcg 2 fois par jour dans le cadre d'un essai clinique multicentrique à forte participation, à double insu et avec répartition aléatoire d'une durée de 52 semaines, mené chez 518 enfants asthmatiques (âgés de 5 à 12 ans) qui

avaient besoin d'un traitement bronchodilatateur et anti-inflammatoire quotidien. L'asthme s'est exacerbé gravement chez un plus grand nombre d'enfants recevant FORADIL 2 fois par jour à raison de 24 mcg (11/171, 6,4 %) ou de 12 mcg (8/171, 4,7 %) que d'enfants recevant le placebo (0/176, 0,0 %).

Consulter les sections [4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »](#), [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#) et [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) pour obtenir des renseignements sur les traitements recommandés.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Depuis son arrivée sur le marché en 1990, FORADIL témoigne une expérience correspondant à plus de six millions de mois-patients. Le profil des réactions indésirables signalées concorde avec les réactions observées lors des essais cliniques comparatifs.

Les effets indésirables ci-après, signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, ont été rapportés chez des patients traités par FORADIL. Étant donné que ces réactions sont signalées de manière volontaire par une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypokaliémie, hyperglycémie.

Troubles cardiovasculaires et autres affections : angine de poitrine, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syncope, augmentation de la tension artérielle (y compris l'hypertension), arythmies cardiaques, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée.

De rares cas de réaction anaphylactique, y compris une grave hypotension et un œdème angioneurotique, ont également été rapportés en association avec l'emploi de FORADIL.

On a également fait état de cas isolés de réactions d'hypersensibilité telles qu'hypotension grave, urticaire, œdème de Quincke, prurit et exanthème, ainsi que d'œdème périphérique, de perturbations gustatives et de nausées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Bêtabloquants : Les bêtabloquants peuvent affaiblir l'effet de FORADIL ou s'y opposer. On ne doit pas administrer FORADIL en concomitance avec des bêtabloquants (y compris les collyres), sauf en cas de nécessité absolue.

Bêta₂-agonistes à courte durée d'action : Les bronchodilatateurs en aérosol du type stimulant adrénergique à courte durée d'action peuvent servir au soulagement des crises d'asthme au cours du traitement par le formotérol. Cependant, une utilisation accrue de ces agents pour soulager les symptômes dénote une détérioration de la maîtrise de l'asthme et la nécessité de réévaluer le traitement prescrit au patient.

L'usage concomitant d'autres sympathomimétiques peut potentialiser les effets indésirables de FORADIL.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques : On doit administrer FORADIL avec une extrême prudence chez les patients traités par un inhibiteur de la monoamine-oxydase, un antidépresseur tricyclique ou des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc, car l'effet du formotérol sur le système cardiovasculaire peut être potentialisé par ces agents. Les médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT risquent davantage de provoquer des arythmies ventriculaires.

Corticostéroïdes, méthylxanthines et diurétiques : Le traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticostéroïdes ou des diurétiques peut potentialiser un éventuel effet hypokaliémique des bêta₂-agonistes. Voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », Cardiovasculaire](#). L'hypokaliémie peut accroître la susceptibilité aux arythmies cardiaques chez les patients traités par la digitale.

On a observé l'existence d'un risque élevé d'arythmie chez des patients soumis à une anesthésie concomitante par des composés halohydrocarbonés.

Autres médicaments : Des médicaments tels que la quinidine, le disopyramide, le procainamide, les phénothiazines, les antihistaminiques, les macrolides et les antidépresseurs tricycliques peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QT et à un risque accru d'arythmies ventriculaires (voir la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fumarate de formotérol est un agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques (bêta₂-agoniste) à action sélective et de longue durée. Pris par inhalation, le fumarate de formotérol a une action bronchodilatatrice locale sur les poumons. Les résultats d'études in vitro indiquent que le formotérol a plus de 200 fois plus d'affinité pour les récepteurs bêta₂ que les récepteurs bêta₁. Même si les récepteurs bêta₂ sont les principaux récepteurs adrénergiques du muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta₁ sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle cardiaque, entre 10 et 50 % de tous les récepteurs adrénergiques présents dans le cœur humain sont de type bêta₂. Le rôle précis des récepteurs bêta₂ n'a pas été établi, mais à cause de leur présence, même les bêta₂-agonistes extrêmement sélectifs pourraient avoir des effets sur la fonction cardiaque.

Sur le plan pharmacologique, les effets de bêta₂-agonistes comme le formotérol sont attribuables au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate cyclique (AMPC). L'augmentation de l'AMPC entraîne le relâchement du muscle lisse bronchique et inhibe la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les cellules, plus particulièrement les mastocytes.

Les résultats de tests in vitro indiquent que le formotérol inhibe la libération de médiateurs comme l'histamine et les leucotriènes par les mastocytes des poumons humains. Le formotérol inhibe également l'extravasation de l'albumine plasmatique déclenchée par l'histamine chez le cobaye anesthésié et l'entrée des éosinophiles déclenchée par les allergènes chez le chien dont les voies aériennes sont hyperréactives. On ignore quelle portée ces observations faites in vitro et chez l'animal peuvent avoir chez l'homme.

10.2 Pharmacodynamie

Le formotérol est un puissant stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques à action sélective. Il exerce

un effet bronchodilatateur en présence d'une obstruction réversible des voies aériennes. Son action, qui se manifeste entre une à trois minutes après l'inhalation, demeure importante 12 heures plus tard. Pris en dose thérapeutique, le formotérol n'a que des effets bénins et seulement occasionnels sur la fonction cardiovasculaire.

In vitro, le formotérol inhibe la libération de l'histamine et des leucotriènes par le tissu pulmonaire humain sensibilisé passivement. Certaines propriétés anti-inflammatoires, comme l'inhibition de l'œdème et de l'accumulation des cellules inflammatoires, ont été observées durant les essais sur animaux.

Les résultats d'études in vitro sur trachée de cobaye ont indiqué que le formotérol racémique et ses deux énantiomères, R et S, sont des bêta₂-agonistes hautement sélectifs. L'énantiomère S s'est révélé de 800 à 1 000 fois moins puissant que l'énantiomère R et n'a pas influé sur l'activité de l'énantiomère R sur le muscle lisse de la trachée. Aucune donnée pharmacologique ne justifie l'emploi de l'un ou l'autre des énantiomères de préférence à celui du mélange racémique.

Chez l'homme, le formotérol s'est révélé efficace dans la prévention du bronchospasme déclenché par l'inhalation d'allergènes, l'exercice, l'air froid, l'histamine ou une provocation par la méthacholine. Il a été démontré que l'effet bronchoprotecteur de FORADIL, après une provocation par la méthacholine, persiste 12 heures.

Chez l'être humain, le formotérol s'est révélé plus efficace que le salbutamol pour supprimer l'obstruction des voies aériennes en phase tardive et l'hyperréactivité des voies aériennes aux allergènes. On ignore la portée clinique de ces résultats, puisque la longue durée d'action du formotérol peut produire un effet apparent sur les réactions en phase tardive en raison d'un antagonisme fonctionnel.

Après l'administration de 12 ou de 24 mcg de formotérol 2 fois par jour au moyen de l'inhalateur Aerolizer, on a observé une bronchodilatation objective d'installation rapide chez des patients atteints de MPOC stable, qui a été soutenue durant au moins 12 heures et qui s'est accompagnée d'une amélioration subjective de la qualité de vie évaluée grâce au questionnaire *St. George's Respiratory Questionnaire*.

10.3 Pharmacocinétique

À l'instar d'autres médicaments pour inhalation, le formotérol administré au moyen d'un inhalateur est avalé, puis absorbé dans le tube digestif, probablement dans une proportion de 90 %. Le fumarate de formotérol agit localement dans le poumon; les concentrations plasmatiques ne permettent donc pas de prédire l'effet thérapeutique. Dans la grande circulation, les concentrations de formotérol sont faibles ou indécélables après l'inhalation des doses recommandées.

Absorption : À l'instar d'autres médicaments pour inhalation, le formotérol administré au moyen d'un inhalateur est avalé, puis absorbé dans le tube digestif, probablement dans une proportion approximative de 90 %. C'est donc dire que les caractéristiques pharmacocinétiques de la préparation orale s'appliquent aussi en grande partie à la poudre pour inhalation.

Jusqu'à 300 mcg, les doses de fumarate de formotérol administrées par voie orale sont facilement absorbées dans le tube digestif. Les pics plasmatiques de la substance inchangée sont atteints de 0,5 à 1 heure après l'administration. L'absorption d'une dose de 80 mcg administrée par voie orale est d'au moins 65 %.

La pharmacocinétique du formotérol administré par voie orale semble linéaire pour toutes les doses étudiées, c.-à-d. de 20 à 300 mcg. L'administration itérative par voie orale de doses de 40 à 160 mcg par jour n'entraîne pas d'accumulation importante du médicament.

Les premières méthodes d'analyse ne permettent pas de déceler de formotérol dans le plasma après l'administration de doses thérapeutiques par inhalation. Toutefois, l'analyse des taux d'excrétion urinaire donne à penser que le formotérol inhalé est absorbé rapidement. Le taux maximal d'excrétion après l'administration de doses de 12 à 96 mcg de formotérol est atteint dans un délai de une à deux heures après l'inhalation.

L'excrétion urinaire cumulative du formotérol après l'administration de la poudre pour inhalation (de 12 à 24 mcg) et de deux préparations distinctes en aérosol (de 12 à 96 mcg) a démontré que la quantité de formotérol disponible dans la circulation augmente proportionnellement à la dose.

Distribution : Le formotérol se fixe aux protéines plasmatiques dans une proportion de 61 à 64 % (34 % à l'albumine). Aux concentrations atteintes avec les doses thérapeutiques, on n'observe pas de saturation des sites de fixation.

Métabolisme : Le formotérol est principalement éliminé par biotransformation, la glucuroconjugaison directe étant la principale voie métabolique. L'O-déméthylation suivie de la glucuroconjugaison est une autre voie.

Élimination : L'élimination du formotérol de la circulation semble s'effectuer en plusieurs phases; la demi-vie apparente dépend du laps de temps envisagé. D'après les concentrations plasmatiques ou sanguines atteintes dans un délai de 6, de 8 ou de 12 heures après l'administration par voie orale, on a déterminé que la demi-vie d'élimination du formotérol oscillait entre deux et trois heures. D'après les taux d'excrétion urinaire mesurés de 3 à 16 heures après l'inhalation, on a calculé que la demi-vie était d'environ cinq heures.

Le médicament et ses métabolites sont complètement éliminés de l'organisme; après l'administration par voie orale, la dose est éliminée environ aux deux tiers dans les urines et environ au tiers dans les fèces. Après inhalation, le médicament est éliminé sous forme inchangée dans les urines dans une proportion moyenne de 6 à 9 %. La clairance rénale du formotérol s'élève à 150 mL/min.

Pharmacologie détaillée

Le principal effet thérapeutique du formotérol est de soulager et de prévenir la bronchoconstriction en relâchant la musculature lisse des voies aériennes par l'intermédiaire d'une interaction spécifique avec les récepteurs bêta₂-adrénergiques. De nombreuses études ont confirmé la grande puissance du formotérol de même que sa forte activité intrinsèque et sa très grande affinité pour les récepteurs bêta₂-adrénergiques.

In vitro

Lors d'un essai sur la trachée de cobaye isolée, l'activité relaxante du formotérol (pD₂ = 9,29) sur la musculature lisse des voies aériennes s'est révélée environ dix fois plus puissante que celle de l'isoprénaline (pD₂ = 8,57) et 100 fois plus puissante que celle du salbutamol (pD₂ = 7,13). Lorsqu'on a évalué la puissance et l'efficacité du formotérol sur les bronches humaines au repos ou contractées au préalable par l'acétylcholine, on a constaté qu'il possédait une activité intrinsèque plus forte que celles du salbutamol et du salmétérol, qui sont des agonistes partiels; on a ainsi obtenu une relaxation de

plus de 80 %, même en présence d'une constriction provoquée. L'activité intrinsèque du formotérol est moindre que celle de l'isoprénaline, qui est un agoniste (tableau 4).

| Tableau 4 – Puissance (CE₅₀) et efficacité (E_{max}) de certains agonistes sur les bronches humaines in vitro | | | | | | |
|---|------------------|------------------|------|----------------------|------------------|------|
| Agoniste | Tonus basal | | | Acétylcholine à 1 mM | | |
| | CE ₅₀ | E _{max} | A.I. | CE ₅₀ | E _{max} | A.I. |
| Isoprénaline | 7,31 ± 0,12 | 98 ± 0,4 | 1,00 | 6,56 ± 0,13 | 85 ± 3,7 | 1,00 |
| Adrénaline | 6,85 ± 0,12 | 95 ± 1,1 | 0,97 | 6,29 ± 0,10 b | 87 ± 3,5 b | 1,02 |
| Formotérol | 9,63 ± 0,11 | 94 ± 1,2 a | 0,96 | 8,74 ± 0,19 b | 71 ± 6,9 b | 0,84 |
| Salbutamol | 7,12 ± 0,17 | 83 ± 2,4 a | 0,85 | - | 55 ± 6,5 a,b | 0,64 |
| Salmétérol | 7,96 ± 0,19 | 70 ± 6,0 a | 0,71 | - | 53 ± 6,0 a,b | 0,62 |

Les agonistes (activité intrinsèque = 1) provoquent en théorie une relaxation de 100 % (E_{max} = 100) de l'effet maximal déclenché par la théophylline (3 mM). L'activité intrinsèque (A.I.) se définit comme [E_{max} (médicament)/E_{max} isoprénaline] en présence d'un tonus basal et d'une constriction provoquée par l'acétylcholine.

Données moyennes ± erreur-type de la moyenne de n = 10-15; [a] p < 0,05 comparativement à l'isoprénaline, [b] p < 0,05 comparativement au tonus basal.

L'exposition préalable des bronches humaines à l'adrénaline (agoniste) ou au formotérol (agoniste partiel très puissant) a provoqué un léger déplacement vers la droite d'une deuxième courbe dose-effet de la réponse à l'adrénaline. Le salmétérol, en revanche, a provoqué une suppression proportionnelle à la dose de la réponse à l'adrénaline, ce qui reflète un antagonisme non compétitif. On n'a constaté aucune activité compétitive de ce genre avec le formotérol.

La valeur absolue de l'affinité du formotérol pour les récepteurs bêta₂-adrénergiques est très élevée (pK_D : 8,12 pour le formotérol contre 6,44 pour le salbutamol). La valeur delta pK_D de l'analogue de la terbutaline, soit 330 (delta pK_D des récepteurs bêta₁ contre delta pK_D des récepteurs bêta₂ = 2,52) confirme que le formotérol agit de façon beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta₂-adrénergiques.

Des études in vitro ont démontré que le formotérol se caractérisait par un début d'action très rapide et une action prolongée, et qu'il pouvait en outre « réaffirmer » la relaxation. La trachée du cobaye préalablement contractée sous l'effet du carbacol s'est relâchée sous l'effet du formotérol, du salmétérol ou du salbutamol. On a ensuite neutralisé cette relaxation par l'ajout de sotalol. Cependant, une fois éliminée l'activité de cet antagoniste, l'activité du formotérol s'est « réaffirmée », ce qui évoque sa rétention dans les tissus contrairement au salbutamol. La plus longue durée d'action in vitro et l'effet de « réaffirmation » sont des propriétés qui témoignent du caractère lipophile d'un bêta-agoniste.

Le mécanisme à l'origine de la longue durée d'action du formotérol n'a pas été entièrement élucidé. Il est toutefois probable que le mode d'action des bêta-agonistes à action prolongée soit lié à la microcinétique de leur diffusion dans le plasmalemme, c.-à-d. leur comportement à l'interface de l'eau et des lipides membranaires à proximité du récepteur bêta₂-adrénergique.

In vivo

Bronchodilatation in vivo

Vu sa très grande puissance et son action sélective sur les récepteurs bêta₂-adrénergiques, le formotérol s'est révélé très efficace comme bronchodilatateur dans les études in vivo chez l'animal. Cette activité bronchodilatatrice, mesurée par la suppression de la bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine, la sérotonine ou l'histamine, était manifeste chez le chat, le cobaye et le chien après l'administration de doses par voie orale ou intraveineuse. On a aussi observé une prolongation de la durée de l'action et une très grande puissance chez le cobaye et le chien après l'administration de formotérol en aérosol comparativement aux bêta-agonistes de référence. Chez le chien, le formotérol en aérosol administré à raison de 300 mcg/mL a supprimé le bronchospasme déclenché par des antigènes pendant 24 heures.

Effets sur la libération des médiateurs chimiques

Réactions anaphylactiques cutanées in vivo

Chez le rat et le cobaye, l'administration du formotérol par voie orale ou intraveineuse a inhibé les réactions anaphylactiques cutanées médiées par les IgE. Chez le rat, le début d'action du formotérol et son effet maximal à deux heures sont semblables à ceux de la terbutaline, mais le formotérol se caractérise par une plus longue durée d'action. En outre, le formotérol inhibe l'œdème pulmonaire causé par l'histamine et l'œdème de l'oreille de la souris causé par l'acide arachidonique, ce qui évoque un effet direct du formotérol sur la perméabilité des vaisseaux de petit calibre. On a constaté que le formotérol exerçait un effet sur la libération des médiateurs chimiques à des concentrations plus faibles que celles d'autres bêta₂-agonistes.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Protéger de la chaleur (conserver entre 15 et 25 °C) et de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il est important d'aviser le patient qu'il est possible que la gélule se fragmente et que de petits fragments de gélatine entrent en contact avec la bouche et la gorge après l'inhalation. Le fait de ne percer la gélule qu'une seule fois permet de réduire ce risque au minimum. Puisque la gélule est faite de gélatine comestible, son ingestion n'est pas nocive.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

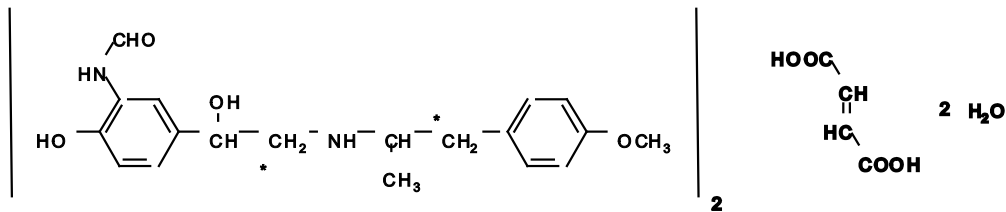
Nom propre : Fumarate de formotérol

Nom chimique : bis-[(±)-2'-hydroxy-5'-((RS)-1-hydroxy-2-[[RS)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl)formanilide] fumarate dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2 H_2O$

840,9 (344,4 pour la base libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ou jaunâtre, inodore.

Solubilité : Quantité dissoute

| <u>Solvant</u> | <u>(mg/mL)</u> |
|------------------------|----------------|
| Acide acétique glacial | 149 |
| Méthanol | 73,5 |
| Éthanol absolu | 4,88 |
| Eau | 0,980 |

Point de fusion : Fond à environ 138 °C, avec décomposition.

Valeurs de pK_a : 7,82; 8,54

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Asthme :

On a évalué l'efficacité du formotérol en poudre sèche lors d'essais cliniques comparatifs où il était administré à raison de 12 mcg ou de 24 mcg deux fois par jour chez les adultes et les enfants. L'efficacité du formotérol s'est révélée supérieure à celle du salbutamol en poudre sèche (400 mcg deux fois par jour). Le formotérol a considérablement amélioré la fonction respiratoire, atténué les symptômes diurnes et nocturnes de l'asthme et réduit l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action.

Maladie pulmonaire obstructive chronique :

L'efficacité du formotérol en poudre sèche a été évaluée lors de deux études cliniques comparatives, contrôlées par placebo.

14.2 Résultats de l'étude

Asthme

Adultes : Effet bronchodilatateur et bronchoprotecteur prolongé du formotérol pour inhalation deux fois par jour pendant six mois chez des personnes atteintes d'asthme modéré

On a réalisé un essai à double insu avec répartition aléatoire d'une durée de six mois chez 271 patients atteints d'asthme modéré afin de comparer l'effet de trois traitements sur l'hyperréactivité bronchique (mesurée par le test à la méthacholine) : formotérol en gélules de poudre sèche à raison de 12 mcg deux fois par jour; salbutamol en gélules de poudre sèche à raison de 200 mcg quatre fois par jour; ou salbutamol en aérosol-doseur administré au besoin. Tous les patients prenaient des corticostéroïdes par inhalation (de 400 à 1 200 mcg de bécloéthasone ou l'équivalent). Au départ, le VEMS moyen était de 2,73 L (80 % de la valeur prévue). L'âge moyen des patients était de 36 ans. Les moyennes géométriques de la CP₂₀ étaient comparables d'un groupe de traitement à l'autre au départ (de 0,7 à 0,8 mg/mL), mais sont passées pendant la période à double insu à des valeurs de l'ordre de 4,1 à 5,1 dans le groupe formotérol, de l'ordre de 2,6 à 3,6 dans le groupe salbutamol à dose fixe et de l'ordre de 1,3 à 1,7 dans le groupe salbutamol administré au besoin. Comparativement au salbutamol administré au besoin, le formotérol a permis une amélioration significative de la protection contre l'hyperréactivité bronchique provoquée par la méthacholine au début du traitement, à trois mois et à six mois; de plus, il a permis une amélioration significative de la maîtrise de la maladie objectivée par la spirométrie, le débit de pointe, les scores de symptômes et l'utilisation de médicaments d'urgence. Deux jours après l'interruption du traitement, on n'a pas observé d'effet rebond dans aucun des groupes de traitement : (CP₂₀ entre 2,0 et 2,2 mg/mL). Chez les patients qui avaient reçu du formotérol, le nombre de jours d'exacerbation était moindre que chez les patients qui avaient reçu du salbutamol au besoin. On a observé une tendance similaire entre le formotérol et le salbutamol à dose fixe, mais la différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique.

Enfants : Effet bronchodilatateur et bronchoprotecteur prolongé du formotérol pour inhalation deux fois par jour pendant 12 mois chez des enfants asthmatiques

On a réalisé un essai à double insu, contrôlé par placebo, d'une durée de 12 mois chez 518 enfants asthmatiques (âgés de 5 à 12 ans) afin d'établir si le formotérol en gélules de poudre sèche pour

inhalation à raison de 12 ou à 24 mcg, administré deux fois par jour au moyen d'un inhalateur unidose activé par la respiration (Aerolizer) se révélerait plus efficace que le placebo pour ce qui est d'améliorer la fonction respiratoire au cours d'une période de 12 mois.

Le VEMS se situait au départ entre 50 et 85 % de la valeur normale et augmentait de 15 % dans les 30 minutes suivant l'inhalation de 200 mcg de salbutamol.

Chez les patients recevant le formotérol à raison de 12 ou de 24 mcg deux fois par jour, l'aire sous la courbe du VEMS, mesurée sur une période de 12 heures après un traitement de 12 semaines, était significativement supérieure à celle qui a été observée chez les patients recevant le placebo. Aucune différence n'a été relevée entre les deux doses. On a obtenu des résultats comparables après l'administration de la dose initiale et après 12 mois de traitement à l'égard du débit maximum expiratoire 25-75 %, de la CV (à la dose de 24 mcg) et du débit expiratoire de pointe précédant la prise du médicament (matin et soir). Lors d'une évaluation ponctuelle de l'efficacité effectuée au bout de trois mois, les scores attribués aux symptômes étaient significativement inférieurs chez les patients recevant le formotérol à raison de 12 mcg deux fois par jour, mais non chez ceux qui recevaient la dose de 24 mcg deux fois par jour, par comparaison aux scores des patients du groupe placebo. Après 12 mois, la différence entre les scores des patients traités et ceux des patients témoins n'était plus significative et ce, sans égard à la dose. Le recours nocturne aux médicaments d'urgence était significativement moins fréquent chez les patients recevant le formotérol (sans égard à la dose), mais au cours de la période de 12 mois, cet écart ne s'est révélé significatif qu'à la dose la plus faible.

Effets non pulmonaires

Un traitement par un bêta₂-agoniste peut occasionner des altérations potentiellement graves de l'ECG (telles qu'un allongement de l'intervalle QTc) de même qu'une hypokaliémie. Quoique sans portée clinique, un léger allongement de l'intervalle QTc ou une hypokaliémie, ou les deux, ont été signalés à des doses thérapeutiques de formotérol. Les effets de doses uniques de formotérol variant entre 12 et 96 mcg ont été étudiés chez 22 asthmatiques d'âge adulte, lesquels recevaient tous des corticostéroïdes et un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par inhalation avant d'être admis à l'étude. Les patients dont l'intervalle QTc le plus long qu'on ait mesuré pendant l'étude excédait 440 ms étaient plus nombreux dans le groupe placebo (3 patients) que dans les groupes recevant le formotérol à 12 mcg (aucun patient), à 24 mcg (2 patients) et à 48 mcg (2 patients). Chez cinq patients ayant reçu 96 µg de formotérol, on a enregistré un allongement de l'intervalle QTc au-delà de 440 ms. Six patients ayant reçu la dose de 96 mcg, contre un patient pour la dose de 12 mcg et un patient pour celle de 48 mcg, présentaient une hypokaliémie cliniquement significative ($[K^+] < 3,2$ mmol/L).

Maladie pulmonaire obstructive chronique

Un essai à double insu, avec répartition aléatoire, d'une durée de 12 semaines a été mené auprès de 780 patients souffrant de MPOC en vue d'évaluer l'efficacité du fumarate de formotérol en gélules de poudre sèche pour inhalation (administré à raison de 12 mcg ou de 24 mcg, deux fois par jour) par comparaison au placebo ou au bromure d'ipratropium en aérosol-doseur (administré à raison de 40 mcg quatre fois par jour). Les sujets étaient des patients traités à titre externe, de sexe masculin ou féminin, âgés de 40 ans et plus. Ces patients présentaient un VEMS inférieur à 70 % de la valeur normale et d'au moins 0,75 litre, le rapport VEMS/CV s'établissant à moins de 88 % chez les hommes et à moins de 89 % chez les femmes. Aux deux doses étudiées, soit 12 mcg ou 24 mcg deux fois par jour, le formotérol a permis des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la fonction respiratoire, mesurées selon l'aire sous la courbe du VEMS, par comparaison au placebo après 12 semaines de traitement. On estime avoir obtenu, respectivement, une amélioration de 194 mL et de

223 mL aux doses de 24 mcg et de 12 mcg, deux fois par jour. L'effet du formotérol s'est également révélé significatif sur le plan statistique par comparaison au bromure d'ipratropium.

Aux deux doses étudiées, le formotérol a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de cette variable par comparaison au placebo, dans les deux sous-groupes de patients (c.-à-d. chez les patients présentant une obstruction réversible ou irréversible). (La réversibilité se définit comme étant une augmentation de $\geq 15\%$ du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] 30 minutes après l'inhalation de 200 mcg de salbutamol). Chez les patients présentant une obstruction réversible, l'amélioration observée avec le formotérol était, respectivement, de 244 mL et de 241 mL aux doses de 24 mcg et de 12 mcg, deux fois par jour. Chez les patients présentant une obstruction irréversible, l'amélioration observée avec le formotérol était, respectivement, de 137 mL et de 213 mL aux doses de 24 mcg et de 12 mcg, deux fois par jour.

Par comparaison au placebo, le formotérol (administré à raison de 12 mcg ou de 24 mcg, deux fois par jour) a entraîné des améliorations significatives sur le plan statistique de tous les paramètres de la fonction respiratoire : l'aire sous la courbe du VEMS le premier jour du traitement, le VEMS à tous les points de vérification sur une période de 12 heures, la capacité inspiratoire, l'aire sous la courbe de la CV et le DEP matinal prémédication. Des améliorations statistiquement significatives ont également été observées sur le plan des évaluations cliniques : score total dans le journal du patient, nombre de bouffées requises du médicament d'urgence et pourcentage de mauvaises journées. Par comparaison au placebo, le formotérol administré à raison de 12 mcg deux fois par jour a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de tous les scores de la qualité de vie (soit total, symptômes, activité et répercussions), mesurée selon le *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), tandis que le formotérol administré à raison de 24 mcg deux fois par jour a permis une amélioration significative sur le plan statistique du score total et des scores relatifs aux symptômes et à l'activité.

L'objectif principal de l'essai de 12 mois avec répartition aléatoire entre les patients était d'évaluer l'efficacité du fumarate de formotérol en gélules de poudre sèche pour inhalation (administré à raison de 12 mcg ou de 24 mcg, deux fois par jour) par comparaison au placebo en ce qui a trait à l'aire sous la courbe du VEMS (après 12 semaines). L'objectif secondaire était de comparer le formotérol au placebo (en ce qui a trait à l'aire sous la courbe du VEMS à 6 mois et à 12 mois), et à la théophylline à libération prolongée pour administration par voie orale après 3 mois, 6 mois et 12 mois (VEMS avant dose mesuré à toutes les visites et VEMS après dose mesuré après 3 mois, 6 mois et 12 mois). La comparaison entre les groupes recevant le formotérol et le placebo a été menée à double insu, tandis que le volet théophylline de l'essai s'est déroulé en mode ouvert. Au total, 854 patients en consultation externe, de sexe masculin ou féminin, âgés de 40 ans et plus et présentant une MPOC ont été répartis dans les différents groupes. Ces patients présentaient un VEMS inférieur à 70 % de la valeur normale et d'au moins 0,75 litre, le rapport VEMS/CV s'établissant à moins de 88 % chez les hommes et à moins de 89 % chez les femmes.

Aux deux doses étudiées, soit 24 mcg et 12 mcg deux fois par jour, le formotérol a permis des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la fonction respiratoire, mesurées selon l'aire sous la courbe du VEMS, par comparaison au placebo après 12 semaines de traitement. On estime avoir obtenu, respectivement, une amélioration de 208 mL et de 200 mL aux doses de 24 mcg et de 12 mcg, deux fois par jour. L'effet du formotérol s'est également révélé significatif sur le plan statistique par comparaison à la théophylline. Aux deux doses étudiées, le formotérol a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de cette variable par comparaison au placebo, dans les deux sous-groupes de patients (c.-à-d. chez les patients présentant une obstruction

réversible ou irréversible). (La réversibilité se définit comme étant une augmentation de $\geq 15\%$ du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] 30 minutes après l'inhalation de 200 mcg de salbutamol.) Chez les patients présentant une obstruction réversible, l'amélioration observée avec le formotérol était, respectivement, de 271 mL et de 331 mL aux doses de 24 mcg et de 12 mcg, deux fois par jour. Chez les patients présentant une obstruction irréversible, l'amélioration observée avec le formotérol était, respectivement, de 166 mL et de 109 mL aux doses de 24 mcg et de 12 mcg, deux fois par jour.

Par comparaison au placebo, le formotérol (administré à raison de 24 mcg ou de 12 mcg, deux fois par jour) a entraîné des améliorations significatives sur le plan statistique des autres paramètres de la fonction respiratoire : l'aire sous la courbe du VEMS après 6 mois et 12 mois de traitement, le VEMS à tous les points de vérification sur une période de 12 heures, l'aire sous la courbe de la CV et le DEP matinal prémédication après 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement. Par comparaison au placebo, des améliorations statistiquement significatives ont également été observées entre les deux doses de formotérol en ce qui a trait au nombre de bouffées requises du médicament d'urgence. Par comparaison au placebo, après 6 mois de traitement, le formotérol administré à raison de 12 mcg deux fois par jour a permis une amélioration statistiquement significative de tous les scores de la qualité de vie (total, symptômes, activité et répercussions), mesurée selon le *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), tandis que le formotérol administré à raison de 24 mcg deux fois par jour a permis une amélioration significative sur le plan statistique du score total et du score relatif aux répercussions. Une amélioration significative sur le plan clinique du score relatif aux symptômes a été observée à 6 mois et à 12 mois chez les patients recevant le formotérol à 12 mcg deux fois par jour, tandis qu'une amélioration significative sur le plan clinique du score relatif aux répercussions a été observée à 12 mois chez les patients recevant le formotérol à 24 mcg deux fois par jour.

En conclusion, FORADIL administré au moyen de l'inhalateur Aerolizer à des doses de 12 mcg et de 24 mcg deux fois par jour engendre chez les patients souffrant d'une MPOC stable le déclenchement rapide d'une bronchodilatation qui se maintient pendant au moins 12 heures.

Étant donné que l'effet bronchodilatateur de FORADIL demeure important 12 heures après l'inhalation, un traitement d'entretien à raison de deux prises par jour permet de maîtriser la bronchoconstriction associée aux affections chroniques, tant durant le jour que durant la nuit.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La toxicité d'une dose unique de formotérol est faible ou modérée, mais varie selon les espèces.

| Tableau 5 – Toxicité aiguë du formotérol (doses létales minimales en mg/kg) | | | | |
|--|------------------|------------------|--|-------------------|
| | Rats | Souris | Hamsters chinois | Chiens |
| | mâles / femelles | mâles / femelles | (mâles et femelles) | (mâles seulement) |
| p.o. | 889/3 000 | 5 000/6 500 | 100 | 3 000 |
| i.v. | 80/80 | 61/61 | | |
| s.c. | 722/722 | 508/610 | | |
| i.p. | 141/169 | 169/169 | | |
| | | | Aucune étude sur l'administration par voie parentérale | |

Toxicité à long terme

Dans le cadre d'études de toxicité subchronique et chronique qui ont duré jusqu'à deux ans chez les rongeurs et jusqu'à un an chez le chien, on a démontré que le formotérol administré par voie orale et par voie parentérale exerçait des effets cardiostimulateurs et cardiotoxiques. On a observé des effets à partir de la dose de 0,003 mg/kg chez le chien et de 0,3 mg/kg chez le rat. Sur le plan clinique, on a noté une augmentation de la fréquence cardiaque alors que sur le plan morphologique, on a plutôt observé des signes d'une infime dégénérescence myocardique focale. Ces effets indésirables, qui semblent se produire avec d'autres bêta₂-agonistes, étaient sans l'ombre d'un doute liés à la dose.

Toxicité du formotérol administré par inhalation

Du point de vue thérapeutique, le formotérol sera administré par inhalation, ce qui permet de réduire l'exposition générale au médicament pour obtenir l'effet pulmonaire souhaité. Les résultats des études de toxicité sur le formotérol administré par inhalation sont présentés au tableau 6. Des études de toxicité à long terme ont été réalisées uniquement sur le formotérol administré par voie orale. Comme le formotérol n'est pas métabolisé dans les poumons, ces études peuvent servir à évaluer l'innocuité de l'exposition au médicament administré par inhalation.

Au cours des premières études de toxicité sur le formotérol administré par inhalation dans lesquelles on se servait de formotérol micronisé propulsé dans l'atmosphère, les rats ont toléré des doses de 22 mg/kg lorsque leur exposition était discontinuée. D'autres études ont été menées sur des doses prémesurées de solutions et de suspensions en aérosol (voir le tableau 6). L'administration de doses de 2,4 mg/kg à des chiens en une seule séance a entraîné une tachycardie; par contre, l'administration de doses quotidiennes de 1,2 mg/kg pendant 28 jours ou de 600 mg pendant trois mois n'a pas occasionné de cardiotoxicité, même si la dose inhalée pouvait être pharmacologiquement active pendant 24 heures.

Lors des expériences subséquentes, on a utilisé une préparation de formotérol et de lactose (rapport 1:1 000), comparable à la gélule de poudre sèche pour inhalation. On a notamment mené une étude d'une durée de trois mois sur l'administration du formotérol par inhalation à des rats et à des chiens, à des doses atteignant 33 mg/kg (nominal) et 15 mg/kg respectivement. Les résultats ont principalement fait ressortir de légères altérations telles qu'une augmentation du poids corporel et du poids du cœur chez le rat de même qu'une augmentation de la fréquence cardiaque chez le chien. Ces altérations

étaient davantage liées au mode d'action du médicament qu'à sa toxicité; néanmoins, les chiens présentaient des signes de fibrose myocardique légère ou modérée à la dose maximale.

Tableau 6 – Toxicologie du formotérol administré par inhalation

| | Durée (semaines) | Dose quotidienne | | Principaux résultats |
|-------|------------------|-----------------------|------------------------|---|
| | | en mg/L d'air pulseur | selon le poids | |
| Rat | brève* | 0,3 – 5,7 | ~5,8 – 110 mg/kg | DLM = 0,81 mg/L (~16 mg/kg) |
| Rat | brève* | 0,26 – 6,1 | ~0,9; 4,4; 21,9 mg/kg | Non létal à 6,1 mg/L |
| Rat | brève# | 0,007 – 0,043 | 0,89 – 5,7 mg/kg | Bien toléré jusqu'à 7 jours |
| Rat | brèveα | 3,5 | 43 – 53 mg/kg | Aucun décès |
| Rat | 2* | 0,17 – 6,6 | ~0,6; 2,9; 24 mg/kg | CSEO à 0,6 mg/kg |
| Rat | 13* | 0,01 – 0,23 | 0; 2,9; 24 mg/kg | Cardiotoxicité; CSEO à 0,14 mg/kg |
| Rat | 13# | | 0,03; 0,15; 0,44 mg/kg | Augmentation du poids corporel |
| Rat | 13α | 0,07; 0,17; 0,73 | ~3; 10; 33 mg/kg | Effets pharmacologiques : augmentation du poids corporel et du poids du cœur; diminution de la glycémie |
| Chien | brève* | | 2,4 mg | Non létal |
| Chien | brève# | | 2,4 mg | Bien toléré |
| Chien | 4§ | | 1,2 mg/kg | Aucun effet marqué |
| Chien | 13§ | | 600 mg | Aucun effet marqué |
| Chien | 13# | | 600 mg | Aucun effet marqué |
| Chien | 13α | | 1,5; 5; 15 mg/kg | Effets pharmacologiques (fréquence cardiaque) Cardiotoxicité à 15 mg/kg |

* = formotérol micronisé propulsé dans l'air

= solution de formotérol en aérosol

α = formotérol / lactose en poudre sèche (1/1 000)

§ = solution de formotérol en aérosol

CSEO = concentration sans effet observé

DLM = dose létale minimale

Mutagénicité

On n'a relevé aucun effet mutagène dans les tests de mutagénicité sur le formotérol, lesquels englobaient un vaste éventail de paramètres. Les tests suivants ont été réalisés : réparation de l'ADN in vitro sur cultures de *B. subtilis*, d'hépatocytes de rat et de fibroblastes humains; mutation inverse sur cultures d'*E. coli* et de *S. typhimurium*; mutation ponctuelle sur cultures de *S. typhimurium* et de cellules de hamster chinois; test quantitatif de transformations cellulaires malignes (BALB/3T3). On a aussi réalisé des études in vivo sur les altérations chromosomiques et le test du micronoyau.

Cancérogénicité

Des études d'une durée de deux ans chez le rat et la souris n'ont fait ressortir aucun potentiel cancérogène.

Chez des souris mâles ayant reçu des doses très élevées, on a noté une légère augmentation de l'incidence de tumeurs surrenaliennes sous-capsulaires bénignes, lesquelles témoignent d'une altération du vieillissement physiologique.

Lors de deux études chez le rat portant sur des éventails posologiques différents, on a noté une augmentation du nombre de léiomyomes mésovariaux. Chez le rat, ces tumeurs bénignes sont typiquement associées aux bêta₂-agonistes fortement dosés dans le cadre d'un traitement à long terme. On a également observé une augmentation de l'incidence des kystes ovariens et des tumeurs bénignes de la granulosa et de la thèque; chez la rate, les bêta-agonistes sont reconnus pour exercer des effets sur l'ovaire qui sont fort probablement propres aux rongeurs. Lors de la première étude dont les doses étaient plus fortes, on a noté d'autres types de tumeurs, mais l'incidence de ces tumeurs était comparable à celles qu'on a enregistrées chez des populations témoins d'études antérieures; de plus, ces tumeurs n'ont pas été observées dans l'étude utilisant des doses plus faibles.

La dose plus faible de la deuxième étude n'a pas causé d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs; or, on considère que cette dose entraîne une exposition générale dix fois plus forte que l'exposition à laquelle on pourrait s'attendre de la dose maximale recommandée de formotérol.

À la lumière de ces résultats et de l'absence de potentiel mutagène, on peut conclure que l'emploi du formotérol à des doses thérapeutiques ne comporte pas de risque cancérogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Lors des deux études de fertilité effectuées chez des rats et des rates ayant atteint la maturité sexuelle, on n'a pas relevé de trouble de la fertilité ou de la fonction reproductrice en général, ni de signe de toxicité pour l'embryon ou le fœtus. On n'a pas observé de trouble de la fertilité ni d'effet sur les premiers stades du développement embryonnaire à des doses orales allant jusqu'à 3 mg/kg administrées à des rats (soit environ 1 200 fois la dose quotidienne maximale recommandée de poudre pour inhalation chez l'humain, selon la surface corporelle exprimée en mcg/m²).

Lors d'études de périnatalité et de postnatalité chez le rat, on a noté une diminution de la survie des petits. À la lumière de ce résultat, on a aussi réalisé une étude sur l'allaitement. Les petits de mères traitées ont été allaités par des mères non traitées et vice-versa. Les résultats donnent à penser que la mortalité des petits serait associée au traitement de la mère pendant la période périnatale. Dans ce contexte, le passage démontré du formotérol dans le lait maternel des rates allaitantes s'avère important. Lors de l'étude tératologique chez le rat, on a observé des « côtes ondulées » chez les fœtus, lesquelles pourraient résulter d'une disparité de force entre les contractions musculaires (p. ex.,

cervicales et abdominales) et d'un retard de l'ossification. Aucun des petits examinés au jour 21 du sevrage ne présentait cette anomalie. Dans l'étude tératologique chez le lapin, on a seulement observé une baisse du nombre de fœtus viables par portée chez les animaux qui recevaient du formotérol à forte dose (500 mg/kg).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrFORADIL®

Gélules de poudre sèche pour inhalation de fumarate de formotérol

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FORADIL®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FORADIL**.

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE IMPORTANTE POUR LES PATIENTS ASTHMATIQUES PRENANT FORADIL :

L'emploi de FORADIL accroît de risque de mortalité liée à l'asthme. Il pourrait augmenter le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Par conséquent,

- FORADIL doit être utilisé **seulement** en traitement **d'appoint** lorsque l'emploi d'un corticostéroïde par inhalation seul ne permet pas de bien maîtriser vos symptômes d'asthme;
- FORADIL doit être utilisé en association avec un corticostéroïde par inhalation;
- Votre médecin pourra réduire la dose de FORADIL (passant de 2 gélules à 1 gélule, deux fois par jour) ou interrompre l'utilisation du médicament s'il considère que votre asthme est bien maîtrisé;
- Il faut absolument s'assurer que les enfants de 6 à 18 ans utilisent FORADIL en association avec un corticostéroïde par inhalation. À défaut de pouvoir le garantir, il faut en informer le médecin traitant, car celui-ci pourrait devoir prescrire un produit combinant les deux médicaments.

Si vous avez des inquiétudes quant à l'utilisation de FORADIL, consultez votre médecin.

Pour quoi FORADIL est-il utilisé?

Asthme (patients de 6 ans et plus) :

FORADIL est utilisé seulement en traitement d'appoint à un corticostéroïde par inhalation (administré par voie nasale), lorsque ce médicament seul ne permet pas de maîtriser les symptômes de l'asthme.

FORADIL est un bêta₂-agoniste à action prolongée et **ne doit pas être utilisé pour soulager les crises soudaines d'essoufflement.**

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) :

FORADIL est utilisé dans la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème chez les adultes.

Comment FORADIL agit-il?

- **FORADIL** appartient à une classe de médicaments connue sous le nom de bronchodilatateurs à action prolongée.
- FORADIL facilite la respiration en ouvrant les voies aériennes dans les poumons et maintient celles-ci ouvertes et décontractées pendant environ 12 heures.
- FORADIL doit être utilisé en association avec un corticostéroïde par inhalation pour réduire l'inflammation pulmonaire causée par l'asthme.

Quels sont les ingrédients dans FORADIL?

Ingrédient médicamenteux : fumarate de formotérol.

Ingrédients non médicamenteux : gélatine, lactose monohydraté, gomme laque à 45 %, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool *n*-butylique, propylène glycol, eau purifiée, éthanol déshydraté, hydroxyde d'ammonium à 28 %.

FORADIL est disponible sous la forme posologique suivante :

FORADIL est présenté sous forme de gélule (capsule de gélatine) contenant une poudre sèche. L'inhalateur fourni vous permet d'INHALER la poudre dans vos poumons. FORADIL se vend en plaquettes alvéolées de 60 gélules. Chaque gélule de FORADIL contient 12 microgrammes de *fumarate de formotérol*.

Ne prenez pas FORADIL si :

- vous n'utilisez aucun corticostéroïde par inhalation pour traiter votre asthme. Le corticostéroïde par inhalation contribue à réduire l'inflammation dans les poumons, tandis que FORADIL permet d'ouvrir les voies aériennes. Vous devez toujours utiliser FORADIL avec un corticostéroïde par inhalation.
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous êtes allergique au fumarate de formotérol ou à n'importe lequel des ingrédients non médicamenteux de FORADIL;
- vous êtes allergique au lactose (sucre du lait).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FORADIL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- votre asthme s'aggrave considérablement;
- vous avez des problèmes de santé maintenant ou en avez eus dans le passé, surtout s'il s'agit d'une maladie du cœur, de diabète ou d'hyperthyroïdie (thyroïde hyperactive);
- vous présentez un anévrisme (portion d'une artère enflée comme une poche en raison d'un affaiblissement de la paroi de l'artère);

- vous avez un trouble cardiaque, comme des battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou une anomalie électrique appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- vous présentez une tension artérielle élevée (haute pression);
- vous souffrez de phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale pouvant affecter la tension artérielle);
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous avez des étourdissements quand vous prenez FORADIL.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FORADIL :

- bêta-agonistes à courte durée d'action;
- médicament servant à traiter la dépression ou l'humeur triste (inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques);
- antihistaminiques;
- diurétiques;
- bêtabloquants servant à traiter l'hypertension et certaines gouttes oculaires contre le glaucome;
- stéroïdes tels que les corticostéroïdes;
- médicaments contenant de la quinidine, du disopyramide, de la procainamide, de la phénothiazine ou des dérivés de la xanthine (théophylline ou aminophylline);
- antibiotiques de la classe des macrolides (p. ex., érythromycine, azithromycine et clarithromycine);
- anesthésiques pour inhalation, tels que des agents halohydrocarbonés (p. ex., l'halothane), employés durant une intervention chirurgicale. Si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie, informez votre médecin que vous prenez FORADIL.

Comment utiliser FORADIL avec l'inhalateur Aerolizer :

- Il est très important que vous suiviez à la lettre le mode d'emploi de FORADIL que votre médecin vous a expliqué.
- Inhalez le contenu des gélules à l'aide de l'inhalateur Aerolizer. N'avalez pas les gélules.
- Les enfants de 6 ans ou plus ne doivent prendre FORADIL que s'ils sont aptes à manipuler l'inhalateur correctement. Les enfants doivent toujours utiliser l'inhalateur avec l'aide d'un adulte.
- Si votre soulagement n'est pas aussi efficace ou durable que d'habitude, par exemple si vous remarquez une aggravation de la respiration sifflante, de la toux, de la gêne respiratoire ou de

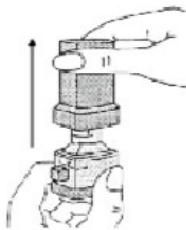
l'essoufflement, avisez votre médecin immédiatement. Des symptômes d'asthme grave plus fréquents peuvent survenir chez les enfants âgés de 6 à 12 ans. Surveillez attentivement l'utilisation faite par votre enfant de tout médicament lié à l'asthme de même que la façon dont il répond à FORADIL.

- Si vos symptômes vous réveillent la nuit, avisez votre médecin immédiatement. Il décidera peut-être de modifier votre traitement.
- Si vos symptômes persistent malgré la prise de tous vos médicaments prescrits et une heure de repos, vous avez peut-être besoin d'un traitement d'urgence.
- Vous ne devez pas utiliser FORADIL pour traiter des crises d'asthme soudaines. Vous devez également prendre un bronchodilatateur à courte durée d'action (le médicament qui soulage rapidement les symptômes [p. ex., le salbutamol]) lorsque vous avez une crise d'essoufflement ou une oppression thoracique, que vous toussiez ou que vous avez une respiration sifflante à cause de votre asthme.
- Si vous devez utiliser votre bronchodilatateur à courte durée d'action plus souvent ou si vous avez l'impression qu'il est moins efficace, avisez votre médecin immédiatement. Il décidera peut-être de modifier votre traitement.

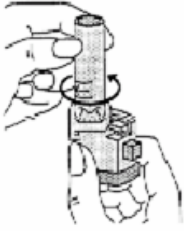
Vous devez continuer de prendre régulièrement les anti-inflammatoires (p. ex., stéroïdes pour inhalation) que votre médecin vous a prescrits. Vous ne devez pas changer ni cesser de prendre les médicaments destinés à maîtriser ou à traiter vos problèmes respiratoires, y compris votre corticostéroïde par inhalation. Votre médecin ajustera vos médicaments lorsque ce sera nécessaire. Les anti-inflammatoires et FORADIL sont conçus pour agir ensemble afin de vous procurer le meilleur traitement antiasthmatique possible. Même si vous vous sentez mieux, vous ne devez pas interrompre la prise de FORADIL ou de votre anti-inflammatoire, ni en réduire la dose. Chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, le traitement par une préparation associant un corticostéroïde par inhalation et un bronchodilatateur à action prolongée est recommandé, sauf dans les cas où il est nécessaire d'avoir recours à ces deux agents sous forme de préparations distinctes. FORADIL ne doit pas être utilisé en même temps qu'un autre produit contenant un bronchodilatateur à action prolongée seul (p. ex., Oxeze ou Serevent) ou jumelé à un stéroïde (p. ex., Symbicort, Advair).

Comment faut-il utiliser l'inhalateur et les gélules FORADIL?

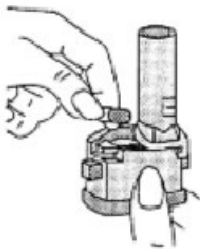
1. Retirez le capuchon.



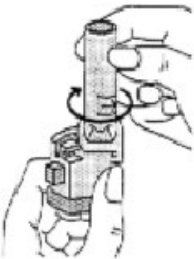
2. Pour ouvrir l'inhalateur, tenez le socle fermement et faites pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.



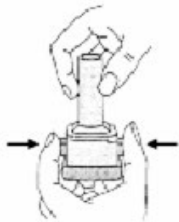
- Sortez la gélule de la plaquette alvéolée. Il est important que vous ne sortiez la gélule qu'au moment où vous êtes prêt à l'utiliser. Placez la gélule dans le compartiment à gélule situé dans le socle de l'inhalateur.



- Refermez l'embout buccal.



- En maintenant l'inhalateur en position verticale, appuyez fermement sur les deux boutons-poussoirs bleus **une seule fois** pour percer la gélule. Relâchez les boutons-poussoirs. Bien que la gélule soit maintenant percée, la poudre ne sera pas libérée tant que vous ne l'aurez pas inhalée.



Veillez prendre note qu'il est possible à cette étape que la gélule se fragmente et que de petits fragments de gélatine entrent en contact avec votre bouche et votre gorge. Cette gélatine est comestible et n'est donc pas nocive. En prenant les mesures suivantes, vous réduirez au minimum le risque de fragmentation de la gélule :

- *percez la gélule une seule fois;*
- *conservez les gélules à la température ambiante, dans un endroit sec;*
- *conservez les gélules dans la plaquette alvéolée jusqu'à ce que vous soyez prêt à les utiliser.*

6. Expirez à fond.



7. Placez l'embout buccal dans la bouche et inclinez légèrement la tête vers l'arrière. Serrez les lèvres autour de l'embout buccal et inspirez de façon régulière aussi profondément que possible. Au moment de l'inspiration, le médicament sera inhalé dans vos poumons.



*Vous devriez entendre un ronronnement au moment où vous inspirez parce que l'inhalation fait tourner la gélule dans l'inhalateur. **Veillez prendre note** que si vous n'entendez pas ce ronronnement, il se peut que la gélule soit coincée dans le compartiment à gélule. Si tel est le cas, ouvrez l'inhalateur délicatement et dégager la gélule avec vos doigts. Vous ne pouvez pas dégager la gélule en appuyant à répétition sur les boutons-poussoirs.*

8. Si vous avez entendu le ronronnement, retirez l'inhalateur de la bouche **en retenant votre respiration** aussi longtemps que possible sans être incommodé, puis expirez.
9. Après utilisation, ouvrez l'inhalateur et assurez-vous que la gélule est vide. S'il reste de la poudre, refermez l'inhalateur et répétez les étapes 6, 7 et 8. Retirez la gélule vide. Fermez l'embout buccal. Remettez le capuchon.

Comment nettoyer l'inhalateur :

Afin d'enlever tout résidu de poudre, nettoyez l'embout buccal et le compartiment à gélule avec un linge **sec** ou à l'aide d'une petite brosse propre à poils doux.

Dose habituelle :**ASTHME :**

FORADIL vous sera toujours prescrit – à vous ou votre enfant – en tant qu’ajout à un corticostéroïde par inhalation.

Adultes : La dose habituelle de FORADIL pour les adultes est de 1 ou 2 gélules deux fois par jour, matin et soir.

Ne prenez pas plus de 2 gélules deux fois par jour.

Votre médecin pourra réduire la dose de FORADIL (passant de 2 gélules à 1 gélule, deux fois par jour) ou interrompre l’utilisation du médicament s’il considère que votre asthme est bien maîtrisé.

Enfants : La dose recommandée chez l’**enfant** d’au moins 6 ans est de 1 gélule 2 fois par jour. Comme la gravité de l’asthme varie selon l’âge, un médecin doit réexaminer votre enfant périodiquement.

Votre enfant ne devrait pas prendre plus de 1 gélule 2 fois par jour.

Il faut absolument s’assurer que les enfants de 6 à 18 ans utilisent FORADIL en association avec un corticostéroïde par inhalation. À défaut de pouvoir le garantir, il faut en informer le médecin traitant, car celui-ci pourrait devoir prescrire un produit combinant les deux médicaments.

MPOC : La dose habituelle pour les adultes (y compris les personnes âgées) est de 1 ou 2 gélules deux fois par jour, matin et soir. Ne prenez pas plus de 2 gélules 2 fois par jour.

Vous ne devez pas prendre FORADIL plus de deux fois par jour.

Surdosage :

Si vous présentez l’un ou l’autre des symptômes suivants, consultez un médecin sans tarder; il se peut que l’on vous ait prescrit une dose trop forte de FORADIL : nausées ou vomissements, tremblements, maux de tête, étourdissements (symptômes possibles de tension artérielle élevée), rythme cardiaque rapide ou irrégulier, somnolence.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FORADIL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l’absence de symptômes.

Dose oubliée :

Vous ne devez pas prendre FORADIL plus de deux fois par jour. Si vous avez oublié de prendre votre médicament, prenez-le dès que possible. S’il est presque l’heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et continuez de prendre votre médicament selon votre horaire habituel. Ne doublez jamais la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FORADIL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FORADIL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- tremblements;
- maux de tête;
- sécheresse de la bouche ou irritation de la bouche ou de la gorge;
- crampes et douleurs musculaires;
- agitation, nervosité ou fatigue;
- troubles du sommeil.

Vous devez prendre note des effets secondaires que vous présentez. S'ils persistent, informez-en votre médecin lors de votre prochain rendez-vous.

Le traitement par FORADIL pourrait produire des anomalies dans les résultats de certaines épreuves sanguines. Votre médecin saura choisir le moment opportun pour les analyses sanguines, et veillera à l'interprétation des résultats.

Si vous ressentez un essoufflement ou présentez une respiration sifflante durant votre traitement par FORADIL, continuez de le prendre, mais consultez votre médecin aussitôt que possible, car vous pourriez devoir prendre un autre médicament. Si l'essoufflement et la respiration sifflante surviennent tout de suite après la prise d'une dose, cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| PEU COURANT | | | |
| Bronchospasme et respiration sifflante ou toux et difficulté à respirer immédiatement après la prise de la dose | | | X |
| Graves crises d'asthme : aggravation marquée des symptômes (essoufflement, toux, respiration sifflante ou oppression thoracique) pouvant entraîner l'hospitalisation | | | X |
| RARE | | | |
| Baisse du taux de potassium sanguin : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaise général | | X | |

| TRÈS RARE | | | |
|--|--|----------|----------|
| Battements cardiaques rapides et irréguliers | | | X |
| Angine de poitrine : serrement douloureux dans la poitrine | | | X |
| Réaction allergique : évanouissement en raison d'une baisse de la tension artérielle, éruption cutanée, démangeaisons ou enflure du visage, de la bouche ou de la gorge | | | X |
| Tension artérielle élevée : maux de tête et étourdissements | | | X |
| Élévation de la glycémie (taux de sucre sanguin) : mictions (évacuation d'urine) fréquentes, soif et faim | | X | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez ce médicament à la température ambiante, dans un endroit sec. Ne le gardez pas dans la voiture ni la salle de bains.

Retirez les gélules de la plaquette alvéolée juste avant l'emploi. Gardez ce médicament hors de la portée des enfants, car il peut être nocif. Ne prenez pas FORADIL après la date de péremption indiquée sur la boîte.

Pour en savoir davantage au sujet de FORADIL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.novartis.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 16 juillet 2021

FORADIL et Aerolizer sont des marques déposées.