

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Foradil 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : (\pm)-2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl] amino] éthyl] formanilide fumarate dihydraté (= fumarate de formotérol).

Une gélule contient 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (nom non commercial international : formotérol).

Excipient à effet notoire : lactose. Une gélule contient 25 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prophylaxie et traitement de la bronchoconstriction chez les patients asthmatiques, en complément d'un traitement par corticostéroïdes inhalés (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Prophylaxie du bronchospasme induit par l'inhalation d'un allergène, l'air froid ou l'effort physique.
- Prophylaxie et traitement de la bronchoconstriction en cas de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), parmi lesquelles bronchite chronique et emphysème.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour inhalation du contenu des gélules chez les adultes et les enfants à partir de 5 ans.

Foradil poudre pour inhalation en gélules ne peut être utilisé qu'avec l'appareil Aerolizer fourni.

Ne pas inhaler plus de deux gélules consécutivement ; pour les enfants, il faut se limiter à une gélule par inhalation.

La dose efficace la plus faible de bêta2-agoniste à longue durée d'action (LABA) doit être utilisée.

Adultes

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Pour le traitement d'entretien : 1-2 gélules pour inhalation (équivalent à 12-24 microgrammes de formotérol) deux fois par jour.

Asthme

Pour le traitement d'entretien : 1-2 gélules pour inhalation (équivalent à 12-24 microgrammes de formotérol) deux fois par jour. Foradil ne doit être prescrit qu'en complément d'un traitement par corticostéroïdes inhalés.

La dose d'entretien maximale recommandée est de 48 microgrammes par jour.

Si nécessaire, on peut administrer – en plus du traitement d'entretien – une à deux gélules pour inhalation supplémentaires par jour pour soulager les symptômes, en tenant compte du fait qu'il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée par jour, soit 48 microgrammes. Cependant, si le recours à cette dose supplémentaire est plus qu'occasionnel (c.-à-d. plus de deux jours par semaine), le traitement doit être réévalué, étant donné que cela peut indiquer une aggravation de la maladie sous-jacente. Foradil ne peut être utilisé pour soulager les symptômes aigus d'une crise d'asthme. En cas de crise aiguë, il faut utiliser un bêta2-agoniste à courte durée d'action (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Prophylaxie des bronchospasmes liés à l'effort ou avant l'exposition à un allergène connu, inévitable :

Une gélule pour inhalation (12 microgrammes) 15 minutes avant l'exposition ou l'effort. Chez les patients ayant un antécédent de bronchospasmes sévères, deux gélules pour inhalation (24 microgrammes) peuvent être nécessaires en prophylaxie.

Chez les patients souffrant d'asthme persistant, l'utilisation de Foradil peut être cliniquement indiquée pour la prévention des bronchospasmes liés à l'effort ou avant l'exposition à un allergène connu inévitable, mais le traitement de l'asthme doit également comprendre un corticostéroïde inhalé.

Patients pédiatriques âgés de 5 ans ou plus

Comme on ne dispose actuellement pas de données suffisantes, Foradil n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 5 ans.

Asthme

Pour le traitement d'entretien : 1 gélule pour inhalation (12 microgrammes), deux fois par jour. Foradil ne doit être prescrit qu'en complément d'un traitement par corticostéroïdes inhalés.

Chez les enfants de 5 à 12 ans, une association thérapeutique combinant un corticostéroïde inhalé et un bêta2-agoniste à longue durée d'action est recommandée, excepté dans les cas où

un corticostéroïde inhalé et un bêta2-agoniste à longue durée d'action séparés sont nécessaires (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 4.8 Effets indésirables).

La dose d'entretien maximale recommandée est de 24 microgrammes par jour.

Foradil ne peut être utilisé pour soulager les symptômes aigus d'une crise d'asthme. En cas de crise aiguë, il faut utiliser un bêta2-agoniste à courte durée d'action (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Prophylaxie des bronchospasmes liés à l'effort ou avant l'exposition à un allergène connu, inévitable :

Une gélule pour inhalation environ 15 minutes avant l'exposition ou l'effort.

Foradil n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 5 ans.

Chez les patients souffrant d'asthme persistant, l'utilisation de Foradil peut être cliniquement indiquée pour la prévention des bronchospasmes liés à l'effort ou avant l'exposition à un allergène connu inévitable, mais le traitement de l'asthme doit également comprendre un corticostéroïde inhalé.

Adultes et enfants âgés de 5 ans ou plus

Étant donné que l'effet bronchodilatateur de Foradil est toujours significatif 12 heures après l'inhalation, un traitement d'entretien biquotidien contrôle dans la plupart des cas la bronchoconstriction associée aux affections chroniques, tant pendant la journée que pendant la nuit.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Foradil n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Foradil n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Sujets âgés (plus de 65 ans)

Aucune information ne suggère que la posologie doit être différente chez les sujets âgés par rapport aux autres adultes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou au lactose (qui contient une petite quantité de protéines du lait) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le formotérol, le principe actif de Foradil, appartient à la classe des agonistes bêta2-adrénergiques à longue durée d'action. Dans une étude conduite avec le salmétérol, un autre

bêta2-agoniste à longue durée d'action, on a constaté un pourcentage de décès liés à l'asthme plus élevé chez les patients traités par salmétérol (13/13176) par rapport au groupe placebo (3/13179).

On n'a pas mené d'études adéquates permettant de déterminer si le pourcentage de décès liés à l'asthme est accru avec Foradil.

Bien que Foradil puisse être introduit comme traitement additionnel lorsque des corticostéroïdes inhalés ne procurent pas un contrôle adéquat des symptômes asthmatiques, les patients ne devraient pas être placés sous Foradil pendant une exacerbation aiguë sévère de l'asthme ou s'ils présentent une aggravation ou une détérioration aiguë significative de leur asthme.

Des effets indésirables liés à l'asthme et des exacerbations graves peuvent se produire pendant un traitement par Foradil. Il faut demander aux patients de continuer le traitement, et de solliciter un avis médical si les symptômes asthmatiques ne sont pas sous contrôle ou s'aggravent après l'instauration de Foradil.

Dès que les symptômes d'asthme sont contrôlés, il faut envisager une diminution progressive de la dose de LABA. Il est important d'examiner régulièrement les patients lors de la réduction du traitement.

Foradil ne doit pas être utilisé (et est insuffisant) comme premier traitement de l'asthme.

Dose recommandée

La dose de Foradil doit être personnalisée en fonction des besoins du patient et elle doit correspondre à la dose la plus faible possible permettant de répondre à l'objectif thérapeutique. La dose ne peut dépasser la dose maximale recommandée (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Traitement anti-inflammatoire

Dans le cadre du traitement des patients asthmatiques, n'utiliser Foradil, un bêta2-agoniste à longue durée d'action, qu'en traitement complémentaire chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés sous corticostéroïdes inhalés seuls et chez qui la sévérité de la maladie nécessite clairement l'instauration d'un traitement associant un corticostéroïde inhalé et un bêta2-agoniste à longue durée d'action.

Chez les enfants de 5 à 12 ans, une association thérapeutique combinant un corticostéroïde inhalé et un bêta2-agoniste à longue durée d'action est recommandée, excepté dans les cas où un corticostéroïde inhalé et un bêta2-agoniste à longue durée d'action séparés sont nécessaires (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 4.8 Effets indésirables).

Foradil ne peut être utilisé en même temps qu'un autre bêta2-agoniste à longue durée d'action.

Lors de la prescription de Foradil, il faut également évaluer le traitement anti-inflammatoire administré. Les patients doivent être informés du fait qu'après l'instauration d'un traitement par Foradil, ils doivent également poursuivre leur traitement anti-inflammatoire, sans le modifier, y compris en cas d'amélioration des symptômes.

Si les symptômes d'asthme sont contrôlés, il faut envisager une diminution graduelle de la dose de Foradil. Si le traitement est diminué, il est important que le patient soit suivi régulièrement. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible de Foradil.

Exacerbations d'asthme

Les études cliniques conduites avec Foradil suggèrent une incidence plus élevée d'exacerbations sévères de l'asthme chez les patients sous Foradil par rapport aux patients sous placebo, surtout chez les patients âgés de 5 à 12 ans (Voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Si les symptômes persistent ou s'il faut augmenter le nombre de doses de Foradil nécessaires pour contrôler les symptômes, cela indique généralement une aggravation de l'affection sous-jacente et le traitement de l'asthme doit être réévalué par le médecin.

Foradil ne peut pas être instauré, et la dose ne peut pas être augmentée pendant une crise d'asthme.

Foradil ne peut pas être utilisé pour soulager les symptômes aigus de l'asthme. En cas de crise aiguë, il faut utiliser un bêta2-agoniste à courte durée d'action. Les patients doivent être informés du fait qu'ils doivent immédiatement solliciter l'avis d'un médecin si leur asthme s'aggrave brusquement.

Le fait d'avoir souvent besoin, plusieurs fois par semaine, de médicaments (c.-à-d. un traitement prophylactique, par ex., des corticostéroïdes et des agonistes bêta2 à longue durée d'action) pour la prévention de la bronchoconstriction liée à l'effort, malgré un traitement d'entretien adéquat, peut être un signe de contrôle suboptimal de l'asthme et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme et une évaluation de la compliance.

Pathologies associées

Une attention et une surveillance particulières, notamment en matière d'ajustement posologique, sont nécessaires chez les patients traités par Foradil, chez qui les affections suivantes peuvent survenir :

cardiopathie ischémique, arythmies cardiaques, surtout un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, tachyarythmie, insuffisance cardiaque sévère, décompensation cardiaque sévère, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension sévère, anévrisme, phéochromocytome, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, thyrotoxicose, allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ($QTc > 0,44$ sec. ; voir aussi « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

En raison de l'effet hyperglycémiant des bêta2-agonistes, incluant Foradil, des contrôles supplémentaires de la glycémie sont nécessaires chez les diabétiques.

Hypokaliémie

Un traitement par bêta2-agonistes, parmi lesquels Foradil, peut entraîner une hypokaliémie potentiellement sévère. L'hypokaliémie peut augmenter la sensibilité aux arythmies cardiaques.

Une prudence particulière est recommandée en cas d'asthme sévère, étant donné que cet effet peut être renforcé par l'hypoxie et un traitement concomitant (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Dans ces circonstances, le suivi de la kaliémie est recommandé.

Bronchospasme paradoxal

Comme c'est le cas avec d'autres traitements inhalés, il faut tenir compte de la possibilité de

bronchospasmes paradoxaux. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté et il faut instaurer un traitement alternatif.

Il faut avertir le patient qu'il doit immédiatement consulter son médecin en cas de dyspnée aiguë ou de problèmes respiratoires rapidement croissants.

Il est important d'avertir le patient qu'il ne peut pas augmenter la posologie de sa propre initiative.

Mode d'administration incorrect

Il a été rapporté que certains patients avaient par erreur avalé les gélules de Foradil au lieu de les placer dans l'appareil d'inhalation Aerolizer. Dans la plupart des cas, ces ingestions n'ont pas été associées à des effets indésirables. Les prestataires de soins doivent montrer au patient comment utiliser correctement l'Aerolizer. Si un patient à qui Foradil a été prescrit ne montre aucun signe d'amélioration au niveau respiratoire, le prestataire de soins doit demander au patient comment il utilise l'Aerolizer.

Excipients

Ce médicament contient du lactose (moins de 500 microgrammes par dose délivrée). Cette quantité n'induit normalement pas de problèmes chez les sujets présentant une intolérance au lactose. Les patients souffrant d'affections héréditaires rares telles qu'intolérance au galactose, déficience en Lapp lactase ou malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas utiliser ce médicament.

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

Les 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 un risque accru d'arythmies ventriculaires (voir rubrique 4.3).

L'administration simultanée d'autres sympathicomimétiques peut renforcer les effets indésirables de Foradil.

L'administration de Foradil à des patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des antidépresseurs tricycliques doit se faire avec prudence, étant donné que ces produits peuvent renforcer l'action des stimulants bêta2-adrénergiques sur le système cardiovasculaire.

Un traitement concomitant par des dérivés de xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques peut renforcer un effet hypokaliémiant potentiel des bêta2-agonistes (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'hypokaliémie peut augmenter la sensibilité aux arythmies cardiaques chez les patients traités par glycosides digitaliques.

Il existe un risque accru d'arythmies chez les patients recevant simultanément des anesthésiques contenant des hydrocarbures halogénés.

Les effets bronchodilatateurs du formotérol peuvent être renforcés par les anticholinergiques.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou augmenter l'effet de Foradil. Dès lors, Foradil ne peut être administré en même temps que des antagonistes bêta-adrénergiques (y compris les gouttes oculaires), sauf en cas de raisons impératives.

Étant donné que le formotérol est administré par inhalation et que les concentrations plasmatiques sont très faibles aux doses thérapeutiques, on n'a pas conduit d'études portant sur l'influence des aliments et des boissons.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Foradil sur la fertilité humaine. Aucune baisse de la fertilité n'a été observée lors de études portant sur des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

Grossesse

La sécurité de Foradil pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas encore été établie. Dans les expériences animales, le formotérol a provoqué des pertes d'implantation et a réduit la survie postnatale précoce et le poids de naissance. L'utilisation pendant la grossesse doit être évitée, sauf s'il n'existe pas d'alternative plus sûre. Comme les autres bêta-agonistes, le formotérol peut ralentir le travail suite à un effet relaxant sur la musculature lisse de l'utérus.

Allaitement

On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel humain. Le principe actif a été retrouvé dans le lait maternel de rates allaitantes. Les mères traitées par Foradil ne peuvent pas allaiter. L'administration de formotérol aux mères qui allaitent ne peut être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout inconvénient pour l'enfant.

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

Les patients souffrant de vertiges ou d'autres effets indésirables similaires ne peuvent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence décroissante, selon le schéma suivant : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Très rare :	Réactions d'hypersensibilité (parmi lesquelles hypotension sévère, urticaire, bronchospasmes, œdème angioneurotique, prurit, éruption cutanée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée :	Hypokaliémie**, hyperglycémie**
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Agitation, anxiété, nervosité, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées, tremblements
Peu fréquent :	Vertiges
Très rare :	Dysgueusie
Affections cardiaques	

Fréquent :	Palpitations
Peu fréquent :	Tachycardie
Très rare :	Œdème périphérique
Fréquence indéterminée :	Angine de poitrine**, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme**, arythmies cardiaques, par exemple : fibrillation auriculaire**, extrasystoles ventriculaires**, tachyarythmie**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare :	Bronchospasme, notamment bronchospasme paradoxal, irritation de la gorge, crises d'asthme aiguës*
Fréquence indéterminée :	Toux**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée :	Eruption cutanée**
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent :	Sécheresse buccale
Très rare :	Nausées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Spasmes musculaires, myalgie
Investigations	
Fréquence indéterminée :	Élévation de la pression artérielle (notamment hypertension)**

* Le pourcentage d'exacerbations sévères de l'asthme dans les études cliniques était supérieur pour les patients sous Foradil par rapport aux patients sous placebo et la plus grande différence numérique a été observée chez les enfants âgés de 5 à 12 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

** Ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients traités au Foradil pendant l'expérience post-commercialisation. La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles, c'est pourquoi ils sont classés comme étant de « fréquence indéterminée ».

Comme c'est le cas avec toutes les thérapies inhalées, il peut se produire des bronchospasmes paradoxaux dans de très rares cas (voir rubrique 4.4). Un traitement par agonistes bêta2 peut donner lieu à une augmentation des taux d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques. L'excipient lactose contient de petites quantités de protéines du lait. Cela peut provoquer des réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 Bruxelles

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage de Foradil entraînera vraisemblablement les effets typiques des bêta2-agonistes: nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, allongement de l'intervalle QTc, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, hypertension.

Traitement

Un traitement symptomatique et de soutien est indiqué. Les patients victimes d'un surdosage sévère doivent être hospitalisés.

L'utilisation de bêtabloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais uniquement avec la plus grande prudence, étant donné que l'utilisation de bêta-bloquants peut déclencher un bronchospasme. Le potassium sérique doit être contrôlé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste bêta2-adrénergique sélectif, code ATC : R03AC13

Le formotérol est un β_2 -stimulant sélectif puissant. Il exerce un effet bronchodilatateur chez les patients présentant une obstruction réversible des voies aériennes. Son action est rapide (en l'espace de 1 à 3 minutes) et reste significative 12 heures après l'inhalation. Aux doses thérapeutiques, les effets cardiovasculaires sont minimes et sporadiques.

Le formotérol inhibe la libération de l'histamine et des leucotriènes à partir des poumons humains passivement sensibilisés. Des expérimentations animales ont mis en évidence certaines propriétés anti-inflammatoires telles que l'inhibition de l'œdème et de l'accumulation des cellules inflammatoires.

Des études in vitro menées sur des trachées de cobayes ont montré que le formotérol racémique et ses énantiomères (R,R) et (S,S) sont des agonistes hautement sélectifs des récepteurs bêta2-adrénergiques. L'énantiomère (S,S) était 800 à 1000 fois moins puissant que l'énantiomère (R,R) et il n'avait aucune influence sur l'activité de l'énantiomère (R,R) sur les muscles lisses de la trachée. On n'a pas noté de base pharmacologique justifiant l'utilisation préférentielle d'un des deux énantiomères par rapport au mélange racémique.

Les études effectuées chez l'homme ont démontré l'efficacité de Foradil dans le cadre de la prévention des bronchospasmes induits par les allergènes inhalés, l'effort, l'air froid, l'histamine ou la méthacholine.

On a démontré de manière objective que le formotérol, administré aux doses de 12 microgrammes deux fois par jour et 24 microgrammes deux fois par jour au moyen de l'inhalateur Aerolizer™, provoque rapidement une bronchodilatation chez les patients atteints de BPCO stable. Cette bronchodilatation se maintient pendant au moins 12 heures et reste présente après 3 et 12 mois de traitement chez des patients atteints de BPCO sévère à moyennement sévère.

Exacerbations sévères de l'asthme

Les études cliniques contrôlées par placebo, impliquant un traitement d'au moins 4 semaines par Foradil, ont suggéré une incidence plus élevée d'exacerbations sévères de l'asthme chez les patients sous Foradil par rapport à ceux traités par placebo, surtout chez les patients âgés de 5 à 12 ans.

	Placebo	Foradil 12 microgrammes 2x/jour	Foradil 24 microgrammes 2x/jour	Salbutamol
Études cliniques contrôlées par placebo impliquant un traitement d'au moins 4 semaines.	0,3%	0,9% (Foradil 10-12 microgrammes 2x/jour)	1,9%	
Données combinées de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, en groupes parallèles d'une durée de 12 semaines. Âge > 12 ans n=1095	0,7% (2/277)	0,4% (1/275)	3,3% (9/271)	0,7% (2/272)
Étude multi-centrique, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée par placebo d'une durée de 16 semaines. Âge ≥ 12 ans n=2085	0,2% (1/154)	0,6% (3/527) 0,2% (1/517) Groupe thérapeutique ouvert – 12 microgrammes 2x/jour plus jusqu'à deux doses supplémentaires par jour	0,4% (2/527)	
Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle d'une durée de 52 semaines. Âge 5-12 ans n=518	0,0% (0/176)	4,7% (8/171)	6,4% (11/171)	

Expérience chez des enfants asthmatiques (âgés de 5 à 12 ans)

La sécurité du Foradil 12 microgrammes deux fois par jour par rapport au Foradil 24 microgrammes deux fois par jour et au placebo a été étudiée lors d'une vaste étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, chez 518 enfants asthmatiques (âgés de 5 à 12 ans) ayant besoin quotidiennement de bronchodilatateurs et d'un traitement anti-inflammatoire. Davantage d'enfants traités par Foradil 24 microgrammes deux

fois par jour (11/171, 6,4%) ou Foradil 12 microgrammes deux fois par jour (8/171, 4,7%) ont présenté des exacerbations sévères de l'asthme par rapport à ceux qui avaient été traités par un placebo (0/176, 0,0%).

Expérience chez des adolescents et des adultes asthmatiques

Lors de deux études pivots contrôlées d'une durée de 12 semaines menées avant l'enregistrement aux États-Unis et incluant 1095 patients âgés d'au moins 12 ans, des exacerbations sévères de l'asthme (aggravation aiguë de l'asthme entraînant une hospitalisation) ont été observées plus fréquemment avec Foradil 24 microgrammes deux fois par jour (9/271 ; 3,3%) qu'avec Foradil 12 microgrammes deux fois par jour (1/275 ; 0,4%), un placebo (2/277 ; 0,7%) ou l'albutérol (2/272 ; 0,7%).

Dans une étude ultérieure visant à étudier ces observations plus en détail, 2085 patients ont été inclus afin de comparer les effets indésirables liés à l'asthme entre les groupes recevant la dose plus élevée et plus faible. Les résultats de cette étude menée sur une période de 16 semaines n'ont établi aucune relation claire avec la dose de Foradil. Dans cette étude, le pourcentage de patients présentant des exacerbations sévères de l'asthme était légèrement supérieur avec Foradil qu'avec le placebo (pour les trois groupes thérapeutiques en double aveugle : Foradil 24 microgrammes deux fois par jour (2/527 ; 0,4%), Foradil 12 microgrammes deux fois par jour (3/527 ; 0,6%) et le placebo (1/514 ; 0,2%) et pour les groupes thérapeutiques ouverts : Foradil 12 microgrammes deux fois par jour, plus jusqu'à deux doses supplémentaires par jour (1/517 ; 0,2%)).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les informations pharmacocinétiques relatives au formotérol présent dans le plasma ont été obtenues chez des personnes en bonne santé, après inhalation de doses plus élevées que les quantités recommandées, et chez des patients souffrant de BPCO, après inhalation des doses thérapeutiques. L'excrétion urinaire de formotérol inchangé a été utilisée comme mesure indirecte de l'exposition systémique. Le taux d'excrétion urinaire est corrélé aux données de biodisponibilité du médicament dans le plasma et les demi-vies d'élimination calculées pour l'urine et le plasma sont similaires.

Absorption

Chez des volontaires en bonne santé, ayant reçu une dose unique de 120 microgrammes de fumarate de formotérol, le formotérol était rapidement absorbé dans le plasma et il atteignait une concentration maximale de 266 pmol/l dans les 5 minutes suivant l'inhalation. Chez les patients souffrant de BPCO, traités pendant 12 semaines avec 12 ou 24 microgrammes de fumarate de formotérol deux fois par jour, la concentration plasmatique du formotérol variait entre 11,5 et 25,7 pmol/l et entre 23,3 et 50,3 pmol/l respectivement, et ce 10 minutes, 2 heures et 6 heures après l'inhalation.

Une analyse du taux d'excrétion urinaire confirme que le formotérol inhalé est rapidement absorbé. Le taux maximal d'excrétion après l'administration de 12 - 96 microgrammes est atteint 1 à 2 heures après l'inhalation.

Des études dans lesquelles on a examiné l'excrétion urinaire cumulative du formotérol et/ou de ses énantiomères (R,R) et (S,S) ont démontré que la quantité de formotérol disponible dans la circulation augmente proportionnellement à la dose inhalée (12 - 96 microgrammes).

Après inhalation de 12 microgrammes ou 24 microgrammes de fumarate de formotérol deux fois par jour pendant 12 semaines, l'excrétion urinaire du formotérol inchangé a augmenté de 63 % à 73 % (dernière dose vs première dose) chez les patients asthmatiques et de 19 % à 38 % chez les patients souffrant de BPCO. Ceci suppose qu'il se produit une accumulation limitée du formotérol dans le plasma, aux doses multiples.

On n'a pas noté d'accumulation relative d'un énantiomère par rapport à l'autre après des doses répétées.

Comme on l'a rapporté pour d'autres médicaments inhalés, la majeure partie du formotérol administré via un inhalateur est vraisemblablement avalée et ensuite absorbée via le tractus gastro-intestinal.

Lorsqu'on a administré 80 microgrammes de ³H-fumarate de formotérol à deux volontaires en bonne santé, l'absorption du médicament atteignait au moins 65 %.

Distribution

La liaison du formotérol aux protéines plasmatiques atteint 61 – 64 %, et la liaison à la sérumalbumine humaine atteint 34 %.

On ne note pas de saturation des sites de liaison au sein de l'intervalle de concentrations atteint avec les doses thérapeutiques.

Biotransformation

Le formotérol est principalement éliminé par métabolisation, une glucuroconjugaison directe étant la principale voie de biotransformation. Une autre voie est l'O-déméthylation, suivie d'une glucuroconjugaison. Des voies moins importantes sont la sulfoconjugaison du formotérol et la déformylation, suivie d'une sulfoconjugaison. De multiples isoenzymes catalysent la glucuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15) et l'O-déméthylation (CYP2D6, 2C19, 2C9 et 2A6) du formotérol, ce qui indique un faible potentiel d'interactions médicamenteuses dues à l'inhibition d'une isoenzyme spécifique impliquée dans le métabolisme du formotérol. Le formotérol n'inhibait pas d'isoenzymes du cytochrome P450, aux concentrations significatives d'un point de vue thérapeutique.

Elimination

Chez des volontaires en bonne santé, on a retrouvé environ 6 – 8 % d'une dose unique de fumarate de formotérol inhalé (12 - 120 microgrammes) dans l'urine sous forme de fumarate de formotérol inchangé. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentaient respectivement 40 % et 60 % du formotérol inchangé retrouvé dans l'urine, après des doses uniques (12 - 120 microgrammes) chez des volontaires en bonne santé et après des doses uniques et répétées chez des patients asthmatiques. Chez les patients asthmatiques et les patients souffrant de BPCO, traités pendant 12 semaines par 12 ou 24 microgrammes de fumarate de formotérol deux fois par jour, on a retrouvé respectivement environ 10 % de la dose ou 7 % de la dose dans l'urine, sous forme de formotérol inchangé.

Le médicament et ses métabolites sont totalement éliminés de l'organisme. Près de 2/3 d'une dose orale apparaissent dans l'urine et 1/3 dans les fèces. La clairance rénale du formotérol au départ du sang était de 150 ml/min.

Après inhalation d'une dose unique de 120 microgrammes de fumarate de formotérol par des volontaires en bonne santé, la demi-vie d'élimination terminale du formotérol au départ du plasma a été calculée à 10 heures et la demi-vie d'élimination terminale des énantiomères

(R,R) et (S,S), dérivée des taux d'excrétion urinaire, était respectivement de 13,9 et 12,3 heures.

Populations particulières

Sexe : Après correction pour le poids corporel, la pharmacocinétique du formotérol ne différait pas significativement entre les hommes et les femmes.

Sujets âgés et enfants : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les sujets âgés.

Dans une étude conduite chez des enfants asthmatiques âgés de 5 à 12 ans, recevant 12 ou 24 microgrammes de fumarate de formotérol deux fois par jour via inhalation orale pendant 12 semaines, l'excrétion urinaire de formotérol inchangé a augmenté de 18 et 84 % par rapport à la première dose. L'accumulation chez les enfants ne dépassait pas celle observée chez les adultes, chez qui l'augmentation variait entre 63 et 73 % (voir ci-dessus). On a retrouvé environ 6 % de la dose dans l'urine chez les enfants, sous forme de formotérol inchangé.

Troubles hépatiques/rénaux : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les personnes souffrant d'une affection hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagenicité

On a effectué des tests de mutagenicité avec une large gamme de critères d'évaluation expérimentaux. On n'a pas trouvé d'effets génotoxiques lors des tests effectués *in vitro* ou *in vivo*.

Cancérogenèse

Une étude d'une durée de deux ans, portant sur des rats et des souris, n'a pas montré de potentiel cancérigène.

Des souris mâles traitées avec des doses très élevées ont montré une incidence un peu plus élevée de tumeurs cellulaires surrenaliennes sous-capsulaires bénignes. Cette observation n'a pas été retrouvée lors d'une deuxième étude de *feeding* conduite sur des souris, durant 24 mois. Dans cette étude, les modifications pathologiques consistaient en une incidence accrue de tumeurs bénignes des muscles lisses du tractus génital féminin et des tumeurs hépatiques dans les deux sexes, aux doses élevées. Les tumeurs des muscles lisses sont des effets connus des β -agonistes aux doses élevées.

Deux études portant sur des rats, impliquant différents schémas posologiques, ont montré une augmentation du nombre de léiomyomes mésovariens. Ces néoplasmes bénins sont typiquement associés au traitement prolongé des rats par des doses élevées de médicaments β 2-adrénergiques. On a également constaté des incidences accrues de kystes ovariens et de tumeurs bénignes des cellules de la granulosa/thèque. On sait que les β -agonistes ont des effets sur l'ovaire chez les rates, qui sont très vraisemblablement spécifiques des rongeurs. L'incidence d'autres types de tumeurs observées lors de la première étude à des doses plus élevées était comprise dans les incidences de la population témoin historique, et ces tumeurs n'ont pas été observées lors d'expériences avec des doses moindres.

D'un point de vue statistique, aucune incidence tumorale n'était significativement élevée avec

la dose la plus faible lors de la deuxième étude chez des rats, soit une dose entraînant une exposition systémique 10 fois plus élevée que celle escomptée avec la dose maximale de formotérol.

Sur la base de ces données et de l'absence de potentiel mutagène, on peut conclure que l'utilisation de formotérol aux doses thérapeutiques n'implique pas de risque cancérigène.

Toxicité reproductive

Les tests effectués sur des animaux n'ont pas montré d'effets tératogènes ; après une administration orale, le formotérol était excrété dans le lait des rates allaitantes.

Les effets du formotérol sur la fertilité et les performances de reproduction générales ont été étudiés chez des rats mâles et femelles ayant atteint la maturité sexuelle. Aucune baisse de la fertilité et aucun effet sur le fœtus n'ont été observés pour des doses orales jusqu'à 60 mg/kg (environ 12000 fois la dose d'inhalation maximale recommandée par jour chez l'être humain en mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose 150 mesh tamisé ; gélatine.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 15°C à 25°C.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque emballage contient un appareil d'inhalation (l'Aerolizer) et 30 ou 60 gélules sous plaquettes thermoformées Alu/Alu.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour garantir le succès thérapeutique du médicament, le patient doit être informé par un médecin ou un autre professionnel de la santé au sujet de :

- L'utilisation correcte de l'inhalateur.
- La gélule ne peut être administrée qu'en combinaison avec l'inhalateur.
- Les gélules sont uniquement destinées à l'inhalation et ne peuvent être avalées.

Pour les instructions détaillées relatives à l'utilisation de l'Aerolizer, consultez la notice destinée au public.

Il est important que le patient comprenne que la gélule de gélatine peut se fragmenter et que de petits fragments de gélatine peuvent se retrouver dans la bouche ou la gorge après l'inhalation. Ce phénomène peut être limité si l'on ne perce pas la gélule plus d'une fois.

Quoi qu'il en soit, la gélule est constituée de gélatine comestible, qui n'est pas nocive.

Les gélules ne peuvent être sorties de la plaquette thermoformée que *juste avant* l'utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE178087

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 octobre 1996

Date de dernier renouvellement : 17 octobre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A. Date de la dernière mise à jour du RCP :

B. Date de la dernière approbation du RCP : 01/2023