

# MONOGRAPHIE

**Fr** OXEZE® TURBUHALER®

(fumarate de formotérol dihydraté)

6 mcg/dose

et

12 mcg/dose

Poudre sèche pour inhalation orale

Bronchodilatateur

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de révision :  
23 avril 2018

Numéro de contrôle de la soumission : 213703

OXEZE® et TURBUHALER® sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

## TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	11
SURDOSAGE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION .....	15
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	16
TOXICOLOGIE .....	18
BIBLIOGRAPHIE .....	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....	33

**Pr** **OXEZE® TURBUHALER®**

fumarate de formotérol dihydraté

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS  
DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Inhalation orale	Turbuhaler/ 6 mcg/dose fumarate de formotérol dihydraté 12 mcg/dose fumarate de formotérol dihydraté	Lactose monohydraté (qui pourrait contenir des résidus de protéine du lait)

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Asthme**

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) est indiqué uniquement comme traitement d'appoint à un traitement par corticostéroïde en inhalation, agent de maîtrise de l'asthme à long terme, chez les patients de 6 ans et plus atteints d'une maladie pulmonaire obstructive réversible, y compris les patients présentant des symptômes d'asthme nocturne.

Il ne faut pas cesser la corticothérapie en raison de la prescription d'un traitement au formotérol.

Le formotérol est un bêta<sub>2</sub>-agoniste à longue durée d'action (BALA) et ne devrait pas être utilisé comme médicament de secours. Pour soulager les symptômes aigus d'asthme, il faut recourir à un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action.

Les BALA comme le formotérol, ingrédient actif d'OXEZE, peuvent faire hausser le risque de décès liés à l'asthme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'administration d'OXEZE pour le traitement de l'asthme sans prise concomitante d'un corticostéroïde en inhalation, agent de maîtrise de l'asthme à long terme, est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut limiter l'emploi d'OXEZE au traitement d'appoint chez les patients

asthmatiques qui prennent actuellement un corticostéroïde en inhalation mais dont l'asthme demeure mal maîtrisé.

Une fois la maîtrise de l'asthme obtenue et maintenue, il faut évaluer le patient à intervalles réguliers et envisager une réduction de la dose utilisée (jusqu'à cesser le recours à OXEZE), s'il est possible de le faire sans perdre la maîtrise de l'asthme, et poursuivre le traitement par un agent de maîtrise de l'asthme à long terme, comme un corticostéroïde en inhalation. Ne pas prescrire OXEZE à des patients dont l'asthme est bien maîtrisé avec une dose faible ou modérée de corticostéroïdes en inhalation.

**Enfants et adolescents :** Des données publiées provenant d'essais cliniques contrôlés portent à croire que les BALA peuvent faire hausser le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Chez les enfants et les adolescents atteints d'asthme qui ont besoin de l'ajout d'un BALA à une corticothérapie en inhalation, une association à dose fixe contenant un corticostéroïde en inhalation et un BALA devrait d'ordinaire être utilisée pour assurer l'observance des deux traitements. Dans les cas où il est indiqué sur le plan clinique d'utiliser un corticostéroïde en inhalation et un BALA pris individuellement, il faut prendre les mesures qui s'imposent pour assurer l'observance des deux composantes thérapeutiques. Si l'observance ne peut être assurée, il est recommandé de recourir à une association à dose fixe contenant un corticostéroïde en inhalation et un BALA.

### **Bronchoconstriction provoquée par l'effort**

OXEZE est aussi indiqué pour la prévention aiguë de la bronchoconstriction provoquée par l'effort chez les adultes et chez les enfants de 6 ans et plus s'il est administré à l'occasion, selon les besoins. Il peut être indiqué sur le plan clinique d'utiliser OXEZE en monothérapie pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort chez les patients qui ne sont pas atteints d'asthme persistant. Chez les patients atteints d'asthme persistant, il ne faut envisager le recours à OXEZE pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort que si le traitement de l'asthme inclut un agent de maîtrise de l'asthme à long terme, comme un corticostéroïde en inhalation (voir CONTRE-INDICATIONS).

## **CONTRE-INDICATIONS**

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue au formotérol ou au lactose inhalé. Comme toute autre amine sympathomimétique, on ne doit pas administrer OXEZE TURBUHALER aux personnes qui présentent des tachyarythmies.

En raison du risque potentiel de décès et d'hospitalisation, l'emploi d'OXEZE dans le traitement de l'asthme sans prise concomitante d'un corticostéroïde en inhalation, agent de maîtrise de l'asthme à long terme, est contre-indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE POUR LES PATIENTS ASTHMATIQUES

Décès liés à l'asthme : Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA) comme le formotérol, ingrédient actif d'OXEZE, peuvent augmenter le risque de décès liés à l'asthme. Des données ressorties d'une vaste étude contrôlée par placebo et menée aux États-Unis qui comparait l'innocuité du salmétérol, un BALA, à celle du placebo, ont montré une hausse des décès liés à l'asthme lorsque le salmétérol était ajouté au traitement antiasthmatique initial. Cette observation faite avec le salmétérol est considérée comme un effet associé à la classe des BALA. Les données publiées jusqu'à présent ne permettent pas de déterminer si l'usage concomitant de corticostéroïdes en inhalation et d'autres agents de maîtrise de l'asthme à long terme atténue le risque accru de décès liés à l'asthme associé aux BALA.

En raison de ce risque potentiel, l'emploi d'OXEZE pour le traitement de l'asthme sans l'usage concomitant d'un corticostéroïde en inhalation, agent de maîtrise de l'asthme à long terme, est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut limiter l'emploi d'OXEZE comme traitement d'appoint chez les patients asthmatiques qui prennent actuellement un corticostéroïde en inhalation mais dont l'asthme demeure mal maîtrisé. Une fois la maîtrise de l'asthme obtenue et maintenue, il faut évaluer le patient à intervalles réguliers et envisager une réduction de la dose utilisée (jusqu'à cesser le recours à OXEZE) s'il est possible de le faire sans perdre la maîtrise de l'asthme. Il faut poursuivre le traitement de maîtrise de l'asthme à long terme, par exemple avec un corticostéroïde en inhalation. Ne pas administrer OXEZE à des patients dont l'asthme est bien maîtrisé avec une dose faible ou modérée de corticostéroïdes en inhalation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### Enfants et adolescents

Des données publiées provenant d'essais cliniques contrôlés portent à croire que les BALA peuvent faire hausser le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Chez les enfants et les adolescents atteints d'asthme qui ont besoin de l'ajout d'un BALA à un traitement par corticostéroïde en inhalation, une association à dose fixe en inhalation contenant un corticostéroïde et un BALA devrait d'ordinaire être utilisée pour assurer l'observance des deux traitements. Dans les cas où il est indiqué sur le plan clinique d'utiliser un corticostéroïde en inhalation et un BALA pris individuellement, il faut prendre les mesures qui s'imposent pour assurer l'observance des deux composantes thérapeutiques. Si l'observance ne peut être assurée, il est recommandé de recourir à une association à dose fixe en inhalation contenant un corticostéroïde et un BALA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## Généralités

### Emploi d'agents anti-inflammatoires

**Les patients doivent suivre un traitement anti-inflammatoire optimal avec des corticostéroïdes avant de commencer un traitement d'entretien avec OXEZE TURBUHALER. Le formotérol ne remplace pas les corticostéroïdes en inhalation ou par voie orale; son emploi est complémentaire. Il ne faut pas cesser la corticothérapie quand on entreprend un traitement avec OXEZE TURBUHALER. Il faut avertir les patients de ne pas cesser de prendre les corticostéroïdes ni d'en réduire la dose sans d'abord consulter leur médecin (voir CONTRE-INDICATIONS).**

### OXEZE TURBUHALER et la prise en charge de l'asthme

On peut utiliser OXEZE TURBUHALER pour le traitement d'entretien régulier (deux fois par jour) de l'asthme. Les lignes directrices sur le traitement de l'asthme préconisent, en règle générale, une approche par étapes comportant la surveillance clinique de la réponse du patient et l'évaluation de la fonction pulmonaire. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible d'OXEZE TURBUHALER.

On doit aussi tenir compte des points suivants dans la prise en charge de l'asthme avec OXEZE TURBUHALER :

- L'usage d'OXEZE dans le traitement de l'asthme, sans emploi concomitant d'un agent de maîtrise de l'asthme à long terme, comme un corticostéroïde en inhalation, est contre-indiqué.
- Il faut fournir au patient les renseignements nécessaires sur l'emploi des bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action.
- L'usage croissant d'OXEZE TURBUHALER ou d'autres bronchodilatateurs à action rapide pour maîtriser les symptômes indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme et la nécessité de réviser le plan de traitement.

Une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme peut constituer une menace pour la vie du patient; dans ces cas, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager la possibilité d'augmenter la dose de corticostéroïde. Chez les patients à risque, il faut songer à mesurer quotidiennement le débit de pointe et délimiter de façon précise les variations acceptables.

### Surveillance du besoin grandissant d'un médicament de secours

On peut administrer les bronchodilatateurs en inhalation à action rapide (p. ex. terbutaline, salbutamol) pour soulager les épisodes symptomatiques. L'asthme peut se détériorer rapidement en quelques heures ou lentement sur une période de plusieurs jours ou davantage. **Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale totale d'OXEZE TURBUHALER.** Si les symptômes persistent, ou si le traitement avec le bêta<sub>2</sub>-agoniste à action rapide en inhalation devient moins efficace, ou si le patient a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations qu'à l'habitude, cela indique une aggravation de la maladie sous-jacente et exige une réévaluation du schéma

thérapeutique; il faut alors envisager d'augmenter la dose de corticostéroïde. On doit aviser les patients chez qui l'on doit augmenter la dose ou le nombre d'inhalations du bêta<sub>2</sub>-agoniste à action rapide pour obtenir le soulagement des symptômes de consulter leur médecin pour une réévaluation de leur état. Advenant une dyspnée aiguë ou se détériorant rapidement, il faut consulter un médecin immédiatement.

### **Dépassement de la dose recommandée**

Il ne faut PAS prendre OXEZE TURBUHALER à une dose plus élevée que la dose recommandée. Des décès ont été rapportés en association avec un usage excessif de médicaments sympathomimétiques pris en inhalation (voir ci-dessous).

### **Effets cardiovasculaires**

Des effets potentiellement sérieux comme des changements dans le tracé de l'ECG (comme un allongement de l'intervalle QTc) et une hypokaliémie peuvent découler d'un traitement par bêta<sub>2</sub>-agoniste. On a rapporté un léger allongement de l'intervalle QTc et/ou une baisse du taux sérique de potassium après l'administration de formotérol à des doses thérapeutiques, quoique ces effets n'étaient pas significatifs sur le plan clinique. On recommande une prudence particulière dans les cas d'asthme grave, car ces effets peuvent être accentués par l'hypoxie et le traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques. L'hypokaliémie augmentera le risque d'arythmie cardiaque chez les patients digitalisés. On recommande de surveiller le taux sérique de potassium dans de tels cas. Par conséquent, comme pour toute autre amine sympathomimétique, il faut user de prudence lorsqu'on prescrit OXEZE TURBUHALER à des patients atteints de troubles cardiovasculaires, d'arythmies et d'hypertension.

Habituellement, on n'observe aucun effet sur les systèmes cardiovasculaire ou nerveux central après l'administration de formotérol aux doses recommandées, mais les effets sur ces systèmes causés par tous les agents sympathomimétiques (p. ex. hausse de la fréquence ou de la contractilité cardiaques, tremblements) peuvent se produire avec le formotérol. Il faut faire preuve de prudence et observer étroitement les patients, en portant une attention particulière aux limites posologiques, chez les patients qui prennent OXEZE TURBUHALER et qui présentent les affections suivantes : cardiopathie ischémique, arythmies cardiaques, plus particulièrement bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, décompensation cardiaque importante, hypertension grave, cardiomyopathie hypertrophique (CMH) obstructive, thyrotoxicose ou insuffisance cardiaque grave.

Il faut utiliser OXEZE TURBUHALER avec précaution chez les patients atteints de sténose musculaire ventriculaire, chez qui une hausse du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut survenir, entraînant une surcharge du ventricule gauche.

La prudence est de rigueur lors du traitement de patients qui présentent un allongement connu ou soupçonné de l'intervalle QTc, vu que le formotérol peut lui-même entraîner un tel allongement.

## **Troubles endocriniens et métaboliques**

Les bronchodilatateurs sympathomimétiques doivent être administrés avec prudence aux patients qui réagissent avec une force inhabituelle aux amines sympathomimétiques, p. ex. les patients atteints d'une hyperthyroïdie qui n'est pas encore suffisamment maîtrisée. Vu que les bêta<sub>2</sub>-agonistes peuvent faire augmenter la glycémie, on recommande de procéder à des tests supplémentaires du glucose sanguin lorsqu'on entreprend un traitement avec OXEZE TURBUHALER chez des patients asthmatiques atteints de diabète concomitant.

## **Troubles respiratoires**

**Bronchospasme paradoxal :** Comme avec tout autre agent antiasthmatique en inhalation, il faut envisager la possibilité d'un bronchospasme paradoxal. S'il se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement avec OXEZE TURBUHALER et commencer un traitement avec un autre agent.

## **Sensibilité et résistance**

**Réactions d'hypersensibilité immédiate :** Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration d'OXEZE TURBUHALER. OXEZE TURBUHALER contient du lactose (environ 1000 mcg par dose) et est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au lactose inhalé ou au formotérol. La quantité de lactose contenue dans OXEZE TURBUHALER ne cause normalement aucun problème chez les personnes intolérantes au lactose (voir CONTRE-INDICATIONS).

## **Cas particuliers**

**Grossesse :** L'innocuité du formotérol pendant la grossesse n'a pas encore été établie. OXEZE TURBUHALER ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Aucune étude bien contrôlée n'a été menée pour examiner les effets chez l'humain du formotérol sur le travail avant terme ou à terme. En raison de l'interférence potentielle des bêta<sub>2</sub>-agonistes avec la contractilité utérine, l'emploi de tels agents, comme OXEZE TURBUHALER, pendant le travail devrait être limité aux patientes chez qui les avantages l'emportent nettement sur les risques.

**Allaitement :** On a observé qu'à la suite de l'administration par voie orale, le formotérol était excrété dans le lait des rates qui allaitaient. Comme nous n'avons pas d'expérience avec OXEZE TURBUHALER chez les mères qui allaitent, il faut envisager l'emploi de cet agent dans de telles circonstances seulement si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

**Enfants :** OXEZE TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans en raison des données cliniques limitées pour ce groupe d'âge.

Chez les enfants et les adolescents, la gravité de l'asthme peut varier avec l'âge; il faut donc envisager des réévaluations périodiques pour déterminer si un traitement continu avec OXEZE TURBUHALER est encore indiqué. Il faut vérifier avec soin l'observance du traitement,

notamment pour prévenir la prise insuffisante du médicament anti-inflammatoire et l'utilisation excessive du médicament de secours, dans ce groupe d'âge.

**Personnes âgées :** Il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées, ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, si l'on suit les recommandations posologiques (voir aussi MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS pour les patients atteints de troubles cardiovasculaires).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) a été utilisé par plus de 29 000 patients dans le cadre d'essais cliniques. L'exposition totale à OXEZE TURBUHALER après sa mise en marché se chiffre à plus de 2,4 millions d'années-patients de traitement. Les effets indésirables rapportés le plus souvent et qui constituent la majorité des rapports font partie des effets secondaires indésirables des bêta<sub>2</sub>-agonistes. On n'a pas rapporté de réactions médicamenteuses particulièrement sérieuses ou inattendues. Les fréquences citées ci-dessous proviennent des données regroupées d'essais cliniques contrôlés par placebo. Les effets secondaires prévisibles sur le plan pharmacologique pendant tout traitement avec un bêta<sub>2</sub>-agoniste, comme les tremblements et les palpitations, peuvent se produire, mais ont tendance à être transitoires et à se résorber avec le traitement régulier. Comme avec tout autre traitement en inhalation, un bronchospasme paradoxal peut apparaître dans de très rares cas. Les effets indésirables suivants peuvent être considérés fréquents (fréquence  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) : tremblements, céphalées, étourdissements, nausées et crampes musculaires; peu fréquents (fréquence  $\geq 0,1\%$  et  $< 1\%$ ) : tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles), angine de poitrine, troubles du sommeil, réactions d'hypersensibilité (p. ex. bronchospasme, exanthème, urticaire, prurit), hypokaliémie, hyperglycémie, perturbation du goût et variations de la tension artérielle; rares (fréquence  $\geq 0,01\%$  et  $< 0,1\%$ ) : agitation et instabilité psychomotrice.

Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA) comme le formotérol, ingrédient actif d'OXEZE, peuvent augmenter le risque de décès liés à l'asthme. Les données publiées jusqu'à présent ne permettent pas de déterminer si l'usage concomitant de corticostéroïdes en inhalation atténue le risque accru de décès liés à l'asthme associé aux BALA. Les données tirées des essais cliniques contrôlés portent à croire que les BALA peuvent augmenter le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques**

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des manifestations indésirables rapportées avec OXEZE TURBUHALER lors de quatre essais contrôlés (d'une durée de 1, 3, 3 et 6 mois respectivement), peu importe leur lien de causalité avec le médicament.

**Tableau 1 Manifestations indésirables (peu importe le lien de causalité) dont la fréquence était supérieure au placebo lors de quatre essais contrôlés d'une durée de 1, 3, 3 et 6 mois respectivement**

	OXEZE TURBUHALER			Placebo TURBUHALER
	Total	6 mcg 2 f.p.j.	12 mcg 2 f.p.j.	
	N <sup>bre</sup> (%)	N <sup>bre</sup> (%)	N <sup>bre</sup> (%)	N <sup>bre</sup> (%)
Nombre total de patients évaluable	359	190	169	412
Céphalées	66 (18 %)	15 (8 %)	51 (30 %)	84 (20 %)
Tremblements	11 (3 %)	4 (2 %)	7 (4 %)	2 (0 %)
Troubles du pharynx	18 (5 %)	3 (2 %)	15 (9 %)	10 (2 %)
Crampes	10 (3 %)	3 (2 %)	7 (4 %)	3 (1 %)

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation d'OXEZE. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Certains de ces effets peuvent également avoir été observés au cours des études cliniques sur OXEZE.

*Troubles cardiaques* : angine de poitrine, tachycardie, arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, extrasystoles), palpitations

*Troubles gastro-intestinaux* : nausées

*Troubles du système immunitaire* : bronchospasme, urticaire, éruption cutanée, dermatite, prurit

*Troubles métaboliques et nutritionnels* : hyperglycémie, hypokaliémie

*Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os* : spasmes musculaires

*Troubles du système nerveux* : tremblements, étourdissements, céphalées

*Troubles psychiatriques* : troubles comportementaux, troubles du sommeil, nervosité, agitation, instabilité psychomotrice

*Troubles vasculaires* : variations de la tension artérielle, hypertension

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants (y compris les gouttes pour les yeux), surtout ceux qui ne sont pas sélectifs, peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta-stimulants.

Si un patient traité avec OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) a aussi besoin d'un traitement concomitant avec un bêta-bloquant, on recommande d'utiliser un agent avec des effets  $\beta_2$ -bloquants moins prédominants (p. ex. le métoprolol). Si un tel traitement concomitant est nécessaire, il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler une détérioration possible de la fonction pulmonaire et d'identifier le besoin d'ajuster la dose de l'un ou l'autre des médicaments.

### Dérivés de la xanthine, stéroïdes et diurétiques

Un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques peut accentuer l'effet hypokaliémique potentiel des bêta<sub>2</sub>-agonistes. L'hypokaliémie peut à son tour augmenter le risque d'arythmies chez les patients traités avec des digitaliques.

### Autres médicaments

Un traitement concomitant avec la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques (terfénadine), les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et une hausse du risque d'arythmies ventriculaires.

La L-dopa, la L-thyroxine, l'oxytocine et l'alcool peuvent appauvrir la tolérance cardiaque pour les agents  $\beta_2$ -sympathomimétiques.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, incluant des agents dotés de propriétés semblables, tels le furazolidone et la procarbazine, peuvent précipiter des réactions hypertensives.

Il existe un risque accru d'arythmies chez les patients qui reçoivent une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques pour le traitement de l'asthme**

Les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA) comme le formotérol, ingrédient actif d'OXEZE, peuvent augmenter le risque de décès liés à l'asthme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En raison de ce risque potentiel, l'emploi d'OXEZE pour le traitement de l'asthme chez un patient qui ne prend pas en concomitance un corticostéroïde en inhalation, agent de maîtrise de l'asthme à long terme, est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut limiter l'emploi d'OXEZE au traitement d'appoint chez les patients asthmatiques qui prennent actuellement un corticostéroïde en inhalation mais dont l'asthme demeure mal maîtrisé.

Une fois la maîtrise de l'asthme obtenue et maintenue, il faut évaluer le patient à intervalles réguliers et envisager une réduction de la dose utilisée (jusqu'à cesser le recours à OXEZE) s'il est possible de le faire sans perdre la maîtrise de l'asthme, et poursuivre le traitement à long terme par un agent de maîtrise de l'asthme, comme un corticostéroïde en inhalation. Il ne faut pas administrer OXEZE à des patients dont l'asthme est bien maîtrisé avec une dose faible ou modérée de corticostéroïdes en inhalation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants et adolescents : Des données publiées provenant d'essais cliniques contrôlés portent à croire que les BALA peuvent faire hausser le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Chez les enfants et les adolescents atteints d'asthme qui ont besoin de l'ajout d'un BALA à une corticothérapie en inhalation, une association à dose fixe contenant un agent de maîtrise de l'asthme à long terme (corticostéroïde en inhalation) et un BALA devrait d'ordinaire être utilisée pour assurer l'observance des deux traitements. Dans les cas où il est indiqué sur le plan clinique d'utiliser un corticostéroïde en inhalation et un BALA pris individuellement, il faut prendre les mesures qui s'imposent pour assurer l'observance des deux composantes thérapeutiques. Si l'observance ne peut être assurée, il est recommandé de recourir à une association à dose fixe contenant un corticostéroïde en inhalation et un BALA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**OXEZE TURBUHALER NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ À UNE DOSE PLUS ÉLEVÉE QUE LA DOSE RECOMMANDÉE. L'asthme peut se détériorer rapidement sur une période de quelques heures ou lentement sur une période de plusieurs jours ou davantage. Si le traitement avec le bêta<sub>2</sub>-agoniste à action rapide en inhalation devient moins efficace ou si le patient a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations que d'habitude, cela peut signaler la déstabilisation de l'asthme. Dans un tel cas, il faut réévaluer immédiatement le schéma thérapeutique. Il n'est pas approprié d'augmenter la dose quotidienne d'OXEZE TURBUHALER dans cette situation (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).**

Les bronchodilatateurs ne doivent pas constituer le seul agent ou l'agent principal dans le traitement de patients atteints d'asthme modéré à grave ou instable. Une évaluation médicale régulière peut être requise dans les cas d'asthme grave. Ces patients auront besoin de doses élevées de corticostéroïdes par voie orale ou en inhalation. Une aggravation soudaine des symptômes peut nécessiter une augmentation de la dose de corticostéroïdes, qui devront être administrés sous surveillance médicale.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Vu que toute dose excessive peut être à l'origine d'effets indésirables sérieux, on ne doit augmenter ni la dose ni la fréquence des prises au-delà de la posologie maximale recommandée. Il faut individualiser la dose, et le médecin traitant doit surveiller la réponse du patient de façon continue.

## **1. Pour le traitement de l'asthme**

Pris régulièrement deux fois par jour, OXEZE TURBUHALER fournit une bronchodilatation 24 heures sur 24 lorsqu'on le prend en concomitance avec un corticostéroïde.

Il faut individualiser la dose d'OXEZE TURBUHALER en fonction des besoins du patient; la dose prescrite devrait être la dose la plus faible capable de maîtriser les symptômes ou d'atteindre l'objectif thérapeutique.

Adultes : La dose habituelle est de 6 ou 12 mcg d'OXEZE TURBUHALER, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. Certains patients peuvent avoir besoin de 24 mcg, deux fois par jour. Chez les adultes, la dose maximale recommandée est de 48 mcg par jour.

Enfants (6 à 16 ans) : La dose habituelle est de 6 ou 12 mcg d'OXEZE TURBUHALER, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. Chez les enfants, la dose maximale recommandée est de 24 mcg par jour.

Chez les enfants et les adolescents, la gravité de l'asthme peut varier avec l'âge; il faut donc envisager des réévaluations périodiques pour déterminer quelle est la dose la plus faible requise pour maintenir la maîtrise des symptômes et s'il est encore indiqué de poursuivre le traitement d'entretien avec OXEZE TURBUHALER (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

OXEZE TURBUHALER est offert en deux concentrations, soit 6 mcg et 12 mcg en inhalation. On recommande la concentration la plus élevée chez les patients qui ont besoin d'une dose de 12 mcg ou plus, deux fois par jour.

OXEZE TURBUHALER ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes aigus d'une crise d'asthme. En cas de crise aiguë, il faut recourir à un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action.

OXEZE TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de six ans en raison des données cliniques limitées dans ce groupe d'âge.

## **2. Pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort**

Adultes et enfants de 6 ans et plus : 6 ou 12 mcg avant l'effort.

Quand on utilise OXEZE TURBUHALER pour prévenir une bronchoconstriction provoquée par l'effort, la dose maximale sur une période de 24 heures ne doit pas dépasser 48 mcg chez les adultes et 24 mcg chez les enfants et les adolescents.

Il peut être indiqué sur le plan clinique d'utiliser OXEZE en monothérapie pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort chez les patients qui ne sont pas atteints d'asthme persistant. Chez les patients atteints d'asthme persistant, il ne faut envisager le recours à OXEZE pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort que si le

traitement de l'asthme inclut un agent de maîtrise de l'asthme à long terme, comme un corticostéroïde en inhalation (voir CONTRE-INDICATIONS).

**À NOTER :** La substance active d'OXEZE TURBUHALER est acheminée aux poumons lorsque le patient inhale; par conséquent, il est essentiel de lui demander d'inspirer vivement et profondément par l'embout buccal. Le patient peut ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lorsqu'il inhale dans OXEZE TURBUHALER en raison de la petite quantité de médicament délivrée.

Il est important de dire aux patients d'éviter d'expirer dans le dispositif et de toujours replacer le couvercle après chaque usage d'OXEZE TURBUHALER.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose du traitement d'entretien biquotidien avec OXEZE TURBUHALER, il faut prendre cette dose le plus rapidement possible s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis le moment prévu de la prise de la dose oubliée. Le patient doit ensuite retourner à son horaire habituel. S'il s'est écoulé plus de 6 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il faut aviser le patient de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

**Il ne faut jamais prendre une double dose d'OXEZE TURBUHALER pour compenser une dose oubliée.**

### **SURDOSAGE**

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

L'expérience clinique sur le traitement de la surdose est limitée. Une surdose entraînera probablement les effets typiques des bêta<sub>2</sub>-agonistes : tremblements, céphalées et palpitations. Des cas d'acidose métabolique et d'hypertension peuvent aussi survenir. Les symptômes rapportés dans des cas isolés incluent la tachycardie, l'hyperglycémie, l'hypokaliémie, la prolongation de l'intervalle QTc, des arythmies, des nausées et des vomissements. Un traitement symptomatique et de soutien sera peut-être indiqué.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

L'ingrédient actif d'OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté), le formotérol, produit la bronchodilatation en stimulant les récepteurs β<sub>2</sub>-adrénergiques dans le muscle lisse des bronches, ce qui entraîne le relâchement des fibres musculaires.

#### **Pharmacodynamie**

Une à trois minutes après l'inhalation d'OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté), on observe une amélioration marquée de la fonction pulmonaire. Cette rapidité d'action est semblable à celle que l'on constate avec les bronchodilatateurs à courte durée

d'action (p. ex. la terbutaline, le salbutamol). On obtient environ 80 % de l'effet maximal dans les 15 minutes qui suivent l'administration. De plus, après une dose unique, l'effet bronchodilatateur du formotérol dure 12 heures en moyenne, comme c'est le cas pour d'autres bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le formotérol inhalé est absorbé rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 15 minutes après l'inhalation.

Lors d'une étude de pharmacocinétique, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après une inhalation par TURBUHALER était de 43 % de la dose délivrée (ce qui correspond à 32 % de la dose mesurée). La disponibilité générale totale était d'environ 60 % de la dose délivrée.

**Distribution :** La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

**Métabolisme :** Le formotérol est métabolisé par glucuronidation directe et O-déméthylation. On n'a pas décelé l'enzyme responsable de la O-déméthylation. La clairance plasmatique totale et le volume de distribution restent à déterminer.

**Excrétion :** La majeure partie de la dose de formotérol est éliminée par le métabolisme. De 6 à 10 % de la dose de formotérol prise en inhalation est excrétée intacte dans l'urine. Environ 20 % de la dose administrée par injection intraveineuse est excrétée inchangée dans l'urine. La demi-vie terminale d'une dose inhalée est évaluée à 8 heures.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), le couvercle bien vissé.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION**

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) n'est pas rechargeable et doit être jeté lorsqu'il est vide.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

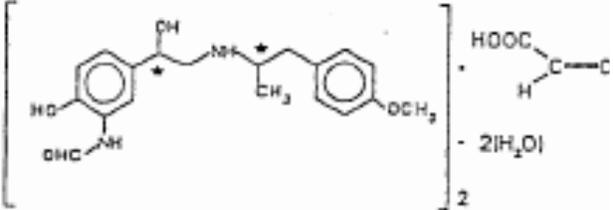
OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) est offert en deux concentrations : 6 mcg/dose (60 doses) et 12 mcg/dose (60 doses). Cette dose correspond à une dose délivrée (la dose quittant l'embout buccal) de 4,5 mcg ou de 9 mcg de fumarate de formotérol dihydraté, respectivement.

OXEZE TURBUHALER contient également du lactose (environ 1000 mcg par dose). Cette quantité ne devrait normalement causer aucun problème aux personnes intolérantes au lactose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<b>Dénomination commune</b>	fumarate de formotérol dihydraté
<b>Nom chimique</b>	(R*,R*)-(±)-N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl] formamide, (E)-2-butendioate(2:1), dihydraté
<b>Formule moléculaire et masse moléculaire</b>	C <sub>42</sub> H <sub>56</sub> N <sub>4</sub> O <sub>14</sub> 840,9
<b>Formule développée</b>	
<b>Propriétés physicochimiques</b>	Le fumarate de formotérol dihydraté est une poudre cristalline non hygroscopique blanchâtre ou jaunâtre.
<b>Constante de dissociation</b>	Le pKa du fumarate de formotérol dihydraté à 25 °C est de 7,9 pour le radical phénolique et de 9,2 pour le radical amine.
<b>Coefficient de partage</b>	Le coefficient de partage octanol-eau à 25 °C est de 2,6.

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

#### Pharmacologie humaine

##### Absorption et biodisponibilité

Le formotérol administré en inhalation atteint la circulation générale par deux voies, soit l'absorption dans les poumons (biodisponibilité pulmonaire) et l'absorption dans l'intestin (biodisponibilité orale). Le formotérol inhalé est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte environ 15 minutes après l'inhalation. Lors d'une étude de pharmacocinétique, on a évalué la biodisponibilité pulmonaire moyenne à 43 % de la dose délivrée (ce qui correspond à 32 % de la dose mesurée). La disponibilité générale totale après une inhalation était d'environ 60 % de la dose délivrée.

## Distribution et métabolisme

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %. Le formotérol est métabolisé par glucuronidation directe et par O-déméthylation. La conjugaison directe du formotérol et la biotransformation de phase 1 suivie d'une conjugaison constituent les devenir métaboliques probables du formotérol. Le métabolisme oxydatif sera probablement plus lent chez les patients cirrhotiques, mais la capacité de conjugaison devrait être essentiellement la même puisque la glucuronidation semble peu affectée en présence de cirrhose. Ainsi, cette affection ne devrait pas *a priori* réduire la capacité d'éliminer le formotérol. Si toutefois la clairance métabolique était vraiment réduite, l'augmentation des concentrations plasmatiques après l'inhalation ne devrait pas empêcher l'emploi des doses cliniquement recommandées d'OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) (6-12 mcg 2 f.p.j.), même en présence d'une réduction de 50 % de la clairance totale.

## Élimination

La majeure partie de la dose de formotérol est éliminée par métabolisme. De 6 à 10 % de la dose de formotérol en inhalation est excrétée inchangée dans l'urine. Après une perfusion i.v. de formotérol, environ 19 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de formotérol intact en 24 à 48 heures. Moins de 10 % de la dose nominale administrée en inhalation a été retrouvée intacte sans la prise concomitante de charbon. Une fraction considérable de la dose peut être excrétée dans l'urine sous forme de métabolite(s) du formotérol (p. ex. Met1) ou de conjugués de ces métabolites.

La demi-vie terminale du formotérol pris en inhalation est évaluée à environ 8 heures.

## **Pharmacodynamie**

Un lien dose-réponse a été mis en évidence lorsqu'on a étudié l'administration de doses uniques d'OXEZE TURBUHALER se situant entre 3 et 48 mcg. Toutes les doses testées ont entraîné des hausses significatives sur le plan statistique des valeurs moyennes du VEMS par rapport au placebo; cependant, l'augmentation maximale après l'administration de 3 mcg n'était pas significativement différente de celle liée au placebo. Comme l'effet maximal sur le VEMS et la durée de l'efficacité représentent des mesures importantes de l'efficacité clinique, la dose de 3 mcg a été considérée moins adéquate sur le plan clinique, étant donné surtout que la tolérabilité des doses plus élevées était bonne. On a donc défini la dose de 6 mcg comme étant la dose efficace la plus faible. OXEZE TURBUHALER a un début d'action (1 à 3 minutes) semblable à celui observé avec les bêta<sub>2</sub>-agonistes à courte durée d'action en inhalation, et ce début d'action est plus rapide que celui du salmétérol. Des doses uniques de 6, 12, 24 et 48 mcg d'OXEZE TURBUHALER ont produit une bronchodilatation d'une durée de 12 heures. La durée de l'action est proportionnelle à la dose, et la durée d'action de 12 mcg d'OXEZE TURBUHALER est semblable à la durée d'action de 50 mcg de salmétérol.

Des tremblements d'intensité légère ou modérée, proportionnellement à la dose, ont été observés chez des sujets sains qui n'avaient jamais pris OXEZE TURBUHALER.

Lorsqu'on l'a administré à des doses allant jusqu'à 48 mcg inclusivement, OXEZE TURBUHALER n'a pas entraîné d'accélération significative sur le plan statistique de la fréquence du pouls ni chez les sujets sains, ni chez les asthmatiques, et ce, comparativement à un placebo. On a noté une augmentation de la fréquence du pouls pertinente sur le plan clinique chez des sujets sains ayant reçu une dose cumulative de 72 mcg d'OXEZE TURBUHALER.

Après l'administration d'une dose cumulative de 72 mcg d'OXEZE TURBUHALER à des sujets sains, on a noté une hausse de la tension artérielle systolique et une baisse de la tension artérielle diastolique significatives sur le plan statistique, mais non importantes sur le plan clinique. Aucun changement n'a été noté lorsque la tension artérielle était surveillée chez des patients asthmatiques recevant des doses uniques ou répétées de 48 mcg par jour d'OXEZE TURBUHALER.

On a noté une relation dose-effet prévue pour l'allongement de l'intervalle QTc avec une dose unique de 24 mcg chez des sujets sains ayant un effet significativement différent de l'effet du placebo. Cependant, les changements absolus remarqués même après une dose cumulative de 72 mcg d'OXEZE TURBUHALER chez des sujets sains ne peuvent pas être considérés importants sur le plan clinique. À noter que l'intervalle QTc peut ne pas être la meilleure mesure des effets cardiaques. En effet, il peut même être trompeur lorsque les intervalles QT et la fréquence cardiaque changent simultanément.

On a observé une baisse initiale du taux sérique de potassium chez des sujets sains après l'administration d'OXEZE TURBUHALER, mais une tolérance rapide à l'effet hypokaliémique est apparue. Aucune diminution cliniquement significative du taux sérique de potassium n'a été rapportée lors d'études menées auprès d'asthmatiques. Aucune tendance hypokaliémique n'a été notée lors des études à long terme sur OXEZE TURBUHALER.

Une dose cumulative élevée d'OXEZE TURBUHALER a été associée à des augmentations significatives sur le plan statistique, mais non importantes sur le plan clinique, du glucose plasmatique et du lactate chez des sujets sains.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

On a étudié la toxicité aiguë du formotérol chez la souris et le rat après inhalation et administration orale. Les valeurs de la DL<sub>50</sub> après inhalation chez la souris et le rat ont été évaluées à > 280 mg/kg et à 40-200 mg/kg respectivement. On a évalué les valeurs de la DL<sub>50</sub> après administration orale comme étant > 2000 mg/kg chez la souris et le rat adultes, et de 500 à 1000 mg/kg chez les ratons (âgés de 12 à 14 jours). Les symptômes de toxicité aiguë étaient : activité motrice réduite, respiration abdominale, tremblements, salivation accrue et syndrome des larmes de sang. On a noté des lésions myocardiques chez certains animaux gravement affectés. Cette observation était prévisible avec une dose élevée d'agonistes β-adrénergiques comme l'isoprénaline, le salbutamol et la terbutaline.

Les effets notés lors des études sur une dose unique sont semblables aux effets prévus avec un bêta-agoniste puissant.

### **Toxicité à long terme**

La toxicité générale après une administration répétée de formotérol a été étudiée chez la souris, le rat et le chien après inhalation et administration orale. On a aussi mené des études chez des rats.

**Tableau 2 Niveaux posologiques lors d'études de toxicité avec doses répétées et rapports d'exposition animal/homme\* de la C<sub>max</sub> et de l'ASC moyennes pour le formotérol intact**

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
Souris	p.o. 3 mois	0,1	< 2,2	n.c.	légère hausse du taux sérique de l'urée (liée à la dose) diminution mineure du poids des surrénales (dose modérée ou élevée) fréquence respiratoire accrue, activité motrice réduite, salivation accrue et signes de cyanose (apparaissant graduellement dans le groupe recevant la dose élevée; plus prononcés chez les mâles) hausse du poids corporel (femelles recevant la dose élevée) légère diminution du taux sérique de phosphate (dose élevée) légère hausse de l'activité du taux sérique de l'ALT (dose élevée) augmentation mineure du poids de la rate et du foie (femelles recevant la dose élevée)
		1,0	37	25	
		10,0	> 343	214	
Rat	Inhalation 5 jours	0,12	-	-	augmentation du gain pondéral augmentation du poids cardiaque (femelles) foyers leucocytaires isolés à microfoyers notés à l'examen histopathologique dans le cœur (2 mâles sur 6 recevant la dose élevée)
		0,80	-	-	
		3,7	-	-	

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
	Inhalation 3 mois	0,082 0,26 0,87	60 163 341	63 108 215	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tachycardie</li> <li>- légère hausse de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes (femelles)</li> <li>- réduction de la numération plaquettaire (liée à la dose chez les mâles)</li> <li>- baisse de la glycémie (liée à la dose)</li> <li>- augmentation du poids cardiaque (plus prononcée chez les femelles)</li> <li>- hausse de l'hématocrite (mâles recevant la dose modérée ou élevée)</li> <li>- légère hausse du taux sérique de l'urée (dose modérée ou élevée)</li> <li>- augmentation de l'activité du taux sérique de l'ALT (mâles recevant la dose modérée ou élevée)</li> <li>- augmentation du gain pondéral (femelles recevant la dose élevée)</li> </ul>

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
	Inhalation 6 mois	0,026	16	18	tachycardie
		0,13	63	68	légère hausse de l'Hb, de l'hématocrite et/ou du nombre d'érythrocytes (femelles)
		0,85	278	264	légère diminution de la numération plaquettaire
					hausse du taux sérique de l'urée (liée à la dose chez les mâles)
					diminution de la glycémie (possiblement liée à la dose chez les femelles)
					légère hausse de l'activité du taux sérique de l'ALT
					légère augmentation du taux sérique de potassium (plus prononcée chez les femelles)
					augmentation du volume de la miction
					légère réduction de l'osmolalité urinaire (femelles —recevant la dose faible ou modérée)
					légère hausse du pH urinaire
					augmentation du poids cardiaque
					changements réactifs histopathologiques minimaux dans les poumons et les cavités nasales
					augmentation de la consommation alimentaire (dose modérée ou élevée)
					légère diminution du poids du thymus (dose modérée ou élevée)
					foyers minimaux de fibrose myocardiaque notés à l'examen histopathologique (dose modérée ou élevée)
					augmentation du gain pondéral (femelles —recevant la dose élevée)

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
Raton	p.o. 3 mois étude originale	0,2	≥ 3,3	n.c.	légère hausse de la numération leucocytaire totale légère hausse du taux sérique de l'urée (liée à la dose chez les femelles) diminution de la glycémie (liée à la dose chez les femelles) augmentation du taux sérique de potassium atrophie testiculaire (non liée à la dose; aussi observée chez des sujets du groupe témoin) augmentation du poids cardiaque (mâles —recevant la dose modérée ou élevée) foyers minimaux d'altérations myocardiques notés à l'examen histopathologique (mâles —recevant la dose modérée; sujets des deux sexes recevant la dose élevée) légère augmentation de l'activité du taux sérique de l'ALT (mâles —recevant la dose élevée) diminution du poids testiculaire (dose élevée)
		0,8	8,1	17	
		3	29	60	
Ratons suite	p.o. 3 mois étude répétée chez les mâles	0,03	-	-	les anomalies testiculaires de l'étude originale n'ont pu être reproduites diminution de la consommation d'eau fréquence accrue de scrotum hyperémique et de testicules nettement visibles (aussi avec le salbutamol) augmentation de la température corporelle augmentation du poids des poumons et de la rate (dose modérée ou élevée) augmentation de la consommation alimentaire (dose élevée) augmentation du poids cardiaque (dose élevée)
		0,2	-	-	
		0,8	9,8	15	
		3	37	56	

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
	Inhalation 3 mois	0,028 0,16 0,78	18 97 380	15 82 291	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tachycardie</li> <li>- augmentation de la numération leucocytaire totale</li> <li>- légère diminution de la glycémie (femelles)</li> <li>- augmentation du gain pondéral (mâles —recevant la dose modérée ou élevée)</li> <li>- augmentation de la consommation alimentaire (mâles —recevant la dose modérée ou élevée)</li> <li>- légère augmentation de la numération érythrocytaire (femelles —recevant la dose modérée ou élevée)</li> <li>- augmentation du poids cardiaque (dose modérée ou élevée)</li> <li>- légère augmentation de l'hémoglobine (femelles —recevant la dose élevée)</li> </ul>
Chien	Inhalation 5 jours	0,0005 0,0029 0,015	1,7 6,3 48	n.c. 5,3 44	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale</li> <li>- tachycardie</li> <li>- légère hausse non proportionnelle à la dose de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire</li> <li>- bronchopneumonie chronique (mâles; non causée par le traitement, mais probablement exacerbée par celui-ci)</li> <li>- hyperventilation et toux (mâles —recevant la dose élevée)</li> <li>- foyers légers ou modérés de nécrose/fibrose myocardique (dose élevée)</li> </ul>

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
	Inhalation 1 mois	0,0005 0,0029 0,015	1,8 6,2 51	n.c. 6,4 44	<ul style="list-style-type: none"> <li>- légère augmentation du poids corporel (liée à la dose)</li> <li>- tachycardie liée à l'administration du médicament</li> <li>- foyers légers (dose faible ou modérée) ou modérés (dose élevée) de fibrose myocardique notés à l'examen histopathologique</li> <li>- hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale (liée à la dose)</li> <li>- légère réduction de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'érythrocytes (dose modérée ou élevée)</li> <li>- arythmies ventriculaires chez certains sujets (1 mâle sur 6 recevant la dose modérée et 3 mâles sur 6 recevant la dose élevée)</li> </ul>
	p.o. 1 mois	0,002 0,015 0,1	3,9 25 98	n.c. 29 217	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tachycardie</li> <li>- hyperémie de la muqueuse et de la peau abdominale</li> <li>- légère hausse du taux sérique de l'urée et de la créatinine (non liée à la dose)</li> <li>- œdème périorbitaire bilatéral (dose modérée ou élevée)</li> <li>- arythmie ventriculaire occasionnelle (1 sujet sur 6 —recevant la dose modérée et 3 sujets sur 6 —recevant la dose élevée)</li> <li>- légère réduction du pH urinaire</li> <li>- difficulté respiratoire occasionnelle (dose élevée)</li> <li>- légère diminution du poids du cœur, de la rate, des reins, des testicules, de la prostate et des épидидymes (mâles —recevant la dose élevée)</li> <li>- foyers modérés de fibrose myocardique liée au traitement (4 sujets sur 6 —recevant la dose élevée)</li> </ul>

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
	p.o. 12 mois	0,0007 0,0086 0,092	1,4 17 131	n.c. 24 265	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale (liée à la dose)</li> <li>- décoloration passagère de la kératine des griffes (liée à la dose)</li> <li>- tachycardie</li> <li>- légère hausse du taux sérique de l'urée et de la créatinine (non liée à la dose)</li> <li>- fibrose myocardique papillaire (liée à la dose; 2 sur 10 - dose faible; 3 sur 10 - dose modérée et 5 sur 10 - dose élevée)</li> <li>- extrasystole ectopique ventriculaire (1 femelle sur 5 —recevant la dose modérée; 3 femelles sur 5 —recevant la dose élevée et 4 mâles sur 5 —recevant la dose élevée)</li> <li>- légère réduction de l'hémoglobine et de l'hématocrite (dose modérée ou élevée)</li> <li>- légère augmentation du taux sérique de potassium (dose élevée)</li> <li>- légère augmentation de la glycémie (mâles —recevant la dose élevée)</li> <li>- légère hausse de l'activité du taux sérique de l'ALT (femelles —recevant la dose élevée)</li> </ul>

n.c. = non calculable

\* Basé sur une dose de 24 mcg chez l'humain

Les effets observés lors des études de toxicité avec doses répétées chez la souris, le rat et le chien sont les effets prévisibles avec un bêta<sub>2</sub>-agoniste puissant. Les effets les plus prééminents sont ceux touchant le système cardiovasculaire, soit tachycardie, arythmie ventriculaire et lésions myocardiques à des doses élevées. Lors de certaines études, on a noté une légère hausse du taux sérique de potassium, ce qui va à l'encontre des observations cliniques habituelles, c.-à-d. une réduction du taux sérique de potassium après une courte exposition à un bêta<sub>2</sub>-agoniste. Dans ce contexte, il faut mentionner que l'échantillonnage sanguin en vue des analyses de chimie clinique lors des études de toxicologie a lieu environ 24 heures après l'administration. Il est donc possible que cette légère élévation du taux sérique de potassium soit due à un effet rebond. La même explication pourrait s'appliquer pour les autres divergences entre les études cliniques et toxicologiques, p. ex. les variations du glucose sanguin. Une légère hausse de l'activité de l'ALT a été notée lors de certaines études, ce qui pourrait indiquer des effets sur le foie, même en l'absence de changements morphologiques.

La fréquence accrue d'atrophie testiculaire observée lors de l'étude originale sur le formotérol chez des rats n'a pu être reproduite. Toutes les autres études avec doses répétées de formotérol menées chez la souris, le rat et le chien (animaux adultes) ont été passées en revue en ce qui concerne l'atrophie testiculaire. Aucune donnée tirée de ces études ne démontre que le formotérol est à l'origine d'une atrophie testiculaire. On conclut donc que les effets testiculaires notés lors de la première étude chez le raton sont de nature équivoque et sont considérés comme n'ayant aucune pertinence dans le contexte clinique.

### **Pouvoir mutagène**

Le pouvoir mutagène du formotérol a été étudié par le biais du test d'Ames, de l'analyse +/- de la TK dans les cellules de lymphomes de type L5178 chez la souris, du test d'anomalies chromosomiques *in vitro* dans des cultures de lymphocytes humains et du test du micronoyau chez le rat. Lors du test d'Ames, deux lots de formotérol ont chacun fait l'objet de deux tests distincts. Une augmentation faible mais significative du nombre de colonies en réversion a été notée dans un des tests pour chaque lot. Cependant, comme les effets mutagènes n'étaient ni reproductibles, ni liés à la dose, on a conclu que le formotérol n'était pas mutagène selon ce test. Il n'était pas mutagène non plus sur le site de la thymidine kinase dans les cellules de type L5178Y des lymphomes de souris, et n'a pas causé d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro* ni dans les micronoyaux cellulaires chez des rats traités avec du formotérol en inhalation. Si l'on considère que le test sur le lymphome de souris et le test d'anomalies chromosomiques sont généralement plus sensibles que le test d'Ames, et si l'on tient compte de l'activité faible et inconstante observée lors des deux différents tests d'Ames, on peut conclure que le formotérol n'est pas mutagène *in vitro*. Les résultats négatifs au test du micronoyau indiquaient aussi que le composé n'est pas mutagène *in vivo*.

### **Pouvoir carcinogène**

Le pouvoir carcinogène du formotérol a été étudié chez la souris après administration orale et chez le rat après inhalation. Les seules observations liées au traitement étaient une fréquence accrue de léiomyomes utérins chez la souris et un léiomyome mésovarien chez la rate. Ces observations correspondent à des effets prévisibles des agonistes  $\beta$  chez les rongeurs.

**Tableau 3 Études sur le pouvoir carcinogène en fonction des niveaux posologiques et rapports d'exposition animal/homme\* de la C<sub>max</sub> et de l'ASC moyennes pour le formotérol intact**

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (Animal/homme)		Résultats et observations
			C <sub>max</sub>	ASC	
Souris	p.o.	0,1	5,6	n.c.	- fréquence accrue de léiomyomes utérins liée à la dose
	24 mois	0,5	8,9	6,4	- fréquence accrue de léiomyomes utérins liée à la dose
		2,5	59	56	- fréquence accrue de léiomyomes utérins liée à la dose
Rat	inhalation	0,005	4,8	n.c.	
	24 mois	0,022	17	15	
		0,13	67	66	- un seul léiomyome mésovarien trouvé, considéré comme lié à la dose

n.c. = non calculable

\* Basé sur une dose de 24 mcg chez l'humain.

### Études sur la reproduction

Une série complète d'études de toxicologie liée à la reproduction a été menée chez le rat et le lapin. Lors de ces études, le formotérol était administré soit par voie orale, soit en inhalation.

Lors de l'étude sur la fertilité chez le rat où le formotérol était administré oralement par gavage, on a noté une réduction de la fertilité mâle (fertilité égale à 78 % de celle du groupe témoin) à la dose la plus élevée (15 mg/kg) dans l'étude principale. Cet effet n'a pas été observé aux doses modérée (3 mg/kg) et faible (0,2 mg/kg). Cette réduction de la fertilité a été associée à une légère diminution du poids des testicules à la dose élevée, mais cette diminution n'était pas significative sur le plan statistique. Un examen histologique des testicules n'a révélé aucune fréquence ni gravité accrues de l'atrophie testiculaire au niveau posologique élevé ni à aucun autre niveau posologique par rapport au groupe témoin. La fréquence globale d'atrophie testiculaire notée lors de cette étude se situait dans les limites des données de référence basées sur les expériences passées de ce laboratoire. La fertilité mâle était affectée par le formotérol, mais non la fertilité des femelles, ce qui était indiqué par le fait que les femelles du groupe satellite traitées au formotérol, et accouplées avec des mâles non traités, ont démontré un taux de gestation de 100 %, même dans le groupe recevant une dose de 15 mg/kg. On a noté que les femelles non traitées qui s'accouplaient avec des mâles traités avec une dose de 15 mg/kg (second accouplement du mâle) montraient une fertilité réduite (81 % par rapport au groupe témoin). À la dose la plus élevée, soit 15 mg/kg, l'exposition générale (C<sub>max</sub> et ASC) était d'environ 1300 fois l'exposition recommandée pour les humains.

On a étudié les effets sur la gestation de rates après inhalation de formotérol (doses variant entre 0,004 et 1,2 mg/kg). À partir du début de la période d'administration, le poids corporel maternel augmentait de façon proportionnelle à la dose par rapport aux animaux du groupe témoin. On a aussi noté une tachycardie liée à la dose. Les poids placentaires moyens avaient augmenté de façon significative sur le plan statistique par rapport au groupe témoin, et ce, pour tous les groupes traités.

On n'a noté aucun effet indésirable pouvant être attribué au traitement avec le formotérol sur l'organogenèse et la croissance fœtale dans tous les groupes posologiques, y compris le groupe recevant 1,2 mg/kg (niveau posologique élevé).

On a aussi étudié les effets sur la gestation de lapines après gavage par voie orale de doses de 0,2 mg/kg, 3,5 mg/kg et 60 mg/kg. On a observé une hausse du poids maternel à tous les niveaux posologiques, surtout à 60 mg/kg. On a aussi noté à cette même dose une légère augmentation du poids placentaire et une proportion plus élevée de fœtus présentant des kystes hépatiques sous-capsulaires. Le pourcentage de fœtus comportant des côtes additionnelles et des sternèbres réduits et/ou asymétriques/bipartites à ce niveau posologique était aussi plus élevé, bien que considéré comme ayant un lien incertain avec le traitement.

Aucun effet indésirable clair n'a été noté sur le développement embryonnaire aux doses de 0,2 et 3,5 mg/kg. Au niveau posologique supérieur, l'exposition générale ( $C_{max}$  et ASC) était d'environ 7000 à 11 000 fois l'exposition recommandée pour les humains.

Pour étudier les effets possibles lors de la dernière période de la gestation, pendant la mise bas et sur la croissance des petits, on a traité des rates avec du formotérol administré oralement par gavage à des doses variant de 0,2 à 3,4 mg/kg. On a rapporté une hausse liée à la dose du gain de poids corporel maternel. Le nombre de femelles non gravides et de femelles ayant perdu tous leurs petits était légèrement plus élevé dans le groupe recevant la dose moyenne (0,8 mg/kg) et la dose élevée (3,4 mg/kg). Le poids total des portées et le poids moyen des petits étaient légèrement réduits dans les groupes recevant du formotérol, mais aucun lien avec la dose n'a été dégagé. On n'a noté aucune différence dans les étapes décisives de croissance comme l'apparition des réflexes ou les tests fonctionnels. Aucune différence dans la fonction sexuelle ou la fertilité n'a été remarquée entre les groupes (génération F1).

Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé sur la reproduction. Le résultat le plus important a été une réduction de la fertilité au niveau posologique élevé chez le rat (environ 1300 fois plus élevé que l'exposition générale maximale recommandée chez l'humain). Ainsi, on considère que cette donnée ne représente aucun problème clinique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson GP.  
Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci* 1993;52:2145-2160.
2. Decker N, Quenedey MC, Rouot B, Schwartz J, Velly J.  
Effects of N-aralkyl substitution of  $\beta$ -agonists on  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes: Pharmacological studies and binding assays. *J Pharm Pharmacol* 1982;34:107-112.
3. Derom EY, Pauwels RA.  
Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long acting sympathomimetic. *Thorax* 1992;47:30-33.
4. Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL.  
Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991;42:115-137.
5. Grønnerød TA, von Berg A, Schwabe G, Soliman S.  
Formoterol via Turbuhaler<sup>®</sup> gave better protection than terbutaline against repeated exercise challenge for up to 12 hours in children and adolescents. *Respiratory Medicine* 2000; 94(7):661-667
6. Ind P, Börszörmenyi Nagy G, Pietinalho A, Shiner R, Villasante C, Brander R, Larsson P.  
Formoterol 4.5 mcg, used as needed via Turbuhaler<sup>®</sup> was as safe and well tolerated as terbutaline 0.5 mg. *Eur Resp J* 1999; ERS-99 (P1086).
7. Löfdahl C-G, Svedmyr N.  
Formoterol fumarate, a new  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. Acute studies of selectivity and duration of effect after inhaled and oral administration. *Allergy* 1989;44:264-271.
8. Mak JCW, Grandordy B, Barnes PJ.  
High affinity [<sup>3</sup>H]formoterol binding sites in lung: characterization and autoradiographic mapping. *Eur J Pharmacol* 1994;269:35-41.
9. National Institute of Health, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report, March 1993, Publication #95-3659, January 1995.
10. Nelson HS, Weiss, ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, and SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. *CHEST*, 2006;129:15-26

11. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A.  
Effect of inhaled formoterol and budesonide on asthma exacerbations. *N Engl J Med*, 1997;337:1405-11.
12. Politiek MJ, Boorsma M, Aalbers R.  
Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1999;13:988-992.
13. Ramsdale EH, Otis J, Kline PA, Gontovnick LS, Hargreave FE, O'Byrne PM.  
Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled  $\beta_2$ -agonist formoterol. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:998-1001.
14. Rott Z, Böcskei C, Poczi M, Juhász, Larsson P, Rosenborg J.  
On the relative therapeutic index between formoterol Turbuhaler<sup>®</sup> and salbutamol pressurized metered dose (pMDI) inhaler in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998;12(Suppl 28):324s.
15. Sasaki H, Kamimura H, Enjoji Y, Shiobara Y.  
Absorption and distribution of formoterol fumarate in rats. *Oyo Yakuri* 1983;25(6):981-991.
16. Scheurs AJM et al.  
A dose-response study with formoterol Turbuhaler as maintenance therapy in asthmatic patients. *ERJ* 1996;9:1678-1683.
17. Seberová E and A Andersson.  
Oxis<sup>®</sup> (formoterol given by Turbuhaler<sup>®</sup>) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by pMDI. *Respiratory Medicine* 2000, 94, 607-611.
18. Tattersfield A, Löfdahl CG, Postma DS, Ekström T, Eivindson A, Schreurs A, Rasidakis A, Karlsson K, Larsson P.  
On demand treatment: Comparison of formoterol and terbutaline in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159 (No. 3 Pt 2):A636.
19. The 1999 Canadian Asthma Consensus Report.  
*Canadian Medical Association Journal*, November 30, 1999; 161(11 Suppl).
20. Tötterman KJ, Huhti L, Sutinen E, Backman R, Pietinalho A, Falck M, Larsson P, Selroos O.  
Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler<sup>®</sup> for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998;12:573-579.
21. Trofast J, Österberg K, Källström B-L, Waldeck B.  
Steric aspects of agonism and antagonism at  $\beta$ -adrenoceptors: Synthesis of and

- pharmacological experiments with the enantiomers of formoterol and their diastereomers. *Chirality* 1991;3:443-450.
22. van der Molen T et al.  
Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. *Thorax* 1996;52:535-539.
  23. Vilsvik J, Ankerst J, Palmqvist M, Persson G, Schaanning J, Schwabe G, Johansson Å.  
Protection against exercise-induced bronchoconstriction during regular treatment with formoterol Turbuhaler® b.i.d. in adult asthmatics. *Eur Resp J* 1999; ERS-99 (P1085).
  24. Wallin A, Sandström T, Rosenhall L, Melander B.  
Time course and duration of bronchodilatation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax* 1993;48:611-614. Correction *Thorax* 1993;48:1188. Letters to the Editor *Thorax* 1994;49:95.
  25. Wegener T, Hedenström H, Melander B.  
Rapid onset of action of inhaled formoterol in asthmatic patients. *Chest* 1992;102:535-538.

## IMPORTANT : À LIRE

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

## **Pr** OXEZE® TURBUHALER®

fumarate de formotérol dihydraté en poudre sèche pour  
inhalation orale

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OXEZE TURBUHALER et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OXEZE TURBUHALER. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nuisible même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

#### Raisons d'utiliser ce médicament

OXEZE TURBUHALER est utilisé **seulement en traitement d'appoint à un corticostéroïde en inhalation** pour aider à soulager les problèmes respiratoires chez les patients atteints d'asthme et de maladies semblables. Votre médecin a prescrit OXEZE TURBUHALER parce que votre asthme ou celui de votre enfant n'est pas bien maîtrisé avec les médicaments antiasthmatiques actuels (c.-à-d. glucocorticostéroïdes en inhalation accompagnés d'un bronchodilatateur à courte durée d'action au besoin). Il faut toujours utiliser un glucocorticostéroïde en inhalation lorsqu'on prend OXEZE TURBUHALER.

L'efficacité et l'innocuité d'OXEZE TURBUHALER n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans.

Note pour les parents : Il est important de surveiller votre enfant pour s'assurer qu'il prend bien OXEZE TURBUHALER et un corticostéroïde en inhalation en même temps. Si vous ne pouvez pas être certain que votre enfant prend les **deux** médicaments en même temps, consultez alors votre médecin. Un produit d'association pourrait être requis.

#### Effets de ce médicament

Lorsqu'il est pris régulièrement avec un corticostéroïde en inhalation, un traitement d'entretien avec OXEZE

TURBUHALER pris deux fois par jour soulage des symptômes comme l'essoufflement ou les prévient pendant 24 heures chez les patients atteints d'asthme ou de maladies semblables.

Le formotérol est un bronchodilatateur à action rapide et à longue durée d'action. Il élargit les voies respiratoires pour permettre de respirer plus facilement. L'effet d'OXEZE TURBUHALER se fait habituellement sentir en 1 à 3 minutes.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**  
OXEZE TURBUHALER ne doit pas être utilisé pour procurer un soulagement pendant une crise soudaine d'essoufflement.

#### **N'oubliez pas :**

- Ne prenez pas OXEZE TURBUHALER sans un corticostéroïde en inhalation. Si vous recevez un traitement contre l'asthme, vous devriez toujours recevoir OXEZE TURBUHALER et un corticostéroïde en inhalation à prendre conjointement. Le corticostéroïde en inhalation réduit l'inflammation dans vos poumons tandis qu'OXEZE TURBUHALER dilate vos voies respiratoires. Un troisième agent, un médicament de secours, doit être utilisé pour soulager les crises soudaines d'essoufflement (crises d'asthme).
- N'utilisez pas OXEZE TURBUHALER si vous êtes allergique au formotérol ou au lactose inhalé (qui pourrait contenir des résidus de protéine du lait).
- N'utilisez pas OXEZE TURBUHALER si vous présentez un problème cardiaque appelé tachyarythmie (battements cardiaques rapides et/ou irréguliers).

#### Ingrédient médicinal

Fumarate de formotérol dihydraté.

#### Ingrédients non médicinaux

Lactose monohydraté (qui pourrait contenir des résidus de protéine du lait).

#### Formes pharmaceutiques

Poudre sèche pour inhalation orale : 6 mcg et 12 mcg/dose.  
Chaque inhalateur contient 60 doses.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### **Mises en garde importantes pour les patients asthmatiques**

OXEZE TURBUHALER peut augmenter le risque de décès liés à l'asthme. Il peut accroître le risque d'hospitalisations liées à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, il est conseillé de faire ce qui suit :

- OXEZE TURBUHALER doit être utilisé **uniquement** comme traitement **d'appoint** lorsque vos symptômes d'asthme ne sont pas suffisamment maîtrisés par votre corticostéroïde en inhalation.

- OXEZE TURBUHALER doit toujours être utilisé conjointement avec un corticostéroïde en inhalation.
- Votre médecin pourrait réduire votre dose d'OXEZE TURBUHALER ou mettre fin au traitement par OXEZE TURBUHALER s'il évalue que votre asthme est suffisamment maîtrisé (réduction progressive du traitement).

Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes concernant l'usage d'OXEZE TURBUHALER.

AVANT d'utiliser OXEZE TURBUHALER, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé, en particulier un problème cardiaque ou thyroïdien (thyrotoxicose) ou le diabète;
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction, ou une réaction inhabituelle ou allergique au formotérol ou au lactose, ou à d'autres médicaments pour des troubles respiratoires;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.

#### **Quand faut-il appeler un médecin**

Si vous utilisez votre bronchodilatateur à action rapide plus souvent ou si vous croyez que cet agent est moins efficace, DITES-LE IMMÉDIATEMENT À VOTRE MÉDECIN. Ce dernier pourrait ajuster votre traitement.

Si vos symptômes vous réveillent la nuit, DITES-LE IMMÉDIATEMENT À VOTRE MÉDECIN. Ce dernier pourrait ajuster votre traitement.

Si vous avez pris tous vos médicaments selon les directives du médecin sans que vos symptômes soient soulagés ou si vous notez une aggravation soudaine de l'essoufflement, VOUS POURRIEZ AVOIR BESOIN D'UN TRAITEMENT D'URGENCE.

#### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins : vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec OXEZE TURBUHALER :

- Bêta-bloquants (type de médicament contre les troubles cardiaques et de gouttes pour les yeux).

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

La dose d'OXEZE TURBUHALER varie d'une personne à l'autre. Suivez attentivement les directives de votre médecin. Elles peuvent différer des renseignements contenus dans cette notice.

#### **Asthme**

**Pour le traitement d'entretien de l'asthme, OXEZE TURBUHALER doit être pris en même temps qu'un médicament anti-inflammatoire, comme un corticostéroïde, pour réduire l'inflammation causée par l'asthme dans les poumons.** Les médicaments anti-inflammatoires et OXEZE TURBUHALER ont été conçus pour agir ensemble en vue de traiter efficacement votre état. Vous devez continuer de prendre régulièrement les médicaments anti-inflammatoires que votre médecin vous a donnés. Même si vous vous sentez mieux, vous NE DEVEZ PAS arrêter le traitement ni diminuer les doses des médicaments anti-inflammatoires ou d'OXEZE TURBUHALER sans avoir d'abord consulté votre médecin.

**Dose habituelle pour adultes :** 6 mcg ou 12 mcg deux fois par jour, pris à 12 heures d'intervalle. Certains adultes devront peut-être prendre 24 mcg, deux fois par jour.

**Dose quotidienne maximale :** 48 mcg par jour.

**Dose habituelle pour enfants/adolescents (6 à 16 ans) :** 6 mcg ou 12 mcg deux fois par jour, pris à 12 heures d'intervalle.

**Dose quotidienne maximale :** 24 mcg par jour.

**Note pour les parents :** Il est important de surveiller votre enfant pour s'assurer qu'il prend bien OXEZE TURBUHALER et un corticostéroïde en inhalation en même temps. Si vous ne pouvez pas être certain que votre enfant prend les **deux** médicaments en même temps, consultez alors votre médecin. Un produit d'association pourrait être requis.

#### **Pour la prévention de l'asthme provoqué par l'effort**

**Dose habituelle pour adultes et enfants/adolescents (6 ans et plus) :** 6 mcg ou 12 mcg, avant l'effort.

**Dose maximale pour adultes :** 48 mcg par période de 24 heures.

**Dose maximale pour enfants/adolescents :** 24 mcg par période de 24 heures.

**NE dépassez PAS la dose prescrite par le médecin.**

Vous devriez consulter votre médecin si :

- votre dose habituelle ne vous soulage pas;
- les effets d'une dose durent moins de 12 heures;
- vous prenez plus de 48 mcg d'OXEZE TURBUHALER pendant 3 jours de suite.

Ces signes peuvent indiquer que votre asthme s'aggrave.

#### **Dose oubliée**

Si vous avez oublié de prendre une dose et vous en rendez compte moins de 6 heures après, prenez-la le plus tôt possible.

Vous devriez retourner ensuite à l'horaire habituel. Mais s'il s'est écoulé plus de 6 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Ne prenez jamais une double dose d'OXEZE TURBUHALER pour compenser une dose oubliée.** En cas de doute, demandez des conseils au médecin ou au pharmacien.

### Surdose

**En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.**

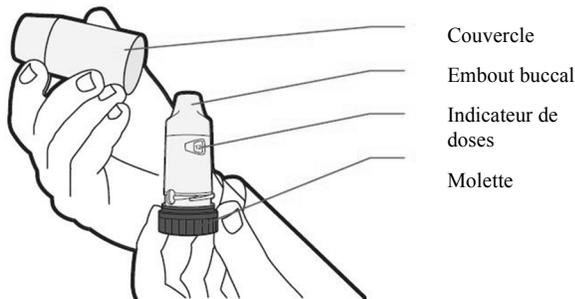
Il n'y a pas de données cliniques sur la prise en charge de la surdose. Les signes et les symptômes les plus fréquents pouvant survenir après une surdose sont les suivants :

- Tremblements
- Maux de tête
- Battements cardiaques rapides

### COMMENT UTILISER L'INHALATEUR OXEZE TURBUHALER

Avant d'utiliser OXEZE TURBUHALER pour la première fois, il est important que vous lisiez les instructions ci-dessous et que vous les suiviez attentivement.

TURBUHALER est un inhalateur multidose qui libère de très petites quantités de poudre. Quand vous inspirez avec l'inhalateur TURBUHALER, la poudre est acheminée aux poumons. Par conséquent, vous devez **inhaler aussi vivement et profondément** que vous le pouvez par l'embout buccal.



Avant d'utiliser un **NOUVEL** inhalateur pour la première fois, il faut le préparer. Suivez les étapes sous la section **A**, intitulée **Comment préparer un NOUVEL inhalateur pour utilisation.**

Pour l'utilisation régulière de votre inhalateur, suivez les étapes sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose.**

### **A. Comment préparer un NOUVEL inhalateur pour utilisation :**

Vous ne devez préparer votre **NOUVEL** inhalateur pour utilisation **qu'une seule fois**. Vous n'avez pas besoin de répéter ces étapes, même si l'inhalateur n'est pas utilisé régulièrement.

ÉTAPE 1 Dévissez et enlevez le couvercle (figure 1). Vous entendrez un léger bruit lorsque vous dévissez le couvercle. C'est normal.

Figure 1



ÉTAPE 2 Tenez l'inhalateur à la verticale. Ne tenez pas l'inhalateur par l'embout buccal.

- Tournez la **molette turquoise** le plus loin possible dans une direction (dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse; la direction dans laquelle vous tournez la molette en premier n'a aucune importance).

Figure 2

- Tournez la molette turquoise le plus loin possible dans la direction opposée (figure 2).
- À un certain moment lorsque vous tournez la molette, **vous entendrez un «déclic»**. Cela fait partie du processus de préparation.



ÉTAPE 3 **Répétez l'ÉTAPE 2** une autre fois. Ensuite, suivez les étapes sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose, en commençant à l'ÉTAPE 2.**

### **B. Comment prendre une dose :**

Pour prendre une dose correctement, suivez ces 4 étapes :

ÉTAPE 1 Dévissez et enlevez le couvercle (figure 1). Vous entendrez un léger bruit lorsque vous dévissez le couvercle. C'est normal.

Figure 1



ÉTAPE 2 Tenez l'inhalateur à la verticale. Ne tenez pas l'inhalateur par l'embout buccal.

- Tournez la **molette turquoise** le plus loin possible dans une direction (dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse; la direction dans laquelle vous tournez la molette en premier n'a aucune importance).
- Tournez la molette turquoise le plus loin possible dans la direction opposée (figure 2).

Une dose est maintenant chargée.

- À un certain moment lorsque vous tournez la molette, **vous entendrez un «déclic»**. Cela fait partie du processus de chargement.

**REMARQUE :** Si vous **échappez** ou **agitez** accidentellement OXEZE TURBUHALER, ou si vous **expirez dedans** après avoir chargé une dose, la dose sera perdue. Dans ce cas, répétez l'ÉTAPE 2 pour charger une nouvelle dose.

ÉTAPE 3 **Expirez** en gardant la bouche éloignée de l'embout buccal (figure 3). Ensuite, placez doucement l'embout buccal entre les dents.

ÉTAPE 4 Refermez les lèvres autour de l'embout buccal. Ne mordillez pas l'embout buccal et ne le serrez pas avec les dents.

- **Inspirez aussi vivement et profondément** que vous le pouvez (figure 4).
- Vous pouvez ne pas goûter ni sentir le médicament après l'inhalation. C'est normal.
- Avant d'expirer, n'oubliez pas de retirer l'inhalateur de la bouche.

**Si plus d'une dose a été prescrite, répétez les ÉTAPES 2 à 4.** Lorsque vous aurez pris le nombre de doses prescrit, **revisez le couvercle fermement.**

Figure 2



Figure 3



Figure 4



**Remarque :** N'essayez pas d'enlever l'embout buccal ou de le faire tourner. L'embout buccal peut être tourné, mais il est fixé à l'inhalateur et ne doit pas être enlevé. N'utilisez pas l'inhalateur TURBUHALER s'il est endommagé.

---

#### **J'ai oublié combien de fois j'ai tourné la molette turquoise. Que dois-je faire?**

---

L'inhalateur TURBUHALER est conçu de manière à charger uniquement une dose à la fois. Si vous vous ne souvenez plus du nombre de fois que vous avez tourné la molette turquoise, vous pouvez recommencer le processus. Suivez les étapes ci-dessous. Vous ne chargerez pas deux doses.

Si vous utilisez un **NOUVEL** inhalateur pour la première fois, commencez au début de l'ÉTAPE 2 sous la section **A**, intitulée **Comment préparer un NOUVEL inhalateur pour utilisation.**

Pour l'utilisation régulière de votre inhalateur, commencez au début de l'ÉTAPE 2 sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose.**

---

#### **Comment savoir si ma dose a été chargée?**

---

**En tournant la molette turquoise le plus loin possible dans une direction PUIS dans l'autre, vous chargerez correctement une dose de médicament.** À un certain moment durant le processus, vous entendrez un «déclic». Cela fait partie du processus de chargement. Si vous n'êtes pas certain d'avoir entendu un «déclic», répétez à partir du début de l'ÉTAPE 2 sous la section **B**, intitulée **Comment prendre une dose.** Cela n'entraînera pas le chargement de deux doses. L'inhalateur TURBUHALER est conçu de manière à charger uniquement une dose à la fois.

---

#### **Comment dois-je nettoyer mon inhalateur?**

---

Nettoyez l'extérieur de l'embout buccal une fois par semaine avec un papier-mouchoir **sec**. N'utilisez **jamais** d'eau ni un autre liquide pour le nettoyer. Si du liquide pénètre dans l'inhalateur, celui-ci risque de mal fonctionner.

---

#### **Comment savoir quand il est temps d'utiliser un nouvel inhalateur?**

---

OXEZE TURBUHALER est muni d'un indicateur de doses. L'indicateur de doses vous indique environ combien de doses il reste dans l'inhalateur. L'indicateur de doses bouge lentement chaque fois que vous chargez une dose. Chaque 20<sup>e</sup> dose est indiquée par un numéro, et chaque 10<sup>e</sup> dose est indiquée par un tiret (figure 5). Pour les 10 dernières doses, le fond de la fenêtre repère est rouge. Quand le chiffre «0» sur fond rouge atteint le milieu de la fenêtre repère, il est temps de jeter l'inhalateur et d'en utiliser un nouveau. Le bruit que vous entendez lorsque vous agitez l'inhalateur est produit par le dessiccateur (agent qui protège contre l'humidité), et

non par le médicament. OXEZE TURBUHALER ne peut être rempli de nouveau et on doit le jeter quand toutes les doses sont épuisées.

Figure 5



### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En règle générale, vous ne devriez pas ressentir d'effets secondaires quand vous utilisez OXEZE TURBUHALER. Toutefois, comme tout autre médicament, OXEZE TURBUHALER peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

Les effets secondaires sont les suivants :

- Maux de tête
- Tremblements
- Étourdissements
- Nausées
- Crampes musculaires
- Éruption cutanée
- Changements dans l'équilibre du sel dans le sang (faible taux de potassium)
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Battements cardiaques rapides
- Troubles du sommeil
- Variations de la tension artérielle
- Hypertension
- Troubles comportementaux
- Agitation
- Incapacité de se détendre
- Nervosité

Quand des effets secondaires se produisent, ils sont généralement légers et disparaissent après une ou deux semaines de traitement. Toutefois, vous devez dire à votre médecin si un de ces effets secondaires vous incommode ou persiste.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien*
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Inconnu	Douleurs à la poitrine	X	

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien*
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Essoufflement et respiration sifflante soudains, peu de temps après l'inhalation d'OXEZE			X
Battements cardiaques irréguliers		X	
Bronchospasme (essoufflement, oppression dans la poitrine)			X
<i>Réactions allergiques</i> Éruption cutanée sous forme de boursouffures, urticaire n'importe où sur le corps, ou démangeaisons			X
<i>Réactions allergiques</i> Respiration sifflante et douleur ou oppression dans la poitrine soudaines; ou enflure des paupières, du visage ou des lèvres			X

\*Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important que vous consultiez votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'OXEZE TURBUHALER, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rappelez-vous de garder OXEZE TURBUHALER hors de la vue et de la portée des enfants.

Revissez toujours le couvercle après avoir utilisé OXEZE TURBUHALER. Conservez l'inhalateur à température ambiante (15-30 °C).

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

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet secondaire en ligne, par la poste ou par télécopieur, ou
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :  
1-800-461-3787

Cette notice a été préparée par :  
AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

OXEZE<sup>®</sup>, TURBUHALER<sup>®</sup> et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

©AstraZeneca 2000 – 2018

Dernière révision : 23 avril 2018