Pharmacie Carlin
-Herboriste-

ANSM - Mis à jour le : 01/08/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**FORADIL 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de formotérol ..... 12 microgrammes

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose (pouvant contenir des traces de protéines de lait).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique continu de l'asthme
  - chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta?2 agonistes à action rapide et de courte durée,
  - et/ou en cas de symptômes nocturnes,

  en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

N.B. : le formotérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta?2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.

- Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Les gélules doivent être administrées uniquement par voie inhalée.**

1 inhalation (soit 1 gélule) contient 12 microgrammes de fumarate de formotérol.

FORADIL, poudre pour inhalation en gélule, doit être utilisé exclusivement avec l'inhalateur Aerolizer fourni dans l'emballage de FORADIL.

**Posologie**

**Asthme**

Réservé aux adultes et aux enfants de plus de 6 ans :

- Traitement symptomatique continu de l'asthme :
  - dose usuelle : 1 à 2 gélules à inhaler 2 fois par jour (correspondant à 12 à 24 microgrammes de formotérol)
  - dose maximale : 24 microgrammes 2 fois par jour (soit 2 gélules à inhaler matin et soir)

FORADIL doit être prescrit en complément d'un traitement de fond avec un corticoïde inhalé.

La dose maximale recommandée en traitement continu est de 48 microgrammes par jour pour un adulte et de 24 microgrammes par jour pour un enfant de plus de 6 ans.

*Adultes*

Si nécessaire, 1 à 2 gélules supplémentaires par jour peuvent être inhalées pour soulager les symptômes d'asthme, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 48 microgrammes. Cependant, si le recours à des doses supplémentaires est plus qu'occasionnel (ex : plus de 2 jours par semaine), ce qui pourrait indiquer une aggravation de la maladie sous-jacente, une consultation médicale s'impose afin de réévaluer le traitement.

FORADIL ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes aigus d'une crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, un bêta?2 agoniste de courte durée d'action devra être utilisé (voir rubrique 4.4)

*Population pédiatrique :*

*Enfant de plus de 6 ans (traitement de fond)*

1 gélule à inhaler (12 microgrammes) deux fois par jour dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de l'asthme. FORADIL doit être prescrit en complément d'un traitement de fond avec un corticoïde inhalé.

Pour les enfants âgés de 6 à 12 ans, l'utilisation d'une spécialité contenant l'association fixe de corticoïde inhalé et du bêta?2 mimétique à longue durée d'action est recommandé, sauf dans les cas où les produits doivent être pris séparément. FORADIL ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes aigus d'une crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, un bêta?2 agoniste de courte durée d'action devra être utilisé (voir rubrique 4.4).

FORADIL n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans.

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort ou déclenché par l'exposition à un allergène connu :

Le contenu d'une gélule (12 microgrammes) doit être inhalé au moins 15 minutes avant l'effort ou avant l'exposition à un allergène. Chez les patients adultes ayant un antécédent d'asthme sévère, l'inhalation de 2 gélules (24 microgrammes) peut être nécessaire en mesure de prévention.

Chez les patients avec un asthme persistant, le recours à FORADIL en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort ou par l'exposition à un allergène connu ne pouvant être évitée peut-être indiqué, mais l'asthme doit être également traité par un corticoïde inhalé.

**Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

*Adultes (âgés de 18 ans et plus)*

La dose usuelle est de 1 à 2 gélules (12 à 24 microgrammes) à inhaler deux fois par jour.

Si besoin, des inhalations supplémentaires peuvent néanmoins être prises occasionnellement pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 gélules par jour (soit 48 microgrammes par jour traitement continu et inhalations supplémentaires comprises) et sans dépasser 2 gélules à chaque prise.

Fréquence d'administration *(*Adultes et enfants de plus de 6 ans, quelle que soit l'indication)

L'effet bronchodilatateur de FORADIL reste significatif 12 heures après l'inhalation. Dans la plupart des cas, le traitement continu à raison de 2 fois (matin et soir) par jour permet donc de contrôler, aussi bien le jour que la nuit, la bronchoconstriction associée à la pathologie chronique.

**Mode d'administration**

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

LES GÉLULES NE DOIVENT PAS ÊTRE AVALÉES.

Elles doivent être administrées par voie inhalée à l'aide de l'appareil adéquat réservé à cet effet et fourni dans la boite de Foradil. Il est important de montrer au patient comment utiliser l'inhalateur et de bien lui préciser que les gélules ne doivent pas être avalées (voir rubrique 4.4).

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure par lui-même du bon usage de l'appareil par le patient.

Mode d'emploi

Des instructions détaillées sur le mode d'emploi sont incluses dans la notice du médicament.

1. retirer le capuchon de protection
2. tenir fermement le socle et faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche
3. placer la gélule dans le logement prévu à cet effet. Important : les gélules doivent être retirées de l'emballage immédiatement avant usage uniquement.
4. refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale
5. appuyer sur les 2 boutons poussoirs en maintenant l'inhalateur en position verticale, puis relâcher,
6. expirer à fond
7. placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres, incliner la tête en arrière, inspirer rapidement et très profondément par la bouche
8. retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration aussi longtemps que possible. Puis, respirer normalement. Ouvrir l'inhalateur pour vérifier qu'il ne reste plus de poudre. S'il reste de la poudre, renouveler l'inhalation
9. après utilisation, sortir la gélule vide, replacer l'embout buccal et remettre le capuchon de protection.

Entretien : nettoyer l'embout buccal et le logement de la gélule avec un linge sec afin d'enlever tout résidu de poudre.

Il convient d'informer le patient que les gélules de gélatine peuvent se fragmenter et que des petits morceaux de gélatine peuvent atteindre la bouche ou la gorge lors de l'inspiration au travers de l'embout buccal. La fragmentation de la gélule peut être réduite en évitant de percer la gélule plus d'une fois. L'ingestion éventuelle de la gélatine qui constitue la gélule ne présente pas de risque.

**Populations spéciales**

**Insuffisance rénale**

L'utilisation du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubriques 5.1 et 5.2).

**Insuffisance hépatique**

L'utilisation du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubriques 5.1 et 5.2).

**Sujet âgé (?65 ans)**

Les propriétés pharmacocinétiques du formotérol n'ont pas été étudiées chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). Les données disponibles, issues des essais cliniques menés chez des patients âgés, suggèrent qu'aucune différence de posologie n'est nécessaire chez ces patients par rapport aux autres adultes (voir rubrique 5.1).

## 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Le formotérol est un bronchodilatateur de longue durée d'action.

**Mortalité liée à l'asthme**

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer si le taux de décès liés à l'asthme était augmenté chez les patients traités avec FORADIL.

Il ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme et doit être réservé au traitement continu de fond. Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta?2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes. Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta?2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique.

Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

**Dose recommandée.** La dose de FORADIL doit être adaptée aux besoins de chaque patient et doit toujours être la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique. Cette dose ne devra jamais dépasser la dose maximale quotidienne recommandée (voir rubrique 4.2).

La sécurité à long terme d'un traitement quotidien à des doses supérieures à 48 microgrammes par jour chez les adultes asthmatiques, 24 microgrammes par jour chez les enfants asthmatiques et 24 microgrammes par jour chez les patients atteints de BPCO, n'a pas été

établie.

Nécessité d'une corticothérapie inhalée concomitante dans l'asthme. FORADIL ne doit pas être utilisé (et n'est pas suffisant) en tant que traitement de première intention dans l'asthme. Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta?2 mimétiques. Le formotérol, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes par voie inhalée et ne doit en aucun cas s'y substituer.

Chez les patients asthmatiques, il est recommandé de toujours prescrire FORADIL, un bêta?2 agoniste de longue durée d'action, en association avec un traitement de fond par corticoïde inhalé chez les patients non contrôlés par les corticoïdes inhalés seuls ou lorsque la sévérité de la maladie implique de débuter un traitement à la fois avec un bêta?2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalés. Bien que FORADIL puisse être introduit en tant que traitement additionnel quand les corticoïdes inhalés ne suffisent plus pour contrôler les symptômes de l'asthme, FORADIL ne doit pas être initié chez un patient si une exacerbation sévère est en cours ou si l'asthme s'est aggravé de façon significative et/ou subite.

FORADIL ne doit pas être associé à un autre bêta?2 mimétique de longue durée d'action.

Le patient doit être informé sur la nécessité de poursuivre le traitement anti-inflammatoire après introduction de FORADIL, et ceci même si les symptômes s'améliorent.

Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, il peut être envisagé de réduire progressivement les doses de FORADIL. Il est important de surveiller régulièrement ces patients chez qui les doses seront progressivement diminuées. La dose minimale efficace de FORADIL devra être utilisée.

?Exacerbations de l'asthme. Des études cliniques réalisées avec FORADIL ont suggéré que la fréquence de survenue d'exacerbations sévères d'asthme était augmentée chez les patients traités avec FORADIL comparés aux patients ayant reçu un placebo, particulièrement chez les patients âgés de 6 à 12 ans (voir rubrique 4.8). Ces études ne permettent pas une quantification précise des différences de fréquence de survenue des exacerbations sévères d'asthme entre les groupes de traitement.

Bronchospasme paradoxal : comme avec tout produit inhalé la possibilité d'un bronchospasme doit être prise en compte. Dans ce cas, il conviendra d'arrêter immédiatement le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Ce médicament contient du lactose monohydraté (moins de 500 microgrammes par dose délivrée). En général, cette quantité est sans inconvénient chez les patients intolérants au lactose. Le lactose présent dans cette spécialité peut néanmoins contenir des traces de protéines de lait pouvant déclencher des réactions allergiques chez les patients allergiques aux protéines de lait.

**Précautions d'emploi**

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

Le formotérol devra être administré sous surveillance médicale étroite, notamment concernant les doses maximales, en cas d'hyperthyroïdie, de phéochromocytome, ou chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, de cardiopathie ischémique, de troubles du rythme (particulièrement bloc auriculo-ventriculaire du 3$^{ème}$ degré et tachyarythmies), d'insuffisance cardiaque sévère, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, de décompensation

cardiaque sévère, de sténose aortique sous-valvulaire idiopathique ou de toute affection cardiaque, d'hypertension artérielle sévère, d'anévrisme, ou de thyréotoxicose.

Le formotérol peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc. La prudence est recommandée chez les patients présentant ou ayant un risque d'allongement de l'intervalle QTc (QTc>0,44 sec) et chez les patients traités avec des médicaments ayant un effet sur l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

En raison des effets hyperglycémiants des bêta?2 sympathomimétiques, tel que FORADIL, une surveillance accrue de la glycémie est conseillée en début de traitement chez les patients diabétiques.

Hypokaliémie : Le traitement par un bêta?2 agoniste tel que FORADIL peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. L'hypokaliémie peut augmenter le risque de survenue d'arythmie cardiaque. Une prudence particulière est conseillée dans l'asthme aigu sévère, car les risques associés à l'hypokaliémie peuvent être augmentés par l'hypoxie. L'effet hypokaliémiant peut être potentialisé par l'administration concomitante de dérivés xanthiques, de corticoïdes et de diurétiques. Dans ces situations, il convient donc de surveiller la kaliémie.

**Erreur de voie d'administration**

Des cas de patients ayant avalé par erreur des gélules de FORADIL, au lieu de placer ces gélules dans le dispositif d'inhalation Aerolizer, ont été rapportés. Dans la majorité des cas, ces ingestions n'ont pas entraîné d'effets secondaires. Les professionnels de santé doivent veiller à ce que le patient utilise correctement l'inhalateur Aerolizer de FORADIL (voir rubrique 4.2). En cas de non-amélioration des symptômes sous traitement, il convient de vérifier l'utilisation correcte de l'inhalateur par le patient.

**Population pédiatrique : enfants de moins de 6 ans**

Le formotérol ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 6 ans en l'absence de données cliniques suffisantes dans cette classe d'âge.

Cette spécialité n'est pas adaptée aux enfants dont le débit inspiratoire est inférieur à 16 litres par minute en raison de l'aspiration inefficace de la poudre à travers le dispositif.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec FORADIL.

Les bêta?bloquants peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. FORADIL ne doit donc pas être utilisé en même temps que les bêta?bloquants (même en collyres), sauf si nécessité absolue.

Un traitement concomitant avec d'autres agents sympathomimétiques tels que les autres bêta?2 sympathomimétiques ou l'éphédrine peut potentialiser les effets indésirables et nécessiter une diminution de la dose de FORADIL.

Un traitement concomitant par dérivés xanthiques, corticoïdes ou diurétiques tels que les thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, peut potentialiser le risque d'effet indésirable rare d'hypokaliémie des bêta?2 agonistes (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie est un facteur favorisant de l'arythmie cardiaque chez les patients traités par des glycosides digitaliques.

Il existe un risque théorique qu'un traitement concomitant avec d'autres substances connues pour prolonger l'intervalle QTc puisse entraîner une interaction pharmacodynamique avec le formotérol et augmenter le risque potentiel d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.4). En effet, l'action d'agonistes adrénergiques sur le système cardiovasculaire peut être potentialisée par exemple par les substances suivantes : certains antihistaminiques (comme la terfénadine, l'astémizole, la mizolastine) certains antiarythmiques (comme la quinidine, le disopyramide, le procainamide), les phénothiazines, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les macrolides (par

exemple l'érythromycine) et les antidépresseurs tricycliques.

Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant un anesthésique volatil halogéné.

Les effets de FORADIL sur la bronchodilatation peuvent être augmentés par les agents anticholinergiques.

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Femmes en âge de procréer**

Il n'existe pas de recommandation particulière concernant les femmes en âge de procréer.

**Grossesse**

Les données concernant l'utilisation de FORADIL chez la femme enceinte sont limitées. Un nombre limité d'études chez l'animal ne montre pas d'effets nocifs directs ou indirects de FORADIL en termes de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de donnés cliniques pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou f?totoxique du formotérol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Dans les études effectuées chez l'animal, l'utilisation de formotérol a provoqué des pertes embryonnaires lors de la nidation, a réduit la survie postnatale précoce et le poids à la naissance. Ces effets sont apparus pour des expositions systémiques nettement supérieures à celles atteintes aux posologies recommandées chez l'Homme.

Le formotérol, comme d'autres stimulants bêta?2 adrénergiques, peut inhiber les contractions en fin de grossesse, en raison de son effet relaxant sur la musculature utérine lisse.

Quel que soit le stade de la grossesse, un traitement par FORADIL peut être envisagé s'il est nécessaire pour obtenir le contrôle de l'asthme et si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par le f?tus. Le risque potentiel d'utilisation chez l'homme n'est pas connu.

**Allaitement**

Les données concernant l'utilisation de FORADIL chez la femme en période d'allaitement sont limitées. Chez l'Homme, le passage du formotérol dans le lait maternel n'est pas connu. Le formotérol a été retrouvé en petites quantités dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). En conséquence et en raison du passage de nombreuses substances dans le lait maternel, l'utilisation de FORADIL au cours de l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par l'enfant.

**Fertilité**

Chez l'Homme, il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet du formotérol sur la fertilité. Aucune altération de la fertilité n'a été observée dans des études menées chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

FORADIL n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

**4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour les bêta-2 agonistes, tels que les tremblements et les palpitations, sont plutôt modérés et disparaissent après quelques jours de traitement.

Un excipient, le lactose, contient de petites quantités de protéines de lait, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

**Exacerbations sévères de l'asthme**

Des études cliniques contrôlées contre placebo, menées chez des patients traités par FORADIL pendant au moins 4 semaines, ont montré une augmentation de l'incidence des exacerbations sévères dans le groupe traité par FORADIL, particulièrement chez les enfants âgés de 5 à 12 ans (0,9% pour une dose de 10 à 12 microgrammes 2 fois/jour - 1,9% pour une dose de 24 microgrammes 2 fois/jour) par rapport au groupe de patients sous placebo (0,3%).

*Expérience clinique chez l'adolescent et l'adulte asthmatiques :*

Dans 2 études pivot contrôlées menées pour l'enregistrement aux Etats-Unis, incluant un effectif total de 1095 patients de 12 ans et plus, des exacerbations sévères (aggravation aiguë de l'asthme menant à l'hospitalisation) sont survenues plus fréquemment dans le groupe de patients sous FORADIL 24 microgrammes 2 fois/jour (9/271 - 3,3%) que dans le groupe de patients sous FORADIL 12 microgrammes 2 fois/jour (1/275 - 0,4%), le groupe placebo (2/277 - 0,7%) ou le groupe salbutamol (2/272 - 0,7%). Les patients ne recevaient pas de traitement corticoïdes concomitants.

Une étude complémentaire a été ensuite menée chez 2085 patients afin de comparer la survenue d'événements indésirables graves liés à l'asthme dans chacun des groupes (faible et forte dose de FORADIL). Les résultats de cette étude de 16 semaines n'ont pas montré de relation dose-effet Le pourcentage de patients ayant présenté des exacerbations sévères dans cette étude a été un peu plus élevé dans le groupe FORADIL que dans le groupe placebo (pour les 3 groupes traités en double aveugle : FORADIL 24 microgrammes 2 fois/jour (2/527 - 0,4%), FORADIL 12 microgrammes 2 fois/jour (3/527 - 0,6%) et placebo (1/514 - 0,2%) et pour le groupe traité en ouvert : FORADIL 12 microgrammes 2 fois/jour et jusqu'à 2 inhalations supplémentaires (1/517 - 0,2%).

*Population pédiatrique : Expérience clinique chez l'enfant asthmatique âgé de 5 à 12 ans :*

La tolérance de FORADIL 12 microgrammes 2 fois/jour versus 24 microgrammes 2 fois/jour et le placebo a été évaluée dans une large étude clinique multicentrique, randomisée en double aveugle, de 52 semaines incluant 518 enfants asthmatiques (5 à 12 ans) nécessitant un traitement quotidien par bronchodilatateur et anti-inflammatoire. Les enfants sous FORADIL 24 microgrammes 2 fois/jour (11/171 - 6,4%) et FORADIL 12 microgrammes 2 fois/jour (8/171 - 4,7%) ont eu plus d'exacerbations sévères que les enfants ayant reçu le placebo (0/176 - 0%).

**Tableaux récapitulatifs des effets indésirables**

Les effets indésirables liés à la prise de formotérol (Tableau 1) sont listés selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes. La version de MedDRA utilisée est la version 15.1. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence,

du plus fréquent au moins fréquent. A l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont basées sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1 000), très rare (<1/10 000), cas isolés inclus.

**Tableau 1. Effets indésirables issus des études cliniques et provenant d'autres sources**

| | |
|---|---|
| **Affections du système immunitaire :** | |
| Rare : | réaction d'hypersensibilité (incluant hypotension, bronchospasme, urticaire, angi?dème, prurit, rash, réactions cutanées) |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** | |
| Rare : | hypokaliémie |
| Très rare : | hyperglycémie |
| **Affections psychiatriques :** | |
| Peu fréquent : | agitation (incluant agitation motrice), anxiété, nervosité, troubles du sommeil (insomnie) |
| **Affections du système nerveux :** | |
| Fréquent : | céphalées, tremblements |
| Très rare : | dysgueusie (altération du goût), sensations vertigineuses |
| **Affections cardiaques :** | |
| Fréquent : | palpitations |
| Peu fréquent : | tachycardie |
| Rare : | arythmies (dont fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles) |
| Très rare : | angine de poitrine, allongement de l'intervalle QT, ?dèmes périphériques |
| **Affections vasculaires :** | |
| Très rare : | variations de la pression artérielle |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** | |
| Peu fréquent : | bronchospasme, irritation de la gorge (avec toux et enrouement) |
| Très rare : | bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4) |
| **Affections gastro-intestinales :** | |
| Peu fréquent : | sécheresse buccale |
| Rare : | nausées |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** | |

| | |
|---|---|
| Peu fréquent : | crampes musculaires, myalgies |

**Effets indésirables signalés avec l'utilisation de FORADIL depuis sa commercialisation (fréquence indéterminée)**

Les effets indésirables suivants ont été observés depuis la commercialisation chez des patients traités avec FORADIL. Ces effets indésirables ont été rapportés sous la forme de notifications spontanées, et sont présentés par classe de systèmes organes selon la classification MedDRA La version de MedDRA utilisée est la version 15.1. Au sein de chaque classe de systèmes organes, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence (Tableau 2). Ces effets ayant été signalés spontanément dans la population générale (dont la taille n'est pas mesurable), il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence.

**Tableau 2. Effets indésirables rapportés de façon spontanée ou dans la littérature (fréquence indéterminée)**

| |
|---|
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** |
| augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et des corps cétoniques |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** |
| rash |

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

### 4.9. Surdosage

**Symptômes**

L'expérience clinique de prise en charge d'un surdosage est limitée. Un surdosage de FORADIL risque d'entraîner les effets indésirables typiquement associés aux bêta-2 mimétiques : céphalées, tremblements, palpitations. Dans des cas isolés, les événements suivants ont été rapportés : tachycardie, allongement de l'intervalle QTc, trouble du rythme (dont les arythmies ventriculaires), acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, variation tensionnelle, hypertension, nausées et vomissements. Dans ces cas, un traitement symptomatique est indiqué.

**Traitement**

Une surveillance est indiquée et un traitement symptomatique doit être prescrit si nécessaire. Dans les cas les plus sévères, le patient pourra être hospitalisé.

Le recours à des bêta?bloquants cardiosélectifs peut être envisagé mais uniquement sous surveillance médicale et avec prudence, l'utilisation de bêta?bloquants pouvant provoquer un bronchospasme. La kaliémie doit être surveillée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs bêta?2 adrénergiques, code ATC : R03AC13**

## Mécanisme d'action

Le formotérol est un stimulant bêta?2 sélectif puissant. Après inhalation, il exerce un effet bronchodilatateur grâce à une action stimulante sur les récepteurs bêta?2 du muscle lisse bronchique chez les patients présentant une obstruction des voies aériennes réversible.

Après inhalation d'une dose unique il entraîne une bronchodilatation rapide (1 à 3 minutes), maximum en 2 heures, persistant environ 12 heures. Aux doses thérapeutiques, les effets cardiovasculaires sont minimes et occasionnels.

Le formotérol inhibe la libération de l'histamine et des leucotriènes à partir des cellules pulmonaires humaines sensibilisées passivement. Des expérimentations animales ont mis en évidence certaines propriétés anti-inflammatoires, telles une inhibition de l'?dème et de l'accumulation de cellules inflammatoires.

Chez l'Homme, FORADIL a montré son efficacité dans la prévention du bronchospasme induit par les allergènes inhalés, l'exercice physique, l'air froid, l'histamine ou la méthacholine.

Chez des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive, FORADIL aux doses de 12 ou 24 microgrammes à raison de 2 fois par jour a permis d'obtenir un effet bronchodilatateur rapide chez les patients souffrant d'une BPCO stable qui persistait plus de 12 heures. Il a été montré que la qualité de vie de ces patients était améliorée par le traitement (St George Respiratory Questionnaire).

## Efficacité et sécurité clinique

## Etudes cliniques

### Asthme

Vingt-sept essais cliniques ont été menés chez des sujets de différents âges, couvrant les populations pédiatriques, adultes et âgées. Ces essais cliniques contrôlés ont montré la supériorité du formotérol par rapport au placebo et au salbutamol dans le traitement de l'asthme sur une durée de traitement allant de 1 jour (dose unique) à 12 semaines. De plus, 4 essais cliniques de suivi, en ouvert, comprenant les populations pédiatrique, adulte et âgée des études précédentes, ont été menés. Ces essais ont montré un profil d'efficacité et de tolérance de FORADIL acceptable sur une durée de traitement supplémentaire de 12 mois. Trois des essais cliniques majeurs ayant soutenu l'indication du formotérol dans le traitement de l'asthme chez l'enfant, l'adulte, et le sujet âgé, respectivement, sont décrits ci-dessous.

L'étude DP/PD2 était une étude multicentrique, en double aveugle, à groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, comparant le formotérol 12 et 24 microgrammes par jour en poudre sèche, au salbutamol, 1200 microgrammes par jour en poudre sèche, administrés chez 219 enfants asthmatiques (âgés de 5 à 13 ans). L'étude a permis de conclure que le formotérol, 12 microgrammes administré deux fois par jour sous forme de gélules de poudre sèche par inhalation au moyen du dispositif Aerolizer, a un effet bronchodilatateur supérieur au salbutamol 400 microgrammes en poudre sèche administré trois fois par jour, après 12 semaines de traitement. L'effet bronchodilatateur était mesuré en termes de débit expiratoire de pointe (DEP). Le formotérol 12 microgrammes administré deux fois par jour était légèrement mieux toléré que le salbutamol 400 microgrammes administré trois fois par jour ou le formotérol 6 microgrammes administré deux fois par jour, sur une durée de traitement de trois mois.

L'étude DP/RD1 était une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à groupes parallèles, comparant plusieurs doses de formotérol 12 microgrammes avec plusieurs doses de salbutamol 400 microgrammes, administrés sous forme de poudre sèche, chez 304

patients asthmatiques (âgés de 19 à 72 ans) sur une période de traitement actif de 12 semaines. L'étude a permis de conclure que le formotérol 12 microgrammes deux fois par jour est statistiquement supérieur à la fois au salbutamol 400 microgrammes quatre fois par jour et au placebo en ce qui concerne la principale variable évaluée : le DEP matinal, avant inhalation. Le formotérol 12 microgrammes deux fois par jour était aussi bien toléré que le salbutamol 400 microgrammes quatre fois par jour ou le placebo sur une période de traitement de trois mois.

L'étude DP/RD3 était une étude multicentrique, en double aveugle, à groupes parallèles comparant l'efficacité et la tolérance à 3 mois du formotérol, 12 et 24 microgrammes administré deux fois par jour sous forme de poudre sèche par inhalation, avec celles du salbutamol 400 microgrammes administré quatre fois par jour sous forme de poudre sèche par inhalation chez 262 patients âgés (64 à 82 ans) asthmatiques. L'étude a permis de conclure que le formotérol 12 et 24 microgrammes administré deux fois par jour est statistiquement supérieur au salbutamol 400 microgrammes quatre fois par jour, en ce qui concerne la principale variable évaluée, le DEP matinal avant inhalation, sur une période de 3 mois. Le formotérol était légèrement mieux toléré que le salbutamol.

**Prophylaxie des bronchospasmes induits par l'inhalation d'allergènes, par l'air froid, ou par l'exercice physique**

Quatre études cliniques ont été menées avec le formotérol chez des patients traités en prévention des bronchospasmes induits par l'exercice physique et deux études chez des patients traités en prévention des bronchospasmes induits par l'inhalation d'allergènes. Trois études majeures supportant l'indication de FORADIL en prophylaxie des bronchospasmes induits par l'inhalation d'allergènes, par l'air froid ou par l'exercice physique sont décrites ci-dessous.

*Prophylaxie de la bronchoconstriction induite par l'exercice physique*

Une étude en crossover randomisée, en double aveugle, à double placebo, et à dose unique a comparé le formotérol 12 et 24 microgrammes (poudre sèche pour inhalation en gélule), l'albutérol 180 microgrammes (aérosol-doseur) versus placebo chez 17 patients (âgés de 13 à 50 ans) dans la prévention de la bronchoconstriction induite par l'exercice physique. L'étude a permis de conclure qu'une dose unique de formotérol 12 ou 24 microgrammes offre une plus grande protection contre la bronchoconstriction induite par l'exercice physique (évaluée par le volume expiratoire maximal par seconde, VEMS) comparé au placebo à 15 minutes et à 4, 8 et 12 heures après l'administration. Les deux doses de formotérol ont fourni une protection significativement meilleure que l'albutérol à 4, 8 et 12 heures après l'administration. Aucune différence significative en termes d'efficacité n'a été identifiée entre les doses de formotérol de 12 et 24 microgrammes. Un nombre moindre d'effets secondaires a été rapporté avec le formotérol 24 microgrammes.

*Prophylaxie de la bronchoconstriction induite par les allergènes*

Un essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, chez 24 patients asthmatiques (âgés de 17 à 40 ans) servant aussi de témoin, a évalué l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de 24 microgrammes de formotérol inhalé dans la prévention de la bronchoconstriction induite par les allergènes, entre 3 et 32 heures après inhalation du médicament à l'essai. L'étude a permis de conclure que le formotérol conduit à une protection significative et de longue durée contre la bronchoconstriction induite par les allergènes, évaluée par le VEMS. Dans cette étude, le formotérol a montré un excellent profil de tolérance.

*Prophylaxie de la bronchoconstriction induite par l'air froid*

Dans une étude contrôlée, la durée de l'effet du formotérol inhalé (24 microgrammes) a été comparée à celles d'un placebo et de l'albutérol inhalé (200 microgrammes) chez 12 sujets

adultes asthmatiques ayant subi des tests d'hyperventilation avec de l'air froid sec (-20°C) sur 4 journées d'étude. Au cours de la journée de contrôle, ils ont été soumis à quatre tests d'hyperventilation pour s'assurer de la stabilité fonctionnelle. Au cours des trois jours restants, après un premier test d'hyperventilation, ils ont inhalé le placebo, l'albutérol ou le formotérol de façon randomisée, en double aveugle. Le test d'hyperventilation a été répété à 1, 4 et 8 h et, si l'effet bloquant était toujours présent, 12 et 24 h après que le médicament ait été administré. L'étude a permis de conclure que la protection contre la bronchoconstriction (évaluée par le VEMS) induite par hyperventilation d'air non conditionné chez des sujets asthmatiques est significativement prolongée après formotérol comparé à l'albutérol.

**BPCO**

Deux grands essais multinationaux multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés, à groupes parallèles ont été menés dans la population cible de patients BPCO (études 25827 02 056 et 25827 02 058). Les deux études étaient contrôlées contre placebo et comprenaient un bras comparateur actif. Dans les deux études, l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du formotérol 12 et 24 microgrammes deux fois par jour administré à l'aide du dispositif Aerolizer comparé au placebo. Dans chaque essai, une analyse supplémentaire a été effectuée sur des patients classés comme étant « réversibles » ou « irréversibles » en début d'étude sur la base d'un seuil d'augmentation de 15% du VEMS 30 minutes après l'inhalation de 200 microgrammes de salbutamol. Environ 50% des patients avaient une BPCO réversible dans les deux essais.

L'étude 25827 02 056 était une étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles comparant deux doses de fumarate de formotérol poudre sèche inhalé (12 et 24 microgrammes deux fois par jour) avec un placebo et avec le bromure d'ipratropium administré avec un aérosol-doseur pressurisé (40 microgrammes quatre fois par jour) durant 12 semaines chez 698 patients BPCO (âgés de 40 à 87 ans). L'étude a permis de conclure que le fumarate de formotérol (12 et 24 microgrammes deux fois par jour) conduit à des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (évaluée par l'aire sous la courbe du VEMS) comparé au placebo après 12 semaines de traitement. Le fumarate de formotérol a aussi permis d'améliorer la qualité de vie des patients et a été plus efficace que le bromure d'ipratropium (40 microgrammes quatre fois par jour) pour un profil de tolérance satisfaisant et comparable entre les deux traitements.

L'étude 25827 02 058 était une étude randomisée, à groupes parallèles, comparant deux doses de fumarate de formotérol poudre sèche pour inhalation (12 et 24 microgrammes) avec le placebo (en double aveugle) et avec la théophylline à libération prolongée administrée par voie orale (200-400 mg) à des doses individuelles basées sur les taux sériques (en ouvert), chaque traitement étant administré deux fois par jour pendant une année chez 725 patients BPCO (âgés de 34 à 88 ans). L'étude a permis de conclure que le fumarate de formotérol à la dose de 12 ou 24 microgrammes deux fois par jour conduisait à des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la fonction pulmonaire évaluée par l'aire sous la courbe du VEMS) comparé au placebo après 12 semaines de traitement. Le fumarate de formotérol a également amélioré la qualité de vie des patients et était plus efficace que la théophylline pour une meilleure tolérance.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le formotérol agissant localement au niveau du poumon, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. Aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques du formotérol, après inhalation, sont inférieures aux limites de sensibilité des méthodes d'analyse.

**Absorption**

Le formotérol est rapidement absorbé après inhalation. Les pics plasmatiques sont atteints 5 à 10 minutes environ après l'inhalation. Il est probable que la majeure partie du formotérol administré soit dégluti et donc absorbé au niveau du tractus digestif.

**Distribution et biotransformation**

La liaison aux protéines plasmatiques est de 61 à 64% (albumine : 34%). Le formotérol est essentiellement métabolisé par glucuronisation directe et est entièrement éliminé. Une autre voie de métabolisation consiste en une O-déméthylation suivie d'une glucuronisation puis élimination complète. Plusieurs enzymes sont responsables de la glucuronisation et de l'O-déméthylation du formotérol suggérant ainsi un faible risque d'interaction médicamenteuse due à l'inhibition d'une isoenzyme spécifique impliquée dans le métabolisme du formotérol.

Aux doses thérapeutiques, le formotérol n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450.

La clairance plasmatique totale et le volume de distribution n'ont pas été déterminés.

**Élimination**

La substance active et ses métabolites sont entièrement éliminés, les deux tiers d'une dose orale étant éliminés dans les urines et un tiers dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

La majeure partie d'une dose de formotérol est éliminée par métabolisation. Après inhalation, 6 à 9% de la dose (en moyenne) sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Près de 20% d'une dose intraveineuse sont excrétés sous forme intacte dans les urines. La demi-vie terminale après inhalation est estimée à 17 heures.

**Populations spécifiques**

Le retentissement d'une diminution de la fonction rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du formotérol chez le sujet âgé n'est pas connu. Compte-tenu du métabolisme essentiellement hépatique du formotérol une diminution de l'exposition systémique est attendue chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets du formotérol observés dans les essais de toxicité chez le Rat et le Chien étaient surtout d'ordre cardiovasculaire et consistaient en une hyperémie, une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Ce sont des effets pharmacologiques connus après l'administration de fortes doses de bêta?2 sympathomimétiques.

Une certaine réduction de la fécondité a été observée chez les rats mâles après une forte exposition systémique au formotérol. Le formotérol n'a eu aucun effet génotoxique lors des tests in vitro et in vivo. Chez le Rat et la Souris, une légère augmentation d'incidence des léiomyomes utérins bénins a été observée. Cela est considéré comme un effet de classe observé chez les rongeurs après une exposition prolongée à de fortes doses de bêta?2 sympathomimétiques.

**Carcinogénicité**

Une légère augmentation de la survenue de tumeurs surrénales sous-capsulaires bénignes a été observée chez des souris mâles traitées à de fortes doses. Cependant, cette tendance n'a pas été retrouvée dans une seconde étude, dans laquelle les modifications pathologiques observées consistaient en une légère augmentation de la survenue de tumeurs bénignes du muscle lisse dans le tractus génital chez les femelles et de tumeur du foie chez les mâles et les femelles. Les tumeurs du muscle lisse sont des effets connus des bêta?agonistes administrés à fortes doses chez les rongeurs.

Deux études menées chez le Rat, avec un large éventail de doses administrées, ont montré une augmentation du léiomyome du mésovarium. Ces tumeurs bénignes sont typiquement associées à des traitements de long terme avec de fortes doses de médicaments stimulant les récepteurs adrénergiques. Une augmentation de la survenue de kystes ovariens et de tumeurs bénignes à cellules de la granulosa/thèque a également été observée ; chez le Rat, les bêta?agonistes sont connus pour avoir des effets sur les ovaires, ces effets étant spécifiquement observés chez les rongeurs. Quelques autres types de tumeurs, observées dans la 1ère étude avec de fortes doses, ont été retrouvées à des fréquences proches de celles historiquement enregistrées dans la population contrôle, et n'ont pas été retrouvées lors d'expérimentations réalisées à des doses plus faibles.

Aucune augmentation statistiquement significative de la fréquence de survenue de ces tumeurs n'a été observée à la plus faible dose utilisée dans la seconde étude réalisée chez le Rat, une dose correspondant à une exposition au médicament 10 fois supérieure au maximum recommandé en pratique clinique chez l'Homme.

Sur la base de ces résultats et de l'absence d'effet mutagène, il a été conclu que l'utilisation de formotérol à des doses thérapeutiques ne présentait pas de risque carcinogène.

**Toxicité sur la reproduction**

Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. L'effet du formotérol sur la fertilité et sur l'aptitude reproductrice a été évalué chez des rats mâles et femelles ayant atteint la maturité sexuelle. Les études de reproduction chez le rat n'ont montré aucune baisse de la fertilité ni d'effet sur le développement embryonnaire précoce à des doses orales allant jusqu'à 3 mg/kg (soit environ 1200 fois la dose quotidienne maximale de poudre sèche pour inhalation, en mg/m$^2$ recommandée chez l'Homme). Le formotérol administré par voie orale était excrété dans le lait des rats femelles allaitantes.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté (pouvant contenir des traces de protéines de lait).

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine.

Composition de l'encre d'impression : gommes laques, oxyde de fer noir, propylène glycol, solution concentrée d'ammoniaque, alcool N-butylique, alcool isopropylique, éthanol anhydre, eau purifiée.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

- 10 gélules sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) avec inhalateur

- 30 gélules sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) avec inhalateur

- 60 gélules sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) avec inhalateur

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

**SANDOZ**
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

#### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 570 677 9 3 : 10 gélules sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) avec inhalateur

- 34009 337 733 7 3 : 30 gélules sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) avec inhalateur

- 34009 337 734 3 4 : 60 gélules sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) avec inhalateur

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I