

MONOGRAPHIE

Fr OXEZE[®] TURBUHALER[®]

(fumarate de formotérol dihydraté)

6 µg/dose mesurée

et

12 µg/dose mesurée

Inhalateurs de poudre sèche pour inhalation orale

Bronchodilatateur

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de préparation :
2 février 2000

Date de révision : 9 février 2009

Numéro de contrôle : 127274

OXEZE[®] et TURBUHALER[®] sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

TABLE DES MATIÈRES

MONOGRAPHIE.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	2
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.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION.....	13
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	15
TOXICOLOGIE.....	17
RÉFÉRENCES.....	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	32
AU SUJET DE CE MÉDICAMENT.....	32
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	32
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT	33
EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.....	35
EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.....	36
COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT	36
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS	36

Fr OXEZE® TURBUHALER®

fumarate de formotérol dihydraté

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Inhalation orale	Turbuhaler/ 6 µg/dose mesurée fumarate de formotérol dihydraté 12 µg/dose mesurée fumarate de formotérol dihydraté	Lactose monohydraté (qui pourrait contenir des résidus de protéine du lait) <i>Voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) est indiqué dans le traitement et la prévention des symptômes des maladies pulmonaires obstructives réversibles, dont l'asthme, chez les patients* de 6 ans et plus.

*Cela comprend les patients qui suivent une corticothérapie concomitante par inhalation et qui :

- ont besoin d'un traitement d'entretien biquotidien et à long terme de l'asthme;
- ont parfois besoin de recourir à un bronchodilatateur;
- présentent une bronchoconstriction aiguë;
- souffrent d'asthme nocturne;
- présentent une bronchoconstriction provoquée par l'effort.

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

OXEZE TURBUHALER ne doit pas être utilisé chez les patients dont l'asthme peut être traité par l'inhalation occasionnelle d'un agoniste bêta₂ à action brève.

Pour le traitement des asthmatiques, OXEZE TURBUHALER ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'appoint chez les patients qui n'obtiennent pas la maîtrise adéquate à l'aide de doses faibles ou moyennes de corticostéroïdes par inhalation ou dont la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement composé de deux médicaments d'entretien, c'est-à-dire OXEZE TURBUHALER ajouté à un corticostéroïde par inhalation (voir MISES EN GARDES).

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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde

- Des données ressorties d'une vaste étude contrôlée par placebo et menée aux États-Unis (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial), qui comparait l'innocuité du salmétérol (un agoniste β₂-adrénergique à action prolongée) à celle du placebo, ont montré une hausse des décès liés à l'asthme lorsque le salmétérol était ajouté au traitement antiasthmatique initial. Bien que les résultats de l'étude soient particuliers au salmétérol, l'une des conclusions tirées de cette étude est que les agonistes β₂-adrénergiques à action prolongée peuvent augmenter le risque d'exacerbation de l'asthme et possiblement, de décès liés à l'asthme.
- Bien que les données disponibles sur le fumarate de formotérol dihydraté ne semblent pas indiquer un risque accru, on ne peut exclure la possibilité que les résultats obtenus avec le salmétérol s'appliquent à tous les agonistes β₂-adrénergiques à action prolongée, y compris le fumarate de formotérol dihydraté, l'ingrédient actif d'OXEZE TURBUHALER.
- Pour le traitement des asthmatiques, OXEZE TURBUHALER ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'appoint chez les patients qui n'obtiennent pas la maîtrise adéquate à l'aide de doses faibles ou moyennes de corticostéroïdes par inhalation ou dont la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement composé de deux médicaments d'entretien, c'est-à-dire OXEZE TURBUHALER ajouté à un corticostéroïde par inhalation.

Généralités

OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) doit être utilisé comme traitement d'appoint à une dose faible à modérée de corticostéroïdes par inhalation. Ne pas utiliser OXEZE TURBUHALER en monothérapie chez les patients asthmatiques ou pour remplacer une corticothérapie par voie orale ou par inhalation.

Les patients qui ont besoin d'un traitement avec OXEZE TURBUHALER doivent aussi suivre une thérapie anti-inflammatoire optimale avec des corticostéroïdes. Il faut informer les patients de continuer à prendre leur médicament anti-inflammatoire après le début du traitement avec OXEZE TURBUHALER, et ce, même si leurs symptômes s'atténuent. Tout changement dans la posologie des corticostéroïdes doit être apporté SEULEMENT après une évaluation clinique.

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 par 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.

Traitement des symptômes aigus

On peut utiliser OXEZE TURBUHALER pour traiter les symptômes aigus; toutefois, on doit consulter un médecin si l'on remarque une diminution de l'efficacité du bronchodilatateur de secours ou une hausse du nombre d'inhalations habituellement requises (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

OXEZE TURBUHALER et la prise en charge de l'asthme

On peut utiliser OXEZE TURBUHALER pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme, à raison de deux prises par jour, et/ou au besoin. 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. L'utilisation régulière d'OXEZE TURBUHALER en traitement d'entretien biquotidien doit aller de pair avec un traitement anti-inflammatoire approprié. On doit aussi tenir compte des points suivants dans la prise en charge de l'asthme avec OXEZE TURBUHALER :

- Il ne faut pas cesser la corticothérapie par voie orale ou par inhalation, ni tout autre traitement anti-inflammatoire.
- Il faut fournir au patient les renseignements nécessaires sur l'emploi des agonistes β_2 à action prolongée dans le traitement aigu de l'asthme, et surveiller de près l'observance du traitement.

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 par inhalation à action rapide (p. ex. formotérol, 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 l'agoniste β_2 à action rapide par 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 de l'agoniste β_2 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 par 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 agonistes β_2 . On a rapporté un léger allongement de l'intervalle QTc et/ou une baisse du taux de potassium sérique 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 des patients digitalisés (voir PRÉCAUTIONS). On recommande de surveiller le taux de potassium sérique 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 pourraient présenter les affections suivantes : cardiopathie ischémique, arythmies cardiaques, plus particulièrement bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, décompensation cardiaque importante, hypertension grave, cardiomyopathie 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 agonistes β_2 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 par 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. Cet agent contient du lactose (600 μg par dose mesurée) 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 agonistes β_2 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 : À l'heure actuelle, OXEZE TURBUHALER n'est pas recommandé au besoin chez les enfants de moins de 12 ans. Il n'est pas non plus recommandé chez les enfants de moins de 6 ans dans le traitement d'entretien à long terme et la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort, 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).

RÉACTIONS 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 agonistes β_2 . On n'a pas rapporté de réactions médicamenteuses particulièrement sérieuses ou inattendues. Les fréquences citées ci-dessous proviennent des données regroupées des essais cliniques et de la pharmacovigilance. Les effets secondaires prévisibles sur le plan pharmacologique pendant tout traitement avec un agoniste β_2 , 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 par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut apparaître dans de très rares cas. Les réactions indésirables suivantes peuvent être considérées courantes (fréquence $\geq 1\%$ et $< 10\%$) : tremblements, palpitations et céphalées; inhabituelles (fréquence $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) : crampes musculaires, tachycardie, agitation, nervosité et troubles du sommeil; rares (fréquence $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) : arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles), réactions d'hypersensibilité (p. ex. bronchospasme, exanthème, urticaire, prurit) et hypokaliémie; très rares (fréquence $< 0,01\%$) : angine de poitrine, hyperglycémie, perturbation du goût, étourdissements et variations de la tension artérielle.

Réactions indésirables du médicament observées 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 µg 2 f.p.j.	12 µg 2 f.p.j.	
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)	
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 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants, 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 β_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 agonistes β_2 . 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 β_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 des asthmatiques, OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'appoint chez les patients qui n'obtiennent pas la maîtrise adéquate à l'aide de doses faibles ou moyennes de corticostéroïdes par inhalation ou dont la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement composé de deux médicaments d'entretien, c'est-à-dire OXEZE TURBUHALER ajouté à un corticostéroïde par inhalation (voir MISES EN GARDES 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 l'agoniste β_2 à action rapide par 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 par 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. Traitement d'entretien biquotidien à long terme

Pris régulièrement deux fois par jour, OXEZE TURBUHALER fournit une bronchodilatation 24 heures sur 24 et peut remplacer la prise régulière d'un bronchodilatateur à action brève et rapide par inhalation (p. ex. salbutamol ou terbutaline), 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 µg d'OXEZE TURBUHALER, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. Certains patients peuvent avoir besoin de 24 µg, deux fois par jour. Chez les adultes, la dose maximale recommandée est de 48 µg par jour.

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

Traitement au besoin

2. Pour le soulagement de la bronchoconstriction aiguë chez les patients qui suivent un traitement d'entretien avec OXEZE TURBUHALER :

Adultes et adolescents (12 à 16 ans) : La dose habituelle est de 6 ou 12 µg au besoin.

3. Pour le soulagement de la bronchoconstriction aiguë et la prévention du bronchospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré une corticothérapie par inhalation :

Adultes et adolescents (12 à 16 ans) : La dose habituelle est de 6 ou 12 µg au besoin.

4. Pour la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort :

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

Quand on utilise OXEZE TURBUHALER au besoin, la dose maximale sur une période de 24 heures ne doit généralement pas dépasser 72 µg chez les adultes et 48 µg chez les adolescents. L'emploi prolongé (plus de 3 jours consécutifs) de plus de 48 µg peut signaler une maîtrise sous-optimale de l'asthme et la nécessité de réévaluer le traitement.

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 µg et 12 µg par inhalation. On recommande la concentration la plus élevée chez les patients qui ont besoin d'une dose de 12 µg ou plus, deux fois par jour. À l'heure actuelle, OXEZE TURBUHALER n'est pas recommandé au besoin chez les enfants de moins de 12 ans. Il n'est pas non plus recommandé chez les enfants de moins de 6 ans dans le traitement d'entretien à long terme et la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'effort, en raison des données cliniques limitées dans ce groupe d'âge.

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.

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.

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 prochaine dose à l'heure habituelle.

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

SURDOSAGE

L'expérience clinique sur le traitement du surdosage est limité. Un surdosage entraînera probablement les effets typiques des agonistes β_2 -adrénergiques : 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_2 -adrénergiques dans le muscle lisse des bronches, ce qui entraîne le relâchement des fibres musculaires.

Propriétés pharmacodynamiques

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 action brève (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 agonistes β_2 à action prolongée.

Propriétés pharmacocinétiques

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

Dans des études, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après une inhalation par TURBUHALER variait de 21 à 37 % de la dose mesurée. La disponibilité générale totale correspondant au dépôt pulmonaire le plus élevé était d'environ 46 % de la dose mesurée.

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 identifié 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 mesurée de formotérol prise par 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), à l'abri de l'humidité, 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 µg/dose mesurée (60 doses) et 12 µg/dose mesurée (60 doses).

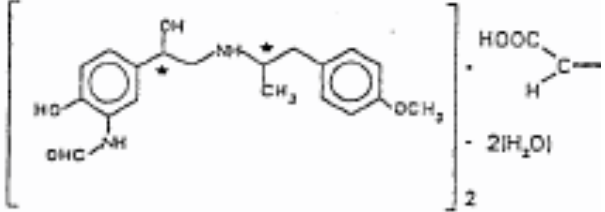
La concentration d'OXEZE TURBUHALER est identifiée par la couleur de la molette : turquoise pâle pour la concentration à 6 µg/dose mesurée et turquoise foncé pour la concentration à 12 µg/dose mesurée.

OXEZE TURBUHALER contient également du lactose (600 µg par dose mesurée). Cette quantité ne devrait normalement causer aucun problème aux personnes intolérantes au lactose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

Absorption et biodisponibilité

Le formotérol administré par 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 de deux études, on a évalué la biodisponibilité pulmonaire moyenne à 21 % et à 37 % de la dose mesurée. La disponibilité générale totale après l'inhalation est d'environ 46 % de la dose mesurée.

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 sorts 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 de doses cliniquement recommandées d'OXEZE TURBUHALER (fumarate de formotérol dihydraté) (6-12 µg 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 mesurée de formotérol par 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 par 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 par 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 µg. 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 µg 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 µg 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 µg 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 agonistes β_2 à action brève par inhalation, et ce début d'action est plus rapide que celui du salmétérol. Des doses uniques de 6, 12, 24 et 48 µg 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 µg d'OXEZE TURBUHALER est semblable à la durée d'action de 50 µg 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 µg 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 µg d'OXEZE TURBUHALER.

Après l'administration d'une dose cumulative de 72 µg 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 µg 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 µg chez des sujets sains ayant un effet significativement différent de l'effet du placebo. Cependant, les changements absolus remarquables même après une dose cumulative de 72 µg 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 potassium sérique 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 potassium sérique 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 DL₅₀ 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 DL₅₀ après administration orale comme étant > 2000 mg/kg chez la souris et le rat adultes, et de 500 à 1000 mg/kg chez les rats (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 agoniste β 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_{max} et de l'ASC moyennes pour le formotérol intact

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C _{max}	ASC	
Souris	p.o. 3 mois	0,1	< 2,2	n.c.	<ul style="list-style-type: none"> - légère hausse du taux d'urée sérique (proportionnelle 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 phosphate sérique (dose élevée) - légère hausse de l'activité de l'ALT sérique (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	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation du gain pondéral - augmentation du poids cardiaque (femelles) - foyer leucocytaire isolé à multiples foyers histopathologiques 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 _{max}	ASC	
	Inhalation 3 mois	0,082	60	63	tachycardie
		0,26	163	108	légère hausse de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes (femelles)
		0,87	341	215	réduction de la numération plaquettaire (proportionnelle à la dose chez les mâles) baisse de la glycémie (proportionnelle à la dose) augmentation du poids cardiaque (plus prononcée chez les femelles) hausse de l'hématocrite (mâles recevant la dose modérée ou élevée) légère hausse du taux d'urée sérique (dose modérée ou élevée) augmentation de l'activité de l'ALT sérique (mâles recevant la 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 _{max}	ASC	
	Inhalation 6 mois	0,026 0,13 0,85	16 63 278	18 68 264	<ul style="list-style-type: none"> - tachycardie - légère hausse de l'Hb, de l'hématocrite et/ou du nombre d'érythrocytes (femelles) - légère diminution de la numération plaquettaire - hausse du taux d'urée sérique (proportionnelle à la dose chez les mâles) - diminution de la glycémie (possiblement proportionnelle à la dose chez les femelles) - légère hausse de l'activité de l'ALT sérique - légère augmentation du potassium sérique (plus prononcée chez les femelles) - augmentation du volume de la miction - légère réduction de l'osmolalité urinaire (femelles - 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 histopathologiques minimaux de fibrose myocardiaque (dose modérée ou élevée) - augmentation du gain pondéral (femelles - dose élevée)

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C _{max}	ASC	
Raton	p.o. 3 mois étude originale	0,2	≥ 3,3	n.c.	légère hausse de la numération leucocytaire totale légère hausse de l'urée sérique (proportionnelle à la dose chez les femelles) diminution de la glycémie (proportionnelle à la dose chez les femelles) augmentation du potassium sérique atrophie testiculaire (non proportionnelle à la dose; aussi observée chez des sujets du groupe témoin) augmentation du poids cardiaque (mâles - dose modérée ou élevée) foyers histopathologiques minimaux d'altérations myocardiques (mâles - dose modérée; sujets des 2 sexes recevant la dose élevée) légère augmentation de l'activité de l'ALT sérique (mâles - 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 _{max}	ASC	
	Inhalation 3 mois	0,028 0,16 0,78	18 97 380	15 82 291	tachycardie - augmentation de la numération leucocytaire totale - légère diminution de la glycémie (femelles) - augmentation du gain pondéral (mâles - dose modérée ou élevée) - augmentation de la consommation alimentaire (mâles - dose modérée ou élevée) - légère augmentation de la numération érythrocytaire (femelles - dose modérée ou élevée) - augmentation du poids cardiaque (dose modérée ou élevée) - légère augmentation de l'hémoglobine (femelles - dose élevée)
Chien	Inhalation 5 jours	0,0005 0,0029 0,015	1,7 6,3 48	n.c. 5,3 44	hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale - tachycardie - légère hausse non proportionnelle à la dose de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire - bronchopneumonie chronique (mâles; non causée par le traitement, mais probablement exacerbée par celui-ci) - hyperventilation et toux (mâles - dose élevée) - foyers légers ou modérés de nécrose/fibrose myocardique (dose élevée)

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

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (animal/homme)		Résultats et observations
			C _{max}	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"> - hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale (proportionnelle à la dose) - décoloration passagère de la kératine des griffes (proportionnelle à la dose) - tachycardie - légère hausse de l'urée et de la créatinine sériques (non proportionnelle à la dose) - fibrose myocardique papillaire (proportionnelle à la dose; 2 sur 10 - dose faible; 3 sur 10 - dose modérée et 5 sur 10 - dose élevée) - extrasystole ectopique ventriculaire (1 femelle sur 5 - dose modérée; 3 femelles sur 5 - dose élevée et 4 mâles sur 5 - dose élevée) - légère réduction de l'hémoglobine et de l'hématocrite (dose modérée ou élevée) - légère augmentation du potassium sérique (dose élevée) - légère augmentation de la glycémie (mâles - dose élevée) - légère hausse de l'activité de l'ALT sérique (femelles - dose élevée)

n.c. = non calculable

* Basé sur une dose de 24 µg 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 agoniste β_2 puissant. Les effets les plus proéminents 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 potassium sérique, ce qui va à l'encontre des observations cliniques habituelles, c.-à-d. une réduction du potassium sérique après une courte exposition à un agoniste β_2 . 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 potassium sérique 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 par 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 β chez les rongeurs.

Tableau 3 Études sur le pouvoir carcinogène en fonction des niveaux posologiques et rapports d'exposition animal/homme* de la C_{max} et de l'ASC moyennes pour le formotérol intact

Espèce	Voie Durée	Dose mg/kg	Rapport d'exposition (Animal/homme)		Résultats et observations
			C _{max}	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 µg 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 par 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_{max} 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 proportionnelle 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.

RÉFÉRENCES

1. Anderson GP.
Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_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 β -agonists on α - and β -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[®] 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 μ g, used as needed via Turbuhaler[®] 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 β_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 [³H]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 β_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[®] 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[®] (formoterol given by Turbuhaler[®]) 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[®] 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 β -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

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

Raisons d'utiliser ce médicament

OXEZE TURBUHALER est utilisé pour aider à soulager les problèmes respiratoires chez les patients atteints d'asthme et de maladies connexes. Votre médecin vous a prescrit OXEZE TURBUHALER parce que votre asthme n'est pas bien maîtrisé avec vos médicaments antiasthmatiques actuels (c.-à-d. glucocorticostéroïdes par inhalation accompagnés d'un bronchodilatateur à action brève au besoin). Il faut toujours utiliser un glucocorticostéroïde par 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.

Effets de ce médicaments

Un traitement d'entretien avec OXEZE TURBUHALER pris deux fois par jour soulage des symptômes comme l'essoufflement pendant 24 heures ou les prévient chez les patients atteints d'asthme ou d'autres maladies semblables.

Le formotérol est un bronchodilatateur à action rapide et prolongée. 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 par les patients qui sont allergiques au formotérol ou au lactose inhalé (qui pourrait contenir des résidus de protéine du lait).

Ingrédient médicinaux

Fumarate de formotérol dihydraté

Ingrédients non médicinaux importants

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

OXEZE TURBUHALER contient une poudre pour inhalation. Cette poudre est un mélange de formotérol et de lactose. (Il est peu probable que la très petite quantité de lactose contenue dans la poudre puisse causer des problèmes aux patients intolérants au lactose.)

Formes pharmaceutiques

OXEZE TURBUHALER est offert en deux concentrations : 6 µg/dose mesurée (60 doses) et 12 µg/dose mesurée (60 doses). TURBUHALER est le nom commercial d'un inhalateur multidoses de poudre sèche. Quand vous inspirez par l'embout buccal, l'inspiration fournit la force requise pour acheminer le médicament aux poumons.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Une vaste étude clinique menée aux États-Unis a montré un risque accru de décès liés à l'asthme et d'autres complications respiratoires graves chez les patients qui avaient pris du salmétérol (un bronchodilatateur à action prolongée) en plus de leur traitement antiasthmatique habituel, par rapport aux patients qui avaient pris un placebo en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. L'ingrédient actif d'OXEZE est le fumarate de formotérol dihydraté, qui est un autre type de bronchodilatateur à action prolongée. Bien que des résultats semblables n'aient pas été observés avec le fumarate de formotérol dihydraté, les risques associés au salmétérol pourraient s'appliquer aux autres bronchodilatateurs à action prolongée, y compris OXEZE.

Votre médecin vous a prescrit OXEZE TURBUHALER parce que votre asthme n'est pas bien maîtrisé avec vos médicaments antiasthmatiques actuels (c.-à-d. glucocorticostéroïdes par inhalation accompagnés d'un bronchodilatateur à action brève au besoin). Il faut toujours utiliser un glucocorticostéroïde par inhalation lorsqu'on prend OXEZE TURBUHALER.

AVANT de commencer à utiliser OXEZE TURBUHALER mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien les points 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;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre;
- 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

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec OXEZE TURBUHALER : certains types de médicaments comme les bêta-bloquants (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou comme gouttes pour les yeux) peuvent réduire ou bloquer l'effet d'OXEZE TURBUHALER lorsqu'ils sont pris en même temps.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

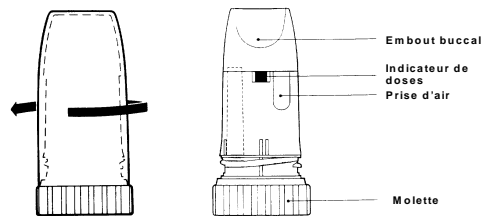
Prière de lire attentivement cette notice avant d'utiliser OXEZE TURBUHALER. Elle contient des renseignements généraux sur OXEZE TURBUHALER qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques de votre médecin ou de votre pharmacien.

Ce médicament est pour vous uniquement. 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.

Veillez conserver cette notice pour pouvoir la consulter en tout temps, jusqu'à ce que le dispositif OXEZE TURBUHALER soit vide.

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.

TURBUHALER est un inhalateur multidoses qui libère de très petites quantités de poudre. Quand vous inspirez dans l'inhalateur TURBUHALER, la poudre est acheminée aux poumons. Par conséquent, vous devez inhaler vivement et profondément par l'embout buccal.



OXEZE TURBUHALER est très facile à utiliser.

Remarque : Vous pouvez ne pas goûter le médicament ni en ressentir le contact lorsque vous inhalez dans OXEZE TURBUHALER. C'est normal.

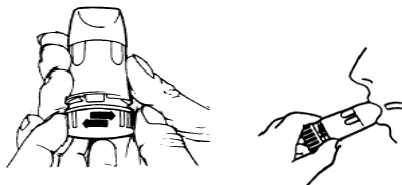
Si vous suivez les instructions ci-dessous, vous recevrez le médicament.

Mode d'emploi de l'inhalateur

Pour administrer une dose, vous n'avez qu'à suivre les instructions ci-dessous.
Dévisser et enlever le couvercle.

Fig. 1

Fig. 2



TOURNER : Tenir l'inhalateur à la verticale, molette vers le bas (fig. 1). Pour charger une dose, **tourner la molette turquoise le plus loin possible dans une direction, puis la ramener à la position initiale.**

DÉCLIC : Le «déclat» que l'on entend signifie que l'inhalateur est prêt à utiliser. **Expirez.** Ne jamais expirer dans l'embout buccal.

INHALER : Placer l'embout buccal entre les dents et refermer les lèvres. Inspirer **vivement et profondément** par la bouche (fig. 2). Ne pas mordiller l'embout buccal ni le serrer avec les dents.

Remarque : Ne pas utiliser l'inhalateur TURBUHALER s'il est endommagé ou si l'embout buccal s'est détaché. Avant d'expirer, retirer l'inhalateur de la bouche.

Si plus d'une dose a été prescrite, répéter les étapes ci-dessus. Revisser le couvercle.

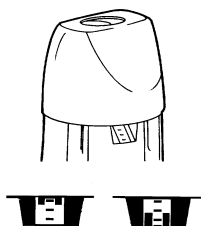
Si vous échappez ou agitez l'inhalateur OXEZE TURBUHALER ou expirez accidentellement dans le dispositif après son chargement, la dose sera perdue. Il faut alors en charger une deuxième et l'inhaler.

Remarque : Ne jamais expirer dans l'embout buccal. Toujours revisser le couvercle après l'emploi.

Étant donné que la quantité de poudre libérée est très petite, vous pouvez ne pas goûter le médicament après l'inhalation. Toutefois, si vous avez suivi les instructions, vous pouvez être certain qu'une dose a été inhalée.

Nettoyage : Nettoyer l'extérieur de l'embout buccal chaque semaine à l'aide d'un papier-mouchoir **sec**. Ne **jamais** utiliser d'eau ni un autre liquide pour le nettoyer. Si du liquide entre dans l'inhalateur, cela peut nuire à son fonctionnement.

Comment peut-on savoir si OXEZE TURBUHALER est vide?



Il reste 20 doses environ VIDE

OXEZE TURBUHALER est muni d'un indicateur de doses. Un nouveau TURBUHALER contient 60 doses pour inhalation. Quand une marque rouge apparaît dans la fenêtre repère située en dessous de l'embout buccal, il reste environ 20 doses. Il est temps de renouveler votre ordonnance.

Quand la marque rouge atteint le bas de la fenêtre repère, vous devez jeter l'inhalateur. Le bruit que l'on entend quand on agite l'inhalateur est produit par le dessiccateur (agent qui protège contre l'humidité), pas par le médicament. OXEZE TURBUHALER ne peut être rempli de nouveau et on doit le jeter quand toutes les doses sont épuisées.

Comment peut-on reconnaître les différents médicaments contre l'asthme?

On pourrait vous prescrire les médicaments suivants d'AstraZeneca pour aider à maîtriser votre asthme. Il est important de les distinguer les uns des autres et de savoir quand les utiliser. Veuillez lire attentivement l'étiquette de chaque inhalateur TURBUHALER avant de l'utiliser.

Médicament	Concentration	Identification
OXEZE TURBUHALER (formotérol)	6 µg/dose	La molette est turquoise pâle. Inscription en braille sous la molette.
OXEZE TURBUHALER (formotérol)	12 µg/dose	La molette est turquoise foncé. Inscription en braille sous la molette.

Médicament	Concentration	Identification
PULMICORT® TURBUHALER (budésonide)	100 µg/dose	La molette est brun pâle. Inscription Budesonide 100 en relief sous la molette.
PULMICORT TURBUHALER (budésonide)	200 µg/dose	La molette est brune. Inscription Budesonide 200 en relief sous la molette.
PULMICORT TURBUHALER (budésonide)	400 µg/dose	La molette est brun foncé. Inscription Budesonide 400 en relief sous la molette.
BRICANYL® TURBUHALER (terbutaline)	0,5 mg/dose	La molette est bleue. Inscription Terbutaline Sulfate 0.5 mg/dose en relief sous la molette.

Des renseignements précis sur l'identification du produit se trouvent sur l'étiquette. Consultez votre médecin ou pharmacien si vous n'êtes pas certain de comprendre à quel moment ou à quelle fréquence vous devez prendre vos médicaments.

Dose habituelle

Traitement d'entretien

- Pour le traitement d'entretien biquotidien et à long terme de l'asthme :

Adultes

La dose habituelle est de 6 ou 12 µg, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. Certains adultes pourraient avoir besoin de 24 µg, deux fois par jour. Chez les adultes, la dose maximale recommandée est de 48 µg par jour.

Enfants de 6 à 16 ans

La dose habituelle est de 6 ou 12 µg, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. Chez les enfants, la dose maximale recommandée est de 24 µg par jour.

Traitement de secours

- Pour le soulagement de la bronchoconstriction aiguë (crises d'asthme) chez les patients qui suivent un traitement d'entretien avec OXEZE TURBUHALER :

Adultes et adolescents de 12 à 16 ans

La dose habituelle est de 6 ou 12 µg, au besoin.

- Pour le soulagement de la bronchoconstriction aiguë (crises d'asthme) et la prévention du bronchospasme (essoufflement ou oppression thoracique) chez les patients qui continuent d'avoir des symptômes en dépit d'un traitement avec des corticostéroïdes par inhalation.

Adultes et adolescents de 12 à 16 ans

La dose habituelle est de 6 ou 12 µg, au besoin. Il faut toujours viser à utiliser la dose efficace la plus faible.

- Pour la prévention de l'asthme provoqué par l'effort :

Adultes et enfants de 6 ans et plus

6 ou 12 µg, avant l'effort

Quand on prend OXEZE TURBUHALER au besoin, la dose maximale pendant une période de 24 heures ne devrait habituellement pas dépasser 72 µg chez les adultes et 48 µg chez les adolescents. L'effet d'OXEZE TURBUHALER se fait habituellement sentir en 1 à 3 minutes et dure jusqu'à 12 heures.

OXEZE TURBUHALER n'est pas recommandé présentement pour usage au besoin chez les enfants de moins de 12 ans. Pour le traitement d'entretien à long terme et la prévention de l'asthme d'effort, OXEZE TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

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 µg d'OXEZE TURBUHALER pendant 3 jours de suite.

Ces signes peuvent indiquer que votre asthme s'aggrave.

Ne dépassez PAS la dose prescrite par le médecin.

Pour le traitement d'entretien de l'asthme, OXEZE TURBUHALER doit être pris avec un agent anti-inflammatoire, comme un corticostéroïde, pour réduire l'inflammation causée par l'asthme dans les poumons.

Vous devez continuer de prendre régulièrement les médicaments anti-inflammatoires que votre médecin a prescrits. Les anti-inflammatoires et OXEZE TURBUHALER ont été conçus pour agir ensemble en vue de traiter efficacement votre état. 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.

Surdosage

Il n'y a pas de données cliniques sur le traitement du surdosage. Les signes et les symptômes les plus fréquents pouvant survenir après un surdosage sont les tremblements, les maux de tête et des battements rapides du cœur.

Communiquer avec votre médecin ou avec le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche si un de ces symptômes vous incommodent ou si vous croyez avoir pris une dose trop forte d'OXEZE TURBUHALER.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose du traitement d'entretien avec OXEZE TURBUHALER deux fois par jour et vous en rendez compte moins de 6 heures après, prenez la dose oubliée le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. S'il s'est écoulé plus de 6 heures quand vous vous rendez compte que vous avez oublié une dose, laissez faire la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

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

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 les plus fréquents sont les tremblements, les maux de tête et les battements rapides du cœur. Parmi les effets secondaires rares ou inhabituels, on note les crampes musculaires, les éruptions cutanées, l'agitation, la nervosité et les troubles du sommeil.

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 incommodent ou persistent. Vous devez aussi communiquer avec votre médecin si un autre effet secondaire inhabituel vous incommodent pendant un traitement avec OXEZE TURBUHALER.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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

***Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important que vous contactiez 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 portée des enfants.**

Revissez le couvercle après avoir utilisé OXEZE TURBUHALER. Gardez l'inhalateur à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), **à l'abri de l'humidité.**

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires inattendus et graves des médicaments, par l'entremise du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez avoir eu une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

**Téléphone sans frais : 1-866-234-2345
Télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
En ligne : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index_f.html
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca**

Par la poste :
Bureau national – Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.astrazeneca.ca, ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Renseignements : 1-800-461-3787
Customer Inquiries : 1-800-668-6000

Remarque importante : Cette notice mentionne certaines des situations où vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent se produire. Rien dans cette notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes au sujet d'OXEZE TURBUHALER.

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

OXEZE[®], PULMICORT[®], BRICANYL[®], TURBUHALER[®]
et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du
groupe AstraZeneca.
© AstraZeneca 2000, 2009

Dernière révision : 9 février 2009