

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FORMOAIR 12 microgrammes, solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (inhalation) contient 12 microgrammes de Fumarate de formotérol dihydraté.
La dose délivrée à l'embout buccal est de 10,1 microgrammes.

Excipient à effet notoire:

Ce médicament contient 8,9 mg d'alcool (éthanol) par inhalation, ce qui équivaut à 0,25 mg/kg pour la dose de deux inhalations chez l'adulte et équivaut à 0,44 mg/kg pour la dose de deux inhalations chez l'adolescent.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Formoair est indiqué dans:

Le traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïdes inhalés et/ou oraux).

La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.

Le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est fonction de la sévérité de la maladie.

Pour l'asthme

Adultes (y compris les sujets âgés) et adolescents âgés de 12 ans et plus:

Dose usuelle: une bouffée matin et soir (soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

Dans les cas sévères: jusqu'à deux bouffées matin et soir au maximum (soit 48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

La dose journalière maximale est de 4 bouffées (48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté).

Population pédiatrique /Enfants âgés de moins de 12 ans :

La sécurité et l'efficacité de Formoair chez les enfants âgés de 0 à 12 ans n'ont pas encore été établies, par conséquent Formoair ne doit pas être utilisé chez ces enfants.

Pour la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Adultes (âgés de 18 ans et plus)

La dose usuelle est de 1 inhalation 2 fois par jour (1 inhalation le matin et 1 inhalation le soir, soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol par jour).

En traitement continu, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 inhalations.

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

Le médicament ne devra pas être utilisé plus de 3 mois après la date de dispensation au patient par le pharmacien (voir rubrique 6.4).

Bien que Formoair agisse rapidement, c'est un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action et il doit, par conséquent, être réservé au traitement régulier continu.

Formoair ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme aiguë.

Pour le traitement des crises aiguës d'asthme, il est recommandé d'avoir recours à un bronchodilatateur β_2 -mimétique par voie inhalée de courte durée d'action.

Les patients devront être avertis de ne pas arrêter ou modifier leur corticothérapie lors de l'instauration du traitement par Formoair.

La persistance ou l'augmentation des symptômes ou leur contrôle insuffisant avec les doses recommandées de Formoair témoignent d'une instabilité de la maladie sous-jacente.

Insuffisance hépatique et rénale

Il n'a pas été réalisée d'étude clinique dans ces populations, néanmoins, les données existantes ne suggèrent pas la nécessité d'un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Mode d'administration

Afin de limiter le risque d'erreur de manipulation du dispositif par le patient, il est utile que le médecin ou un professionnel de santé s'assure que celui-ci utilise correctement l'inhalateur.

Avant la première utilisation de l'inhalateur et après trois jours ou plus de non utilisation, une bouffée sera libérée dans l'air pour assurer le bon fonctionnement du dispositif.

Dans la mesure du possible, les patients doivent être en position verticale, debout ou assis, quand ils actionnent l'inhalateur.

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal.
2. Expirer hors du dispositif aussi profondément que possible.
3. Tenir la cartouche verticalement, en dirigeant le fond vers le haut, et introduire l'embout buccal entre les lèvres bien serrées.
4. Inspirer profondément par la bouche tout en appuyant sur le fond de la cartouche (en haut) afin de libérer une bouffée.
5. Retenir son souffle aussi longtemps que possible sans effort et, pour terminer, retirer l'inhalateur de la bouche.

Si une autre bouffée doit être inhalée, maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes puis répéter les étapes 2 à 5.

Toujours refermer après emploi à l'aide du capuchon protecteur.

IMPORTANT: les étapes 2 à 4 ne doivent pas être effectuées trop rapidement.

Si une partie du gaz s'échappe de la partie supérieure de l'inhalateur ou du côté de l'embout buccal, recommencez à partir de l'étape 2.

Chez les patients dont la capacité de préhension est défaillante, l'inhalateur sera tenu avec les deux mains. Dans ce cas, la partie supérieure de l'inhalateur sera maintenue entre les deux index et la partie inférieure entre les deux pouces.

En cas de difficulté pour le patient de synchroniser l'inspiration avec le déclenchement de l'appareil, une chambre d'inhalation devra être utilisée. Néanmoins, aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'emploi de Formoair avec une chambre d'inhalation.

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

Formoair ne devra pas être utilisé (et n'est pas suffisant) en traitement de première intention dans l'asthme.

Les patients asthmatiques nécessitant un traitement par β_2 -agonistes à longue durée d'action doivent également recevoir un traitement anti-inflammatoire d'entretien optimal par corticoïdes. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients de continuer de prendre leur traitement anti-inflammatoire après l'introduction du traitement par formotérol même si les symptômes régressent. La persistance des symptômes ou la nécessité d'augmenter le traitement par β_2 -agonistes indique une aggravation de la pathologie sous-jacente et doit motiver une réévaluation du traitement d'entretien.

Bien que Formoair puisse être introduit comme traitement additionnel lorsque les corticostéroïdes inhalés ne permettent pas un contrôle adéquat des symptômes de l'asthme, un traitement par Formoair ne doit pas être initié au cours d'une exacerbation sévère aiguë d'asthme ou lors d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme.

Des effets indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent intervenir durant le traitement par Formoair. Les patients devront être informés de la nécessité de continuer leur traitement mais de demander un avis médical si les symptômes de l'asthme demeurent incontrôlés ou empiront après initiation du traitement par Formoair. Les posologies recommandées devront être respectées (voir rubrique 4.2). Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une réduction régulière de la dose de Formoair pourra être envisagée. Il est important de revoir régulièrement les patients dont le traitement a été diminué. La dose minimale efficace de Formoair devra être utilisée.

La dose journalière maximale ne doit pas être dépassée

Un avis médical urgent est requis en cas d'aggravation rapide ou brutale de l'asthme car le pronostic vital peut être engagé à court terme.

L'utilisation de doses unitaires ou quotidiennes significativement plus élevées que celles préconisées devra être évitée en raison de la possibilité d'un retentissement délétère au niveau cardiaque (arythmies, augmentation de la pression artérielle) et de l'apparition de troubles électrolytiques.

Pathologies associées:

La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, un diabète réfractaire, une thyrotoxicose, un phéochromocytome, une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, un rétrécissement aortique sous-valvulaire idiopathique, une hypertension sévère, un anévrisme ou toute autre pathologie cardiovasculaire sévère, telle qu'une cardiopathie ischémique, une tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère et des vasculopathies occlusives, notamment une artériosclérose.

Le formotérol peut induire un allongement de l'intervalle QTc. Il convient d'être prudent lors du traitement des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, qu'il soit congénital ou induit par un médicament (QTc > 0,44 secondes) et chez les patients traités par des médicaments affectant l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

En raison des effets hyperglycémiques des β_2 -agonistes, une surveillance supplémentaire de la glycémie est recommandée initialement chez les patients diabétiques.

Formoair ne devra pas être administrée dans les 12 heures minimum précédant une anesthésie aux anesthésiques halogénés.

Bronchospasme paradoxal

Comme pour tout traitement inhalé, le risque de bronchospasme paradoxal doit être pris en considération. Si un bronchospasme paradoxal se produit, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Hypokaliémie

Le traitement par β_2 -agoniste peut induire une hypokaliémie potentiellement grave. Il est recommandé d'être particulièrement prudent en cas d'asthme sévère aigu car le risque associé peut être augmenté par l'hypoxie. L'effet hypokaliémiant peut être potentialisé par un traitement concomitant par dérivés de xanthine, corticoïdes ou diurétiques. Le taux sanguin de potassium doit donc être surveillé.

Chez les sujets présentant des taux plasmatiques de potassium initialement faibles ou des facteurs de risques associés, la kaliémie sera dosée régulièrement. Cette recommandation vaut même en l'absence d'antécédent d'hypokaliémie lors de traitements antérieurs. Une supplémentation en potassium devra être envisagée si besoin.

Le retentissement des digitaliques est accentué par la baisse de la kaliémie.

Formoair contient une faible quantité d'éthanol (alcool). La quantité en deux inhalations de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de vin ou 1 ml de bière.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En cas d'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, il existe un risque théorique d'interaction pharmacodynamique avec le formotérol et d'augmentation du risque d'arythmie ventriculaire. Ces médicaments incluent, par exemple, certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine), certains antiarythmiques (quinidine, disopyramide, procainamide), l'érythromycine et les antidépresseurs tricycliques.

L'administration concomitante d'autres substances sympathomimétiques, peut potentialiser les effets indésirables de Formoair et demander d'ajustement de la dose

L'administration concomitante de formotérol et de théophylline potentialise le risque de survenue d'effets indésirables tels que les troubles du rythme cardiaque. Les substances ayant une activité sympathomimétique intrinsèque, comme la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine ou l'alcool, peuvent également interférer sur le système de régulation autonome lorsqu'elles sont administrées en même temps que le formotérol.

La prudence est requise en cas d'association simultanée de Formoair avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, en raison du risque de potentialisation des effets β_2 -adrénergiques sur le système cardio-vasculaire.

L'administration concomitante des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques comme des diurétiques thiazidiques et des diurétique de l'anse peut potentialiser l'effet indésirable hypokaliémiant rare des bêta2-agonistes. L'hypokaliémie est susceptible d'augmenter le risque d'arythmies chez les patients recevant des glycosides digitaliques.

Le risque d'arythmie est plus élevé chez les patients recevant une anesthésie concomitante par hydrocarbures halogénés.

Les effets bronchodilatateurs du formotérol peuvent être augmentés par les médicaments anticholinergiques.

Les bêta-bloquants antagonisent les effets bêta-stimulants de Formoair et ne devront donc pas, sauf nécessité absolue, être administrés en même temps (y compris sous forme de collyre).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Résumé des caractéristiques du produit
Formoair 12 microgrammes, solution pour inhalation en flacon pressurisé
Version 8: 09/2018

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans les études effectuées chez l'animal, le formotérol a provoqué des pertes implantatoires ainsi qu'une diminution de la survie postnatale précoce et du poids de naissance. Les effets sont apparus à des concentrations systémiques considérablement plus importantes que celles atteintes pendant l'utilisation clinique du formotérol. Le traitement par formotérol peut être envisagé à tous les stades de la grossesse s'il est indispensable pour contrôler l'asthme et si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques possibles pour le fœtus. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

Allaitement

On ne sait pas si le formotérol est excrété dans le lait maternel. Chez le rat, de faibles quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de formotérol chez des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques possibles pour l'enfant.

On ne peut pas exclure qu'il y a un risque pour les nouveau-nés / prématurés.

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

Formoair n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquents observés sous traitement par β_2 -agoniste, comme les tremblements et les palpitations, ont tendance à être légers et à disparaître quelques jours après le début du traitement.

Les réactions indésirables associées au formotérol sont présentées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. La fréquence des réactions indésirables a été classée comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité, par exemple angio-œdème, bronchospasme, exanthème, urticaire, prurit.	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Agitation, impatiences, troubles du sommeil	Peu fréquent
	Comportement anormal, hallucination	Très rare
Affections du système nerveux	Tremblements, céphalées	Fréquent
	Sensations vertigineuses, troubles du goût	Peu fréquent
	Stimulation du système nerveux central	Très rare
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques, par exemple, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles, angor	Rare
	Allongement de l'intervalle QTc	Très rare
Affections vasculaires	Variation de la pression artérielle	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Irritation de la gorge	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4)	Rare
	Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Crampes musculaires, myalgies	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques	Très rare

Nausées, dysgueusie, irritation de la gorge, hyperhidrose, agitation, maux de tête, sensations vertigineuses et crampes musculaires peuvent disparaître spontanément au bout de 1 à 2 semaines de traitement.

Stimulation du système nerveux central a été signalés de façon sporadique après l'inhalation de β_2 -sympathomimétiques, se manifestant par une hyperexcitabilité. Ces effets ont été surtout observés chez des enfants jusqu'à 12 ans.

Le traitement par β_2 -agonistes peut provoquer une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Les données cliniques dont on dispose sur la prise en charge du surdosage sont limitées. Un surdosage par Formoair est susceptible de provoquer les effets typiques des agonistes β 2-adrénergiques: céphalées, tremblements, palpitations., Les symptômes décrits dans les cas isolés sont une tachycardie, un allongement de l'intervalle QTc, une arythmies ventriculaires, une acidose métabolique, une hypokaliémie et, une hyperglycémie, des nausées, des vomissements et une somnolence..

Traitement du surdosage

Surveillance et traitement symptomatique. L'hospitalisation sera envisagée dans les cas graves.

L'emploi de bêta-bloquants cardioselectifs est envisageable mais avec une extrême prudence du fait du risque de bronchoconstriction qu'ils induisent. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **adrénergiques par voie inhalée, agonistes bêta2-adrénergiques sélectifs**, Code ATC: **R03AC13**

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le formotérol est un bêta₂-stimulant sélectif. Il exerce un effet bronchodilatateur chez les patients présentant un syndrome respiratoire obstructif réversible. Après inhalation d'une dose unique, l'effet bronchodilatateur apparaît dans un délai de 1 à 3 minutes. Un effet marqué sur la bronchodilatation persiste encore dans les 12 heures suivant l'inhalation. Chez l'homme, le formotérol a montré son efficacité dans la prévention du bronchospasme induit par la métacholine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Comme avec les autres substances administrées par voie inhalée, 90 % de la dose de formotérol administrée sont déglutis et absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'administration par voie orale peuvent ainsi être étendues à l'administration par voie inhalée. L'absorption est rapide et complète: après l'inhalation d'une dose thérapeutique (12 microgrammes) de solution pour inhalation en flacon pressurisé de Formoair chez des asthmatiques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) en formotérol est atteinte au bout d'environ 15 minutes, c'est-à-dire plus rapidement qu'avec une poudre pour inhalation de formotérol. D'une manière générale, il conviendra de prendre en compte le taux d'absorption lors du remplacement d'une formulation de formotérol par une autre.

L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 μ g de fumarate de formotérol dihydraté.

Les doses orales allant jusqu'à 300 microgrammes de formotérol sont rapidement absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale de la molécule inchangée est

atteinte au bout de 30 minutes à 1 heure. Plus de 65 % d'une dose orale de 80 microgrammes sont absorbés.

La linéarité dose-concentration plasmatique est établie dans l'intervalle de doses administrées par voie orale allant de 20 à 300 µg.

Du fait d'une demi-vie brève, il n'existe pas d'accumulation après administration quotidienne répétée de doses allant de 40-160 microgrammes. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en fonction du sexe.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 % (albumine: 34 %); il n'a pas été mis en évidence de saturation des sites de fixation aux doses thérapeutiques.

Biotransformation

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.

Les iso-enzymes du CYP 450: 2D6, 2C19, 2C9 et 2A6, sont impliqués dans le métabolisme du formotérol, et le risque d'interaction médicamenteuse cinétique reste faible. La cinétique du formotérol n'est pas modifiée après administration unique et répétée, éliminant l'éventualité d'un phénomène d'auto-induction ou inhibition du métabolisme.

Élimination

L'élimination du formotérol apparaît comme un processus en plusieurs phases interférant sur la demi-vie retrouvée en fonction du temps. Au vu des concentrations plasmatiques ou sanguines mesurées 6, 8 ou 12 heures après administration orale, la demi-vie d'élimination est estimée à 2 à 3 heures.

La demi-vie calculée sur la base de l'excrétion rénale entre 3 et 16 heures après l'inhalation est de 5 heures.

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. Après l'inhalation de formotérol, 6 à 9 % de la dose (en moyenne) sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le rat et le chien, les effets du formotérol ont été observés essentiellement au niveau du système cardio-vasculaire et consistaient en une accentuation des effets pharmacologiques connus avec les doses fortes d'agoniste β_2 .

Une légère réduction de la fertilité a été retrouvée chez les rats mâles exposés aux plus fortes doses.

Les études menées *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré d'effets génotoxiques du formotérol. Chez la rate et la souris femelle, on a constaté une légère augmentation de l'incidence des léiomyomes utérins bénins. Cet effet est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs, après une exposition prolongée à de fortes doses d'agonistes β_2 .

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Norflurane, éthanol anhydre, acide chlorhydrique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois (voir rubrique 6.4)

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour le pharmacien:

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 15 mois au maximum.

Après la remise au patient:

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C (pendant 3 mois au maximum).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50, 100 ou 120 doses en flacon pressurisé (Aluminium) avec valve doseuse, système d'activation et capuchon protecteur.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour les pharmacies:

Inscrire sur la boîte la date de remise au patient.

S'assurer qu'il y a bien au moins trois mois entre la date de remise au patient et la date de péremption imprimée sur la boîte.

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

Chiesi SA/NV
Telcomlaan 9
1831 Diegem
BELGIQUE

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

BE312453

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

18/04/2005 - 20/05/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

01/2025