

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Formagal 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (c'est-à-dire la dose quittant l'embout buccal) par Formagal contient 9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, libérés par une dose mesurée de 12 microgrammes.

Excipients à effet notoire:

- 12,6 mg de lactose par dose délivrée (16,8 mg par dose mesurée)
- 5,4 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée (7,2 mg par dose mesurée).

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.
Gélule incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le formotérol est indiqué comme traitement d'appoint chez les patients souffrant d'asthme, en association avec un traitement d'entretien par des corticostéroïdes inhalés. Le formotérol est indiqué pour soulager les patients présentant des symptômes d'obstruction bronchique ainsi que pour prévenir les symptômes d'asthme induit par l'effort, lorsqu'un contrôle suffisant des symptômes de l'asthme n'est pas obtenu avec un traitement de corticostéroïdes adéquat. Le formotérol est également indiqué dans le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Il est recommandé que les patients sous traitement soient suivis par un pneumologue.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Médicament uniquement réservé aux adultes.

Asthme

Traitement d'entretien: 1 inhalation une à deux fois par jour. Certains patients peuvent avoir besoin de 2 inhalations une à deux fois par jour.

Prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort: 1 inhalation avant l'effort.
En traitement d'entretien, la dose usuelle journalière ne doit pas dépasser 4 inhalations.

La dose journalière maximale est de 48 µg (4 gélules).

L'utilisation d'une posologie supérieure à celle normalement prescrite à un individu sur plus de deux jours par semaine indique un contrôle de l'asthme sous-optimal, et le traitement d'entretien devra par conséquent être réévalué.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Traitement d'entretien: 1 inhalation une à deux fois par jour.

En traitement d'entretien, 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.

Si Formagal vient remplacer un autre inhalateur de formotérol, il conviendra de tenir compte de l'éventuel changement de la dose du principe actif délivrée par l'inhalateur. Par conséquent, la posologie devra peut-être être ajustée.

Groupes de patients spécifiques:

Aux doses usuelles recommandées, aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les personnes âgées. Aucune étude clinique n'a été réalisée concernant l'usage de formotérol chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir également la section 5.2).

Population pédiatrique:

Formagal n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes en matière de sécurité et d'efficacité.

Mode d'administration

Les gélules sont uniquement destinées à l'inhalation et ne doivent pas être avalées.

Mode d'emploi du dispositif:

Formagal est un inhalateur acheminant le flux par l'inspiration. Lorsque le patient inhale la substance par l'embout buccal, celle-ci est acheminée aux voies aériennes par l'air inspiré.

La notice incluse dans le conditionnement contient le mode d'emploi de l'inhalateur.

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.

Il est important pour le patient de savoir que l'enveloppe de la gélule en hypromellose peut se rompre lorsqu'elle est perforée dans la chambre centrale, et que des petits morceaux d'hypromellose peuvent parvenir à la bouche ou à la gorge lors de l'inhalation. Il est possible de minimiser ce problème en évitant d'appuyer sur les boutons perforateurs plus d'une fois.

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

Formagal ne doit pas être utilisé (et n'est pas suffisant) en tant que traitement principal de l'asthme.

Les patients asthmatiques nécessitant un traitement avec des agonistes β_2 -adrénergiques à action prolongée doivent également suivre un traitement anti-inflammatoire optimal avec des corticostéroïdes. Il convient de recommander aux patients de poursuivre leur traitement anti-inflammatoire après l'introduction de Formagal même en cas de diminution des symptômes. Si les symptômes persistent, ou si la posologie des agonistes β_2 -adrénergiques doit être augmentée, cela indique une détérioration de l'état clinique et il conviendra d'envisager une réévaluation du traitement d'entretien.

Bien que Formagal puisse être introduit en tant que traitement d'appoint lorsque les corticostéroïdes inhalés ne fournissent pas un contrôle adéquat des symptômes de l'asthme, les patients ne doivent pas commencer un

traitement au Formagal lors d'un épisode d'exacerbation de l'asthme sévère ou s'ils constatent une aggravation significative ou une détérioration sévère de l'asthme. Des événements indésirables graves et des exacerbations de l'asthme peuvent survenir lors d'un traitement avec Formagal. Il est conseillé aux patients de poursuivre le traitement mais d'aller consulter un médecin si les symptômes de l'asthme demeurent non contrôlés ou empirent après initiation d'un traitement au Formagal. Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, il conviendra d'envisager éventuellement la diminution progressive de la posologie de Formagal. Des visites régulières chez le médecin sont indispensables en cas de diminution de la posologie. Il conviendra d'administrer la posologie minimale efficace de Formagal.

La dose journalière maximale ne sera pas dépassée. On n'a pas démontré la sécurité à long terme d'un traitement standard à des doses dépassant 36 microgrammes par jour chez l'adulte asthmatique, 18 microgrammes par jour chez l'enfant asthmatique et 18 microgrammes par jour chez les patients atteints de BPCO.

Un recours fréquent à des médicaments (c'est-à-dire un traitement prophylactique: par exemple des corticostéroïdes et des β -2-agonistes à longue durée d'action) pour prévenir les broncho-contractions liées à l'effort, plusieurs fois par semaine malgré un traitement d'entretien adéquat, peut être un signe de contrôle insuffisant de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement et une évaluation de la compliance du patient à son traitement.

Pathologies associées:

En présence des pathologies suivantes, il conviendra de surveiller tout particulièrement le patient ainsi que les posologies administrées.

Il conviendra de faire preuve de prudence au moment de traiter les patients présentant une thyrotoxicose, un phéochromocytome, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, une hypertension sévère, un anévrisme ou d'autres troubles cardiovasculaires tels que une cardiopathie ischémique, des arythmies cardiaques, en particulier les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, ou une insuffisance cardiaque grave.

Le formotérol peut induire un allongement de l'intervalle QT_c. Il conviendra de faire preuve de prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT (> 0,44 secondes) et chez les patients qui sont traités par des médicaments influençant cet intervalle QT_c (voir 4.5).

En raison des effets hyperglycémiques des β -2-agonistes, on recommandera un contrôle préalable du glucose sanguin chez les patients diabétiques.

Un risque d'hypokaliémie grave peut résulter d'une thérapie β -2-agoniste. Des précautions particulières s'imposent en cas de crise d'asthme sévère car le risque associé peut être augmenté par l'hypoxie. L'effet hypokaliémique peut être potentialisé par des traitements concomitants avec des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques. Dans un tel contexte, on recommandera de surveiller les taux de potassium sérique.

Comme pour toute autre thérapie inhalatoire, on tiendra compte du risque d'apparition d'un bronchospasme paradoxal. Si cela se produit, le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif sera commencé (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient du lactose monohydraté (moins de 500 μ g par dose délivrée). Cette quantité ne devrait normalement pas poser de problème chez les patients intolérants au lactose.

Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'un déficit total en lactase ou d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Formagal ne doit pas être utilisé en conjonction avec un autre agoniste β 2-adrénergique à action prolongée.

Formagal n'est pas totalement identique à d'autres inhalateurs contenant du formotérol. Par conséquent, les patients ne doivent pas passer d'une autre préparation à base de formotérol à Formagal sans avis médical.

Anti-dopage:

L'utilisation de Formagal peut induire des résultats positifs lors de contrôles anti-dopage.

Mode d'administration incorrect

Il a été rapporté que certains patients avaient par erreur avalé les gélules de formotérol au lieu de placer les gélules dans l'appareil d'inhalation. Dans la plupart des cas, ces ingestions n'ont pas été associées à des effets indésirables. Les prestataires de soins doivent montrer au patient comment utiliser correctement le produit (voir rubrique 4.2.). Si un patient à qui Formotérol a été prescrit ne montre aucun signe d'amélioration au niveau respiratoire, le prestataire de soins doit demander au patient comment il l'utilise.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante d'autres sympathomimétiques, tels que d'autres β 2-agonistes ou l'éphédrine peut potentialiser les effets indésirables du formotérol et nécessiter un ajustement de la dose.

L'administration concomitante des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques tels que thiazides et diurétiques de l'anse, peut potentialiser l'effet hypokaliémant rare des agonistes des récepteurs adrénergiques β -2. L'hypokaliémie peut favoriser le risque d'arythmies cardiaques chez les patients traités par des glycosides digitaliques (voir section 4.4).

Lors d'un traitement concomitant par d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, il y a un risque théorique d'interaction pharmacodynamique avec le formotérol et un risque potentiel d'augmentation d'arythmie ventriculaire. Certains antihistaminiques (p. ex. la terfénadine, l'astémizole, la mizolastine), certains anti-arythmiques (p. ex. la quinidine, le disopyramide, la procaïnamide), l'érythromycine, la phénothiazine et les antidépresseurs tricycliques en sont des exemples.

Il y a un risque élevé d'arythmie chez les patients recevant un anesthésique de type hydrocarbure halogéné.

Les effets bronchodilatateurs peuvent être augmentés par des médicaments anticholinergiques.

Les β -bloquants peuvent affaiblir ou inhiber les effets du formotérol et ne devront donc pas, sauf nécessité absolue, être administrés en même temps (y compris sous forme de collyre).

La prudence est requise en cas d'association simultanée du formotérol 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Chez l'animal, le formotérol a provoqué des fausses couches, une diminution de la survie postnatale et du poids à la naissance. Ceci s'est produit avec des doses systémiques beaucoup plus élevées que les doses cliniques utilisées de Formagal. On pourra envisager un traitement par Formagal à tout moment de la grossesse lorsqu'un contrôle de l'asthme s'avère nécessaire et si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus. Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu.

Allaitement

Le passage du formotérol dans le lait maternel humain n'est pas connu. Chez le rat, de faibles quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel.

L'utilisation de Formagal par une femme qui allaite ne sera envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque éventuel pour le nourrisson.

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

Le formotérol a peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous traitement par β_2 -agonistes, tels que des tremblements et des palpitations, sont légers et disparaissent après quelques jours de traitement.

Les effets indésirables associés au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe de système d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité, p.ex. bronchospasmes, exanthème, urticaire, prurit, œdème angioneurotique, œdème périphérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agitation, nervosité, troubles du sommeil, anxiété, turbulence et hyperexcitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée, tremblements
	Très rare	Troubles du goût, vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, p.ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles.
	Très rare	Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Variations de la pression sanguine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Irritation de la gorge
Affections gastrointestinales	Peu fréquent	Irritations de la bouche
	Rare	Nausée
Affections musculo-	Peu fréquent	Crampes musculaires, myalgie

squelettiques et systémiques		
------------------------------	--	--

Comme toutes les thérapies par inhalation, des bronchospasmes paradoxaux peuvent très rarement se produire (voir rubrique 4.4).

Un traitement par β 2-agonistes peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Le lactose monohydraté contient de faibles quantités de protéines de lait et peut donc induire des réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 BRUXELLES	Boîte Postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou
---	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

On dispose d'une expérience clinique limitée sur les modalités de traitement d'un surdosage.

Un surdosage du formotérol pourrait entraîner des signes cliniques typiques des agonistes β 2-adrénergiques tels que céphalées, tremblements, acidose métabolique, somnolence, palpitations. On a rapporté dans des cas isolés : tachycardie, arythmies, nausées, vomissements, prolongation de l'intervalle QTc, hypokaliémie et hyperglycémie.

Traitement du surdosage : Une surveillance et un traitement symptomatique sont indiqués. L'hospitalisation sera envisagée dans les cas graves.

L'emploi de β -bloquants cardio-sélectifs est envisageable mais avec une extrême prudence du fait du risque de bronchoconstriction qu'ils induisent. Le potassium sérique devrait être contrôlé et en cas d'hypokaliémie, une supplémentation en potassium, devra être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : adrénérgiques par voie inhalée, agonistes β -2-adrénérgiques sélectifs, code ATC: R03AC13

Le principe actif dans Formagal, à savoir le formotérol, est un agoniste β -2 efficace qui a un effet sélectif sur les récepteurs β -2 des muscles lisses. Il exerce un effet bronchodilatateur marqué qui apparaît dans un délai de 1 à 3 minutes et qui persiste encore dans les 12 heures suivant l'inhalation. Avec un dosage thérapeutique, les effets secondaires cardiovasculaires du formotérol sont généralement faibles et peu fréquents.

Le formotérol inhibe la libération d'histamine et de leucotriènes par les mastocytes pulmonaires sensibilisés. Les études chez les animaux ont montré que le formotérol possède des effets anti-inflammatoires, en ayant par exemple un effet inhibiteur sur l'œdème et le regroupement de cellules inflammatoires.

Chez les humains, ce médicament inhibe les bronchospasmes induits par des allergènes, l'effort, l'air froid, l'histamine ou la méthacholine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Il semble qu'environ 90% de la dose de formotérol inhalée sont déglutis et absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Cela signifie que les caractéristiques pharmacocinétiques de l'administration par voie orale peuvent ainsi être étendues à l'administration par voie inhalée.

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 microgrammes. Il n'existe pas d'accumulation après l'administration quotidienne répétée de doses allant de 40 à 160 microgrammes.

Les niveaux plasmatiques du principe actif après inhalation de formotérol aux concentrations thérapeutiques sont si faibles qu'ils ne pouvaient pas être détectés avec les techniques de mesure passées. Les mesures de l'excrétion urinaire indiquent une absorption rapide du formotérol. Le taux d'excrétion culmine une à deux heures après l'inhalation d'une dose de 12 à 96 microgrammes.

L'excrétion urinaire cumulée du formotérol après l'inhalation de la poudre (12-24 μ g) ou de deux aérosols avec des compositions différentes (12-96 μ g) montre que la quantité de formotérol circulant augmente proportionnellement à la dose.

Distribution

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

Biotransformation

Le formotérol est essentiellement éliminé par glucuronisation directe. Une glucuronisation via une O-déméthylation est une autre voie de métabolisation.

Élimination

L'élimination du formotérol de la circulation semble être polyphasique ; la demi-vie apparente dépend de la période de temps considérée. 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 d'environ 5 heures.

Le formotérol 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 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 d'hyperémie, tachycardie, arythmie et de lésions myocardiques. Ces effets sont des manifestations pharmacologiques connues constatées après l'administration de fortes doses d'agonistes β_2 -adrénergiques.

Une légère réduction de la fertilité a été constatée chez les rats mâles exposés à des plus fortes doses de formotérol.

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'agoniste β_2 .

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Lactose monohydraté
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25° C.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène à haute densité fermé par un bouchon à vis en polypropylène, contient un dessicant (gel de silice).

Flacon de 60 gélules + 1 inhalateur
Flacon de 2 x 60 gélules + 2 inhalateurs
Flacon de 3 x 60 gélules + 3 inhalateurs
Flacon de 4 x 60 gélules + 4 inhalateurs

L'inhalateur est composé de pièces en plastique.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières (voir section 4.2 (mode d'administration)).
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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Bruxelles, Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE367796

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

Date de première autorisation : 22/04/2010
Date de dernier renouvellement : 12/10/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- A. Date de la dernière mise-à-jour du RCP : 12/2020
- B. Date de la dernière approbation du RCP : 12/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS :
www.afmps.be