ANSM - Mis à jour le : 25/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Salmétérol..... 25 microgrammes

Sous forme de xinafoate de salmétérol

Propionate de fluticasone..... 125 microgrammes

Par dose émise par la valve doseuse.

Ce qui correspond à une dose délivrée de 21 microgrammes de salmétérol et 110 microgrammes de propionate de fluticasone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

La cartouche contient une suspension blanche à blanchâtre.

Les cartouches sont placées dans un applicateur en plastique violet comprenant un embout buccal et un capuchon de protection.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur $?_2$ agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur $?_2$ agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ;

ou

- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par $?_2$ agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie d'administration : voie inhalée.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. **Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée.** Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par $?_2$ mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR sera administré le soir ; si elle est diurne, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR sera administré le matin.

Le dosage de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage propionate de fluticasone/salmétérol 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, les $?_2$ agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Deux inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour ;

ou

Deux inhalations de 125 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour ;

ou

Deux inhalations de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement.

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 des critères de sévérité évoqués ci-dessus ne sont pas présents.

Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 50 microgrammes/25 microgrammes de propionate de fluticasone/salmétérol ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique

Enfants de 4 ans et plus

Deux inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.

La sécurité et l'efficacité de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR chez l'enfant de moins de 4 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Les enfants de moins de 12 ans peuvent avoir des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec leur inspiration. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR suspension pour inhalation en flacon pressurisé est recommandée chez les patients ayant ou susceptible d'avoir des difficultés à coordonner leur inspiration avec le déclenchement du dispositif d'inhalation. Une étude clinique récente a montré que les patients pédiatriques ayant utilisé une chambre d'inhalation ont obtenu une exposition similaire à celle d'adultes n'ayant pas utilisé de chambre d'inhalation et à celle de patients pédiatriques ayant utilisé un dispositif pour poudre pour inhalation, ce qui confirme que les chambres $d'inhalation compensent une mauvaise technique d'inhalation (voir rubrique 5.2).

Il est possible d'utiliser une chambre d'inhalation Volumatic (selon les recommandations nationales).

Les patients devront être informés des modalités d'utilisation et d'entretien de leur dispositif d'inhalation et de leur chambre d'inhalation. Il conviendra également de vérifier que le patient utilise convenablement la chambre d'inhalation afin que le produit soit délivré de façon optimale jusqu'au poumon. **Dans la mesure du possible, les patients doivent continuer à utiliser le même type de chambre d'inhalation, le passage d'une chambre d'inhalation à une autre pouvant faire varier la dose de produit inhalé (voir rubrique 4.4).**

Lors de l'introduction ou du changement de chambre d'inhalation, il convient de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Populations à risque

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Instructions pour l'utilisation

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'aérosol doseur (voir notice).

Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'aérosol a été conçu pour un usage en position verticale.

Vérification du fonctionnement du dispositif

Avant la première utilisation, afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, tenir le dispositif entre les doigts en positionnant le pouce à la base du dispositif sous l'embout buccal, puis presser sur la cartouche. Bien agiter le dispositif juste avant de l'activer pour libérer chaque bouffée. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, le patient doit bien agiter l'inhalateur après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal et doit libérer deux bouffées de produit dans l'air. Le compteur de doses est décompté d'une unité à chaque fois que le dispositif est déclenché.

Utilisation de l'aérosol :

1. Le patient doit retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque coté.
2. Le patient devra vérifier qu'il n'existe pas de corps étranger à l'intérieur ou à l'extérieur du dispositif et notamment de l'embout buccal, pour s'assurer qu'il est propre.
3. Le patient doit bien agiter l'aérosol pour éliminer tout corps étranger et assurer le mélange des composants de la suspension dans le flacon.
4. Le patient doit tenir l'aérosol bien droit entre les doigts et le pouce avec son pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Le patient doit expirer autant que possible puis placer l'embout buccal dans sa bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Signaler au patient qu'il ne doit pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche à travers le dispositif, le patient doit fermement appuyer vers le bas sur le haut de l'aérosol doseur pour libérer le produit, tout en inspirant régulièrement et profondément.
7. Pendant qu'il retient sa respiration, le patient retirera l'inhalateur de sa bouche. Le patient retiendra sa respiration autant que cela lui est possible.
8. Si le patient doit prendre une seconde inhalation, il devra garder l'aérosol-doseur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. Le patient devra replacer le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après en appuyant fermement sur le capuchon en veillant à ce qu'il soit placé dans la position correcte. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

IMPORTANT

Les étapes 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que le patient débute une respiration aussi lente que possible avant de déclencher son dispositif. Le patient devra s'entraîner les premières fois devant un miroir. S'il voit un peu de « fumée » sortir du haut de l'aérosol doseur ou à la commissure des lèvres, il doit alors recommencer à partir de l'étape 3.

Les patients devront se rincer la bouche avec de l'eau en la recrachant et/ou se brosser les dents après chaque utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR afin de réduire les risques de candidose buccale et pharyngée ainsi que l'apparition d'une raucité de la voix.

Les patients doivent penser au remplacement de l'aérosol doseur lorsque le compteur de doses affiche le nombre 020. Lorsque toutes les doses disponibles dans le dispositif auront été délivrées, le compteur affiche 000. L'aérosol doseur devra être remplacé lorsque le compteur affiche 000.

Les patients ne doivent jamais essayer de modifier les chiffres sur le compteur ou de détacher celui-ci de la cartouche métallique. Le compteur ne peut pas être remis à zéro et reste en permanence attaché à la cartouche.

Nettoyage (également détaillé dans la notice d'information à l'utilisateur) :

Le dispositif doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Remettre le capuchon de l'embout buccal en veillant à ce qu'il soit placé correctement dans le bon sens. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

NE PAS METTRE LA CARTOUCHE EN METAL DANS L'EAU.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée paroxystique. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

Des évènements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de médicaments bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée (dit « médicaments de secours ») ou une diminution de la réponse à ceux-ci est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de propionate de fluticasone/salmétérol doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de propionate de fluticasone/salmétérol doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR ne devra pas être interrompu brusquement en raison du risque d'exacerbation. Le traitement ne devra être diminué que sous la supervision d'un médecin.

Comme les autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongiques et virales ou d'autres infections des voies respiratoires. Un traitement approprié doit être instauré rapidement si nécessaire.

Rarement, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères, de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou à risque d'hypokaliémie.

Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements $?_2$ agonistes, tels que tremblements, palpitations et maux de tête ont été rapportés, mais ces manifestations sont généralement transitoires, passagères et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant) (voir la sous-rubrique « Population pédiatrique » ci-dessous pour plus d'informations sur les effets systémiques des corticoïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). **En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.**

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 microgrammes. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.

Le propionate de fluticasone et le salmétérol sont essentiellement absorbés par voie pulmonaire. L'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à l'aérosol-doseur peut augmenter la dose de produit délivrée au poumon pouvant ainsi augmenter le risque de survenue d'effets indésirables systémiques.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une

insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution et leur fonction cortico-surrénalienne régulièrement surveillée. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.

Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets indésirables systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (voir rubrique 4.5).

Une augmentation des cas d'infections respiratoires basses (en particulier pneumonie et bronchite) a été observée dans une étude menée sur 3 ans (étude TORCH) chez des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) traités par l'association fixe salmétérol et propionate de fluticasone administrée via le dispositif pour poudre pour inhalation, par rapport à ceux recevant du placebo (voir rubrique 4.8). Dans cette étude, le risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, était le plus élevé chez les patients âgés, les patients ayant un faible indice de masse corporelle (25 kg/m^2) et ceux ayant une maladie très sévère (VEMS 30 % de la valeur théorique). Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie ou d'autres infections respiratoires basses chez les patients atteints de BPCO car les manifestations cliniques de ce type d'infection et d'une simple exacerbation sont souvent confondues. La survenue d'une pneumonie chez un sujet atteint de BPCO à un stade sévère doit conduire à réévaluer le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR. La sécurité et l'efficacité de propionate de fluticasone/salmétérol en flacon pressurisé n'a pas été établie pour les patients atteints de BPCO, par conséquent PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR en flacon pressurisé n'est pas indiqué dans le traitement des patients atteints de BPCO.

L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple : prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (voir rubrique 4.5).

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Population pédiatrique

Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ? 1000 microgrammes par jour) sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la

fonction surrénalienne, une insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Il convient alors d'adresser l'enfant ou l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. **La corticothérapie inhalée devra être réduite à la plus faible dose assurant un contrôle efficace de l'asthme.**

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

Les ?-bloquants adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les ?-bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme, sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut survenir suite à un traitement par $?_2$ agoniste. Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme aigu sévère en raison du risque d'aggravation de cette hypokaliémie par l'administration d'un traitement concomitant à base de dérivés de la xanthine, de stéroïdes et de diurétiques.

L'administration concomitante d'autres β-adrénergiques peut potentialiser les effets β_2 mimétiques.

Propionate de fluticasone

Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un effet de premier passage présystémique important (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible.

Néanmoins, une étude d'interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome CYP3A4) à la dose de 100 mg deux fois par jour augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Il n'y a pas de donnée documentant l'interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie inhalée, mais une augmentation importante des concentrations plasmatiques est attendue ; des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie.

Une étude de faible effectif menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole, inhibiteur un peu moins puissant du cytochrome P450 3A4 augmentait de 150 % l'exposition systémique d'une dose de propionate de fluticasone par voie inhalée. La réduction du cortisol plasmatique était plus importante que celle observée après l'administration de propionate de fluticasone seul. Une augmentation de l'exposition systémique et du risque d'effets indésirables systémiques est attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (ex : itraconazole et médicaments contenant du cobicistat) et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : érythromycine). L'administration concomitante doit être évitée sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. Dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Salmétérol

Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (Concentration maximale (C_{max}) augmentée d'un facteur 1,4 et aire sous la courbe (ASC) augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations, par rapport à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné de prolongation de la demi-vie d'élimination du salmétérol ni son accumulation après administrations répétées.

Il convient d'éviter l'association de kétoconazole avec un traitement par salmétérol sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir).

Inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, mais non statistiquement significative, des concentrations plasmatiques du salmétérol (C_{max} augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 1,2). Aucun effet indésirable grave n'a été associé à l'administration concomitante avec l'érythromycine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de donnée chez l'Homme. Cependant, les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet du salmétérol ou du propionate de fluticasone sur la fécondité.

Grossesse

Une quantité importante de données obtenues chez la femme enceinte (plus de 1000 cas de grossesses documentées) ne rapportent pas de toxicité malformative ou fœto-néonale en relation avec propionate de fluticasone/salmétérol. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des $?_2$ mimétiques et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

Chez la femme enceinte, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel du salmétérol et du propionate de fluticasone et de leurs métabolites n'est pas connu.

Des études ont mis en évidence que le salmétérol et le propionate de fluticasone, et leurs métabolites, sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au sein ne peut être exclu. La décision d'interruption de l'allaitement ou du traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR sera établie en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant face à celui du traitement pour la femme qui allaite.

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

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.

Les effets secondaires associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à 1/100), rare (≥ 1/10 000 à 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences ont été définies sur la base des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent[1,3]
	Bronchite	Fréquent[1,3]
	Candidose œsophagienne	Rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de : - Réactions cutanées d'hypersensibilité	Peu fréquent
	- Angiœdème (principalement œdème facial et oropharyngé)	Rare
	- Symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
	- Symptômes respiratoires (bronchospasme)	Rare
	- Réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique	Rare
Troubles endocriniens	Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse	Rare[4]

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Fréquent[3]
	Hyperglycémie	Peu fréquent[4]
Troubles psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants)	Rare
	Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Très fréquent[1]
	Tremblements	Peu fréquent
Troubles oculaires	Cataracte	Peu fréquent
	Glaucome	Rare[4]
	Vision floue	Fréquence indéterminée [4]
Troubles cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Rare
	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhino-pharyngite	Très fréquent[2,3]
	Gêne pharyngée	Fréquent
	Raucité de la voix/dysphonie	Fréquent
	Sinusite	Fréquent[1,3]
	Bronchospasme paradoxal	Rare[4]
Troubles cutanés et sous cutanés	Contusions	Fréquent[1,3]
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Fractures traumatiques	Fréquent[1,3]
	Arthralgies	Fréquent
	Myalgies	Fréquent

1. Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.
2. Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo.
3. Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude dans la BPCO.
4. Voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques $?_2$ mimétiques du salmétérol, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée, et rarement œsophagienne, peuvent survenir chez certains patients. Les candidoses buccales et pharyngées peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage de dents après utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en continuant le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR.

Population pédiatrique

Les effets systémiques, tels que Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne et ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, sont possibles (voir rubrique 4.4). Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement, incluant hyperactivité et irritabilité, peuvent également survenir chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec propionate de fluticasone/salmétérol. Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs.

Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des vertiges, une augmentation de la pression artérielle systolique, des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Si le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux $?_2$ mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. Si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium et la kaliémie devra être surveillée.

Surdosage aigu : l'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique.

Surdosage chronique en propionate de fluticasone inhalé : La fonction surrénalienne doit être surveillée et un traitement à base de corticoïde systémique peut alors être nécessaire. Une

fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée. Se reporter à la rubrique 4.4 : Risque d'inhibition surrénalienne.

En cas de surdosage aigu ou chronique en propionate de fluticasone, le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR doit être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK06.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui ont des modes d'action différents.

Les mécanismes d'action respectifs de ces 2 principes actifs sont présentés ci-après.

Salmétérol

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs ?2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les ?2 mimétiques de courte durée d'action administrés aux posologies usuelles.

Propionate de fluticasone

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau de la muqueuse bronchique. En conséquence, les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.

Efficacité clinique et sécurité

Etudes cliniques conduites avec propionate de fluticasone/salmétérol dans l'asthme

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma controL, GOAL) réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de propionate de fluticasone/salmétérol à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme. La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le *contrôle total*** ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par propionate de fluticasone/salmétérol que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes.

Un *bon contrôle** de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par propionate de fluticasone/salmétérol que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets inclus dans l'étude atteignent leur première semaine de *bon contrôle** a été de 16 jours pour les sujets traités par propionate de

fluticasone/salmétérol et de 37 jours pour ceux traités par corticostéroïdes inhalés (CSI). Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (propionate de fluticasone/salmétérol) et de 23 jours (CSI).

Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :

Pourcentage de patients atteignant le Bon Contrôle* (BC) et le Contrôle Total (CT) de l'asthme sur 12 mois**

Traitement avant inclusion dans l'étude	FP[4]/Salmétérol		FP[4]	
	BC	CT	BC	CT
Aucun CSI[1] (ß$_2$ CDA[2] seul)	78%	50%	70%	40%
CSI à faible dose (? 500 microgrammes de BDP[3] ou équivalent par jour)	75%	44%	60%	28%
CSI à dose moyenne (> 500 à 1000 microgrammes de BDP[3] ou équivalent par jour)	62%	29%	47%	16%
Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)	71%	41%	59%	28%

1 CSI : corticostéroïdes par voie inhalée

2 ß$_2$ CDA : Bêta-2 agoniste de courte durée d'action

3 BDP : Dipropionate de béclométasone

4 FP : Propionate de fluticasone

* Bon contrôle de l'asthme : 2 jours par semaine maximum avec un score des symptômes supérieur à 1 (un score des symptômes de 1 est défini comme « présence de symptômes pendant une courte période pendant la journée »), utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action : 2 jours par semaine maximum et 4 fois maximum par semaine, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin **?** à 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

** Contrôle total de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin **?** à 80 % de la valeur théorique, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

Les résultats de cette étude suggèrent que propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 microgrammes/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme (voir rubrique 4.2).

Une étude en double aveugle, randomisée en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de propionate de fluticasone/salmétérol pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de propionate de fluticasone/salmétérol (quel que soit le dosage), sur une durée allant jusqu'à 14 jours, entraîne par rapport à l'administration d'une inhalation deux fois par jour, une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité ?-mimétique (tremblements : 1 patient [1 %] *vs* 0, palpitations : 6 [3 %] *vs* 1 [1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] *vs* 1 [1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] *vs* 16 [8 %], raucité de la voix : 2 [2 %] *vs* 4 [2 %]). La faible augmentation des effets indésirables liés à l'activité ?-mimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de propionate de fluticasone/salmétérol chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

Asthme

Essai multicentrique dans l'asthme avec le salmétérol (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART »)

L’étude SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) était une étude de 28 semaines réalisée aux Etats-Unis chez des patients adultes et adolescents afin d’évaluer la sécurité du salmétérol comparé au placebo ajouté au traitement habituel. Bien qu’aucune différence significative n’ait été observée pour le critère principal d’évaluation, critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, l’étude a montré une augmentation significative du nombre de décès liés à l’asthme chez les patients recevant du salmétérol (13 décès chez les 13 176 patients traités par salmétérol comparé à 3 décès chez les 13 179 patients recevant le placebo). L’étude n’était pas conçue pour évaluer l’impact des corticostéroïdes inhalés administrés en parallèle ; à l’inclusion, l’utilisation de CSI n’a été rapportée que chez 47 % des patients.

Sécurité et efficacité de l’association propionate de fluticasone/salmétérol versus propionate de fluticasone en monothérapie dans l’asthme

Deux études multi-centriques de 26 semaines ont été réalisées afin de comparer la sécurité et l’efficacité de l’association propionate de fluticasone/salmétérol *versus* propionate de fluticasone en monothérapie : une chez des patients adultes et adolescents (étude AUSTRI) et l’autre chez des patients pédiatriques âgés de 4 à 11 ans (étude VESTRI). Pour les deux études, les patients inclus présentaient un asthme persistant modéré à sévère, associé à des antécédents d’hospitalisations liées à l’asthme ou à des épisodes d’exacerbation au cours de l’année précédente. Le critère principal d’évaluation de chaque étude consistait à déterminer si l’ajout de LABA au traitement par CSI (propionate de fluticasone/salmétérol) était non-inférieur au CSI administré seul en termes de risque d’évènements indésirables graves liés à l’asthme (hospitalisation due à l’asthme, intubation endotrachéale et décès). L’objectif secondaire de ces études consistait à évaluer si l’association CSI/LABA (propionate de fluticasone/salmétérol) était supérieure au traitement par CSI seuls (propionate de fluticasone) en termes d’exacerbation sévère de l’asthme (définie comme une détérioration de l’asthme nécessitant l’utilisation de corticostéroïdes par voie systémique pendant au moins 3 jours ou bien une hospitalisation ou une consultation dans un service d’urgences pour un asthme qui requière l’utilisation de corticostéroïdes par voie systémique).

Un total de respectivement 11 679 et 6208 patients ont été randomisés afin de recevoir le traitement défini dans le cadre des études AUSTRI et VESTRI. En ce qui concerne le critère principal d’évaluation, une non-infériorité a été démontrée dans les deux études (voir tableau ci-dessous).

Effets indésirables graves liés à l’asthme rapportés dans les études de 26 semaines AUSTRI et VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	PF-Salmétérol (n = 5834)	PF en monothérapie (n = 5845)	PF-Salmétérol (n = 3107)	PF en monothérapie (n = 3101)
Critère d’évaluation composite (hospitalisation liée à l’asthme, intubation endotrachéale ou décès)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
PF-Salmétérol/PF Hazard ratio (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662)[a]		1,285 (0,726-2,272)[b]	

Décès	0	0	0	0
Hospitalisation liée à l'asthme	34	33	27	21
Intubation endotrachéale	0	2	0	0

[a] L'obtention d'une estimation supérieure de l'IC 95% du risque relatif inférieure à 2,0 a permis de conclure à une non-infériorité.

[b] L'obtention d'une estimation supérieure de l'IC 95% du risque relatif inférieure à 2,675 a permis de conclure à une non-infériorité.

Pour le critère d'évaluation secondaire, une réduction du délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec l'association PF-salmétérol par rapport au PF seul a été observée dans les deux études, cependant cette réduction n'a été statistiquement significative que dans l'étude AUSTRI.

	AUSTRI		VESTRI	
	PF-Salmétérol (n = 5834)	PF en monothérapie (n = 5845)	PF-Salmétérol (n = 3107)	PF en monothérapie (n = 3101)
Nombre de sujets présentant une exacerbation de leur asthme	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
PF-Salmétérol/PF Hazard ratio (IC 95%)	0,787 (0,698 ; 0,888)		0,859 (0,729 ; 1,012)	

Population pédiatrique

Dans l'étude SAM101667, conduite chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme symptomatique, l'association propionate de fluticasone/salmétérol était aussi efficace qu'une double dose de propionate de fluticasone, sur le contrôle des symptômes et sur la fonction pulmonaire. Cette étude n'était pas conçue pour l'étude de l'effet sur les exacerbations.

Dans une étude de 12 semaines conduite chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 428], un traitement par propionate de fluticasone/salmétérol poudre pour inhalation en récipient unidose (100/50 microgrammes, une inhalation deux fois par jour) a été comparé à un traitement par propionate de fluticasone/salmétérol en flacon pressurisé avec valve doseuse (50/25 microgrammes, 2 inhalations deux fois par jour). La moyenne ajustée du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory Flow) mesurée le matin à l'inclusion par rapport à sa valeur après 12 semaines de traitement était de 37,7 L/min pour le groupe poudre pour inhalation en récipient unidose et de 38,6 L/min pour le groupe en flacon pressurisé avec valve doseuse.

Dans les 2 groupes de traitement, des améliorations ont également été observées sur les symptômes et sur la diminution de la consommation de traitement dit « de secours » aussi bien nocturne que diurne.

Une étude multicentrique de 8 semaines, en double aveugle, a été réalisée afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'association propionate de fluticasone/salmétérol (dose de 50/25 microgrammes administrée par un aérosol doseur en 1 ou 2 inhalations deux fois par jour) par rapport au propionate de fluticasone seul (dose de 50 microgrammes administrée en 1 ou 2 inhalations deux fois par jour) chez des enfants japonais (âgés de 6 mois à 4 ans) atteints d'asthme bronchitique infantile. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (148/150) et quatre-vingt-quinze

pour cent (142/150) des patients randomisés traités respectivement par l'association propionate de fluticasone/salmétérol ou par propionate de fluticasone seul, ont terminé la période de l'étude en double aveugle. La sécurité d'un traitement au long cours par l'association propionate de fluticasone/salmétérol (dose de 50/25 microgrammes administrée par un aérosol doseur en 1 ou 2 inhalations deux fois par jour) a été évaluée au cours d'une étude d'extension de 16 semaines, en ouvert. Quatre-vingt-treize pour cent des patients (268/288) ont terminé la période d'extension de l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité n'a pas été atteint en ce qui concerne l'évolution moyenne du score total des symptômes de l'asthme par rapport aux valeurs à l'inclusion (période en double aveugle). Aucune supériorité statistiquement significative en faveur de l'association propionate de fluticasone/salmétérol par rapport au propionate de fluticasone seul n'a été démontrée (IC 95%
[-2,47 ; 0,54], p=0,206). Il n'y avait pas de différences évidentes au niveau du profil de sécurité entre l'association propionate de fluticasone/salmétérol et le propionate de fluticasone seul (période de 8 semaines en double aveugle) ; de plus, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié suite à l'administration de l'association propionate de fluticasone/salmétérol au cours de la période d'extension en ouvert de 16 semaines. Cependant les données sur l'efficacité et la sécurité du salmétérol sont insuffisantes pour établir une balance bénéfice/risque de l'association propionate de fluticasone/salmétérol chez l'enfant de moins de 4 ans.

Médicaments anti-asthmatiques contenant du propionate de fluticasone utilisés pendant la grossesse

Une étude de cohorte épidémiologique rétrospective observationnelle a été réalisée sur la base de dossiers médicaux électroniques émanant du Royaume-Uni afin d'évaluer le risque de MCM (Malformations congénitales majeures) suite à l'exposition au propionate de fluticasone inhalé seul et à l'association PF/salmétérol comparativement à un traitement par CSI ne contenant pas de propionate de fluticasone, pendant le premier trimestre de la grossesse. Aucun comparateur par placebo n'a été inclus dans cette étude.

Au sein de la cohorte « asthme » de 5362 grossesses exposées aux CSI au cours du premier trimestre, 131 MCM diagnostiquées ont été identifiées ; 1612 (30%) grossesses ont été exposées au propionate de fluticasone ou à l'association propionate de fluticasone/salmétérol, parmi lesquelles 42 MCM diagnostiquées ont été identifiées. Les « odds ratio » ajustés pour les MCMs diagnostiquées en un an étaient de 1,1 (IC 95 % ; 0,5 – 2,3) pour les femmes présentant un asthme modéré et exposées au propionate de fluticasone par rapport à un traitement par CSI sans propionate de fluticasone et de 1,2 (IC 95 % ; 0,7– 2,0) pour les femmes présentant un asthme important à sévère. Aucune différence dans le risque de MCM n'a été identifiée suite à l'exposition au propionate de fluticasone en monothérapie pendant le premier trimestre de la grossesse par rapport à l'association salmétérol/propionate de fluticasone. Les risques absolus de MCM quel que soit le degré de sévérité de l'asthme se situaient entre 2,0 et 2,9 pour 100 grossesses exposées au propionate de fluticasone, ce qui est comparable aux résultats d'une étude portant sur 15 840 grossesses non exposées à un traitement de l'asthme d'après la « General Practice Research Database » (2,8 MCMs pour 100 grossesses).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone par voie inhalée ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de chacun des principes actifs administrés séparément. La pharmacocinétique de chaque constituant peut donc être considérée séparément.

Salmétérol

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol après administration par voie inhalée car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 picogrammes/mL), et difficilement mesurables.

Propionate de fluticasone

La biodisponibilité absolue après administration d'une dose unique de propionate de fluticasone inhalé chez les volontaires sains varie approximativement de 5 à 11% de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone a été observée chez les patients asthmatiques.

L'absorption est essentiellement pulmonaire. Elle est rapide dans un premier temps puis se poursuit plus lentement. Le reste de la dose peut être dégluti mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi inférieure à 1%. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée.

L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 mL/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 L) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également trouvés dans les fécès.

La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5% de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les fécès sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

Population pédiatrique

L'effet de 21 jours de traitement par propionate de fluticasone/salmétérol suspension pour inhalation en flacon pressurisé 50/25 microgrammes/dose (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par propionate de fluticasone/salmétérol poudre pour inhalation en récipient unidose 100/50 microgrammes/dose (1 inhalation deux fois par jour) a été évalué chez 31 enfants âgés de 4 à 11 ans ayant un asthme léger. L'exposition systémique au propionate de fluticasone était similaire pour propionate de fluticasone/salmétérol suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation (107 picogrammes*heure/mL [IC à 95% : 45,7 - 252,2]) et pour propionate de fluticasone/salmétérol poudre pour inhalation en récipient unidose (138 picogrammes*heure/mL [IC à 95% : 69,3 - 273,2]), mais plus faible pour propionate de fluticasone/salmétérol suspension pour inhalation en flacon pressurisé (24 picogrammes*heure/mL [IC à 95% : 9,6 - 60,2]). L'exposition systémique au salmétérol était similaire pour propionate de fluticasone/salmétérol suspension pour inhalation en flacon pressurisé, propionate de fluticasone/salmétérol suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et propionate de fluticasone/salmétérol poudre pour inhalation en récipient unidose (126 picogrammes*heure/mL [IC à 95% : 70 - 225], 103 picogrammes*heure/mL [IC à 95% : 54 - 200], et 110 picogrammes*heure/mL [IC à 95% : 55 - 219], respectivement).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats des études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des produits.

Au cours des études de reproduction menées chez l'animal, des malformations ont été observées après administration de glucocorticoïdes (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal, ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées. Les études menées chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité embryofoetale seulement après exposition à de fortes doses. Après administration concomitante des deux principes actifs, il a été observé chez des rats recevant des doses de glucocorticoïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital. Ni le xinafoate de salmétérol ni le propionate de fluticasone n'ont montré d'effet potentiel en termes de toxicité génétique.

L'expérimentation animale, menée en administration quotidienne pendant deux ans, n'a pas mis en évidence d'effet toxique du gaz propulseur, le norflurane, lorsqu'il était administré à des doses nettement supérieures à celles qui peuvent être utilisées en thérapeutique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gaz propulseur : norflurane (HFA 134a).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas réfrigérer ou congeler.

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C, protéger des rayons du soleil.

La cartouche ne doit pas être perforée, ni percée, ni brûlée même si elle semble vide.

Comme pour la plupart des produits en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique peut être diminué quand la cartouche est froide.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est contenue dans une cartouche pressurisée de 8 mL en aluminium, vernie intérieurement et munie d'une valve doseuse. La cartouche est insérée dans un applicateur en plastique violet muni d'un embout buccal fermé par un capuchon. Un compteur de doses indique le nombre de doses restantes. Ce nombre est visible au travers d'une fenêtre située à l'arrière du dispositif en plastique. Une cartouche pressurisée délivre 120 doses.

Les dispositifs sont présentés dans des boîtes contenant :

1 flacon de 120 doses.

ou 2 flacons de 120 doses

ou 3 flacons de 120 doses.

ou 10 flacons de 120 doses - destinés à l'usage hospitalier uniquement.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 301 915 4 5 : 120 doses en flacon pressurisé (Aluminium) muni d’un compteur de doses.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I