ANSM - Mis à jour le : 10/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SERETIDE DISKUS 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (au niveau de l'embout buccal) de 460 microgrammes de propionate de fluticasone et de 47 microgrammes de salmétérol (sous forme de de xinafoate de salmétérol) ; ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et de 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol).

Excipients à effet notoire :

Chaque dose délivrée contient jusqu'à 12,5 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Dispositif (distributeur) en plastique contenant un film thermosoudé de 28 ou 60 récipients unidoses régulièrement espacés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Asthme

Seretide 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.

Remarque : le dosage Seretide Diskus 100 microgrammes/50 microgrammes/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Seretide est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

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, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, $?_2$ agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

- une inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour

ou

- une inhalation de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour

ou

- une inhalation de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour

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 Seretide 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 Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

Seretide 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 d'une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 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 Seretide 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. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 100 microgrammes/50 microgrammes de Seretide 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 :

Une inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 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.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.

Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Adultes :

- une inhalation de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

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 Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Utilisation du Diskus

Après ouverture du dispositif, pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres, la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.

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

Détérioration de la maladie

Seretide Diskus 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 Seretide 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 Seretide. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, 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 Seretide 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 Seretide doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par corticoïdes systémiques est habituellement indiqué chez les patients souffrant d'exacerbations de leur BPCO ; par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par Seretide.

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme les autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide 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.

Effets cardiovasculaires

Rarement, Seretide 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. Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou à risque d'hypokaliémie.

Hyperglycémie

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.

Bronchospasme paradoxal

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 Seretide Diskus, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d’instaurer un traitement alternatif.

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements $?_2$ agoniste, 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.

Excipients

Seretide Diskus contient jusqu'à 12,5 mg de lactose monohydraté par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose. L’excipient lactose contient des petites quantités de protéines de lait qui peuvent causer des réactions allergiques.

Effets systémiques de la corticothérapie

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.

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 indésirables systémiques de la corticothérapie, il convient d’éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d’effets 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).

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO

Une augmentation de l’incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

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 apparaitre 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 agoniste $?_2$. 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 ?-adrénergiques peut potentialiser les effets $?_2$-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 P450 3A4. 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 P450 3A4) 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 CYP3A (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 µg 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 (Cmax) 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 (Cmax 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 Seretide. 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 Seretide 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 Seretide 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

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

4.8. Effets indésirables

Seretide 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 système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à1/100), rare (≥1/10 000 à1/1 000) 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.

Classes de système d'organe	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent[1,3,5]
	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.
5. Voir rubrique 5.1.

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 Seretide Diskus, 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 oesophagienne, 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 des dents après utilisation de Seretide. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide Diskus.

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 Seretide.

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 Seretide 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 Seretide 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

Seretide 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 tolérance

Etudes cliniques conduites avec Seretide 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 Seretide 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 Seretide 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 Seretide 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 Seretide 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 (Seretide) 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] (ß2 CDA[2] seul)	78%	50%	70%	40%
CSI à faible dose (?500 µg de BDP[3] ou équivalent par jour)	75%	44%	60%	28%
CSI à dose moyenne (>500 à 1000 µg 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 ß2 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 maximum par semaine et 4 fois maximum par semaine, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin ? 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 supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

Les résultats de cette étude suggèrent que Seretide 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 Seretide pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de Seretide (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 $?_2$ 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 bêta-mimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de Seretide chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

Etudes cliniques menées avec Seretide dans la BPCO :

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par Seretide Diskus 500/50 microgrammes/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 microgrammes/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 microgrammes/dose 2 fois par jour ou par placebo chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO présentant à l'inclusion, un VEMS (pré-bronchodilatateur) 60 % de la valeur théorique ont été randomisés pour recevoir les traitements médicamenteux en double aveugle.

Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser leur traitement habituel de la BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie systémique au long cours. La survie à 3 ans a été déterminée pour l'ensemble des patients y compris ceux ayant arrêté le traitement en cours d'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité globale à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo.

	Placebo N = 1524	**Salmétérol 50 µg N = 1521**	**Propionate de fluticasone (FP) 500 µg N = 1534**	**Seretide 500/50 µg N = 1533**
Mortalité globale à 3 ans				
Nombre de décès	231	205	246	193
(%)	(15,2 %)	(13,5 %)	(16,0 %)	(12,6 %)

Risque relatif vs Placebo (IC) valeur du « p »	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06) 0,180	1,060 (0,89 ; 1.27) 0,525	0,825 (0,68 ; 1,00) 0,052*
Risque relatif Seretide 500/50 vs chacun des principes actifs (salmétérol ou FP) (IC) valeur du « p »	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ; 0,93) 0,007	N/A

* p = statistiquement non significatif - valeur déterminée après ajustement prenant en compte les 2 analyses intermédiaires sur le critère principal d'efficacité - Analyse log-rank stratifiée en fonction du degré de tabagisme.

Il a été observé une tendance à une amélioration de la survie à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo mais le seuil de significativité statistique (p?0,05) n'a pas été atteint.

Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à leur BPCO durant les 3 ans était de 6,0 % pour le placebo ; 6,1 % pour le salmétérol ; 6,9 % pour le propionate de fluticasone (FP) et 4,7 % pour Seretide.

Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe des sujets traités par Seretide comparé aux groupes des sujets traités par salmétérol, par propionate de fluticasone (FP) et ceux recevant un placebo (taux moyen dans le groupe Seretide : 0,85 par rapport à 0,97 dans le groupe salmétérol ; 0,93 dans le groupe FP et 1,13 dans le groupe placebo). La réduction des taux observés d'exacerbations modérées à sévères était de 25 % (IC 95 % [19 à 31 %], p0,001) par rapport au placebo, de 12% par rapport au salmétérol (IC 95 % [5 à 19 %], p=0,002) et de 9 % par rapport au propionate de fluticasone (FP) (IC 95 % [1 à 16%], p=0,024). Le taux d'exacerbations avec le salmétérol et le propionate de fluticasone était significativement diminué par rapport au placebo, respectivement de 15 % (IC 95 % [7 à 22%], p0,001) et de 18 % (IC 95 % [11% à 24 %], p0,001).

La qualité de vie, mesurée à l'aide du Questionnaire Respiratoire de l'Hôpital St George (SGRQ), a été améliorée dans chacun des groupes des traitements actifs comparativement au placebo. Dans le groupe de patients traités par Seretide, l'amélioration moyenne sur 3 ans était de -3,1 unités (IC 95 % [-4,1 à -2,1], p0,001) par rapport au placebo, de -2,2 unités (p0,001) par rapport au salmétérol et de -1,2 unités par rapport à FP (p=0,017). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement pertinente.

La probabilité estimée dans l'étude sur 3 ans, de la survenue d'une pneumonie rapportée en tant qu'évènement indésirable était de 12,3 % pour le placebo ; 13,3% pour le salmétérol ; 18,3 % pour le propionate de fluticasone et 19,6 % pour Seretide (Risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,64 (IC 95 % [1,33 à 2,01], p0,001)). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité en relation avec la survenue de pneumonies. Le nombre de cas où la cause principale du décès a été attribuée à la survenue d'une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour Seretide. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le pourcentage d'apparition de fracture osseuse (placebo : 5,1 % ; salmétérol : 5,1 % ; FP : 5,4 % et Seretide : 6,3 % - Risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,22 (IC 95 % [0,87 à 1,72], p=0,248)).

Les études cliniques contrôlées contre placebo, d'une durée de 6 ou 12 mois, ont montré qu'une prise régulière de Seretide 500 microgrammes/50 microgrammes/dose améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et la consommation des médicaments destinés au traitement des symptômes aigus.

Les études SCO40043 et SCO100250 conduites selon un protocole identique, étaient des études randomisées, en groupes parallèles comparant en double aveugle, les effets de Seretide 250 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour (dose n'ayant pas été approuvée

pour le traitement de la BPCO dans l'Union Européenne) à ceux de 50 microgrammes deux fois par jour de salmétérol sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des patients atteints de BPCO présentant un VEMS inférieur à 50 % de la valeur prédite et des antécédents d'exacerbations. Les exacerbations modérées/sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation.

Les sujets en état clinique stable après une période de 4 semaines (période de « run-in ») de traitement standard, en ouvert, par l'association FP/salmétérol 250/50, étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir en aveugle pendant 52 semaines, FP/salmétérol 250/50 (n total en ITT = 776) ou salmétérol (n total en ITT = 778). Les traitements antérieurs de la BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action étaient interrompus avant la période de run-in préalable à la randomisation. L'utilisation concomitante des bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée ($?_2$ mimétiques et anticholinergiques), des associations d'ipratropium/salbutamol, des $?_2$ mimétiques oraux et des préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations de BPCO, selon des modalités d'utilisations spécifiques. Pendant les études, les patients utilisaient le salbutamol en traitement bronchodilatateur pris « à la demande ».

Les résultats de ces deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO significativement plus bas dans le groupe traité par Seretide 250/50 par rapport au groupe recevant le traitement par salmétérol (étude SCO40043 : respectivement 1,06 et 1,53 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; p0,001 et étude SCO100250 : respectivement 1,10 et 1,59 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; p0,001). Les résultats sur les critères d'efficacité secondaires (délai avant la survenue de la première exacerbation modérée/sévère, taux annuel d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale et VEMS matinal avant la prise) étaient significativement en faveur de Seretide 250 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Les événements indésirables étaient similaires, à l'exception d'une incidence plus élevée des cas de pneumonie et des effets secondaires locaux bien connus (candidose et dysphonie) dans le groupe Seretide 250 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Des événements associés à une pneumonie ont été signalés par 55 (7%) sujets dans le groupe Seretide 250 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour et par 25 sujets (3%) dans le groupe salmétérol. L'incidence accrue de cas de pneumonie signalés avec Seretide 250 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour semble être du même ordre de grandeur que celle observée suite au traitement par Seretide 500 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour dans l'étude TORCH.

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 6 208 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 = 5 834)	PF en monthérapie (n = 5 845)	PF-Salmétérol (n = 3 107)	PF en monothérapie (n = 3 101)
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 = 5 834)	PF en monothérapie (n = 5 845)	PF-Salmétérol (n = 3 107)	PF en monothérapie (n = 3 101)
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 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 = 257] traités par l'association propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 microgrammes 2 fois par jour ou par salmétérol 50 microgrammes et propionate de fluticasone 100 microgrammes 2 fois par jour, une augmentation moyenne de 14% du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory flow) ainsi qu'une amélioration des scores de sévérité des symptômes et une diminution de la consommation de traitement dit « de secours » (salbutamol) a été observés dans les 2 groupes comparés. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement. De même, il n'a pas été montré de différence entre les 2 groupes de traitement en termes de tolérance.

Une étude de 12 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance a été menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 203] présentant un asthme persistant et qui restaient symptomatiques malgré un traitement par corticostéroïde inhalé. Les enfants ont reçu soit l'association propionate de fluticasone/salmétérol (100/50 microgrammes) soit du propionate de fluticasone (100 microgrammes) seul à raison de deux prises par jour. Deux enfants du groupe propionate de fluticasone/salmétérol et 5 enfants du groupe propionate de fluticasone seul ont interrompu l'étude en raison de l'aggravation de leur asthme. Après 12 semaines, aucun des enfants des deux groupes de traitement n'avait de taux anormaux d'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. Il n'y avait pas de différence de profil de tolérance entre les deux groupes de traitement.

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

La pharmacocinétique de chaque constituant peut 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 ou atteints de BPCO.

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 litres) 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 retrouvés 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

Dans une analyse pharmacocinétique de population regroupant les données de 9 études cliniques contrôlées conduites avec différents dispositifs d'inhalation (Diskus, flacon pressurisé) et incluant 350 patients atteints d'asthme âgés de 4 à 77 ans (dont 174 patients âgés de 4 à 11 ans), l'exposition systémique au propionate de fluticasone après traitement par Seretide Diskus 100/50 était plus élevée par rapport au propionate de fluticasone Diskus 100.

Tableau : Rapport de la moyenne géométrique [IC 90%] de l'ASC et de la Cmax pour le propionate de fluticasone/salmétérol par rapport au propionate de fluticasone Diskus. Comparaison dans la population enfant par rapport à la population adulte/adolescent.

Traitement (testé par rapport à la référence)	**Population**	**ASC**	**Cmax**
Propionate de fluticasone/salmétérol Diskus 100/50	Enfants (4– 11ans)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Propionate de fluticasone Diskus 100			
Propionate de fluticasone/salmeterol Diskus 100/50	Adolescent/Adulte (?12ans)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]
Propionate de fluticasone Diskus 100			

L'effet de 21 jours de traitement par Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé 50/25 microgrammes/dose (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par Seretide Diskus 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 salmétérol était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé (126 picogrammes/h/mL [95% IC: 70 ; 225]), Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation (103 picogrammes/h/mL [95% IC: 54 ; 200]) et Seretide Diskus (110 picogrammes/h/mL [95% IC: 55 ; 219]). L'exposition systémique au propionate de fluticasone était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation (107 picogrammes /h/mL [95% IC: 45,7 ; 252,2]) et pour Seretide Diskus (138 picogrammes/h/mL [95% IC: 69,3 ; 273,2]) mais plus faible pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé (24 picogrammes/h/mL [IC 95%: 9,6 ; 60,2]).

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipient : Lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

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 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le DISKUS est un dispositif (distributeur) en plastique violet contenant un film thermosoudé (PVC/Aluminium).
Chaque film thermosoudé contient 28 ou 60 récipients unidoses, régulièrement espacés.
Chaque récipient unidose contient une dose unique de principes actifs.
Boîte de 1 dispositif contenant 28 récipients unidoses.
Boîtes de 1, 2, 3 ou 10 dispositifs contenant 60 récipients unidoses.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Le Diskus libère une poudre qui est inhalée dans le poumon.
Sur le Diskus, un compteur de doses indique le nombre de prises restantes.
Pour des informations détaillées, consulter la notice patient.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
23 RUE FRANÇOIS JACOB
92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 354 734 8 6 : 28 récipients unidoses sous film thermosoudé (PVC/Aluminium) en distributeur (DISKUS) ; boîte de 1.

- 34009 354 735 4 7 : 60 récipients unidoses sous film thermosoudé (PVC/Aluminium) en distributeur (DISKUS) ; boîte de 1.

- 34009 354 736 0 8 : 60 récipients unidoses sous film thermosoudé (PVC/Aluminium) en distributeur (DISKUS) ; boîte de 2.

- 34009 354 737 7 6 : 60 récipients unidoses sous film thermosoudé (PVC/Aluminium) en distributeur (DISKUS) ; boîte de 3.

- 34009 562 820 0 5 : 60 récipients unidoses sous film thermosoudé (PVC/Aluminium) en distributeur (DISKUS) ; boîte de 10.

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.