ANSM - Mis à jour le : 10/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEREVENT 25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Salmétérol..... 25,00 µg
Sous forme de xinafoate de salmétérol
Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a) ..... q.s.p. 75 mg

Pour une dose

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.
Flacon de 120 doses.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique continu de l'asthme :

- chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée ;
- et/ou en cas de symptômes nocturnes ;

en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

N.B. : le salmétérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.

Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée.

Posologie

Réservé aux adultes et aux enfants de plus de 4 ans :

+ Traitement symptomatique continu de l'asthme :

- Dose usuelle : 50 µg matin et soir (2 inhalations de 25 µg matin et soir).
- Dose maximale :
  - chez l'adulte : 100 µg matin et soir (4 inhalations de 25 µg matin et soir),
  - chez l'enfant de plus de 4 ans : il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de posologies supérieures à 50 µg deux fois par jour dans cette indication.

+ Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort :

- 50 µg (2 inhalations de 25 µg) 1/2 à 1 heure avant l'effort.

+ Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive :

- chez l'adulte : 50 µg matin et soir (2 inhalations de 25 µg matin et soir)

Mode d'administration

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil.

Vérification du fonctionnement du dispositif :

Avant la première utilisation ou si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine, il conviendra, afin de vérifier son bon fonctionnement, de libérer deux bouffées de produit dans l'air. Pour cela, bien agiter l'inhalateur après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté et presser sur la cartouche.

Utilisation du dispositif :

Après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté de celui-ci, le patient devra :

- vérifier l'absence de corps étrangers à l'intérieur et à l'extérieur de l'aérosol y compris dans l'embout buccal.
- bien agiter l'aérosol afin de s'assurer de l'absence de tout corps étranger et que les composants de l'aérosol ont été correctement mélangés.
- expirer profondément.
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche sans le mordre, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut.
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément.

- retirer l’embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes.

- repositionner le capuchon sur l’embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

L’embout buccal de l’appareil de propulsion doit, par mesure d’hygiène, être nettoyé après emploi.
L’aérosol doit être nettoyé au moins une fois par semaine. Pour cela :

- Retirer le capuchon de l’embout buccal.

- Ne pas séparer la cartouche de l’applicateur en plastique.

- Essuyer l’intérieur et l’extérieur de l’embout buccal et l’applicateur en plastique avec un chiffon sec.

- Remettre le capuchon sur l’embout buccal.

Ne pas mettre la cartouche métallique dans l’eau.
En cas de mise en évidence chez le patient d’une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l’appareil, l’utilisation d’une chambre d’inhalation est indiquée. Une forme poudre mieux adaptée à ces patients est également disponible.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le salmétérol est un bronchodilatateur à action retardée et de longue durée.
Le salmétérol devra être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes d’hyperthyroïdie.
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 tout autre traitement par voie inhalée, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par une augmentation immédiate des sifflements bronchiques après la prise. Il doit être traité immédiatement par un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée d’action par voie inhalée. Il convient alors de cesser immédiatement l’administration de salmeterol, d’évaluer l’état du patient et, au besoin d’instaurer un autre traitement. (voir rubrique 4.8).
Les effets indésirables liés aux propriétés pharmacodynamiques du bêta-2-mimétique, tels que tremblements, palpitations, maux de tête, ont été rapportés mais sont habituellement transitoires et tendent à disparaître avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.8).
Des effets cardiovasculaires, tels que l’augmentation de la fréquence cardiaque et éventuellement de la pression artérielle systolique, peuvent survenir occasionnellement en relation avec l’activité sympathomimétique particulièrement lorsque le produit est utilisé à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Ainsi, le salmétérol devra être prescrit avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire préexistante.

Une baisse transitoire de la kaliémie peut se produire du fait de l'activité sympathomimétique à des doses supérieures aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.9). Ainsi, le salmétérol devra être prescrit avec prudence chez les patients prédisposés à une hypokaliémie. Une attention particulière devra être portée en cas d'asthme aigu grave car l'hypokaliémie peut être majorée par une hypoxie et par un traitement concomitant par des dérivés de xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques. La kaliémie devra être surveillée dans de telles situations.

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

Il a été observé lors d'une étude d'interaction médicamenteuse que l'utilisation du kétoconazole augmente l'exposition systémique au salmétérol. Cela peut entraîner une prolongation de l'intervalle QTc. Aussi, une surveillance s'impose en cas d'administration concomitante de salmétérol avec des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 tels que le kétoconazole (voir rubriques 4.5 et 5.2).

En cas d'intolérance à ce médicament (survenue de toux, de bronchospasme après inhalation du produit), il conviendra d'arrêter le traitement et d'envisager d'autres thérapeutiques ou formes d'administration.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Asthme

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

La prise en charge thérapeutique de l'asthme doit normalement s'effectuer par paliers.

Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques. Le salmétérol, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes par voie inhalée ou par voie orale et ne doit en aucun cas s'y substituer. Le patient asthmatique doit, par ailleurs, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée sans avis médical.

Bien qu'il puisse être utilisé en traitement additif lorsque la corticothérapie n'apporte pas un contrôle suffisant des symptômes de l'asthme, le traitement par Serevent ne doit pas être initié dans le but de traiter une exacerbation sévère d'asthme, une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme.

Une détérioration soudaine ou progressive de l'asthme peut potentiellement engager le pronostic vital et une augmentation de la corticothérapie doit être envisagée.

Serevent ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme et doit être réservé au traitement continu de fond. Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes.

Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique.

Le médecin devra donc prévenir de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir, au préalable, dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

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

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Serevent doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Serevent doit être utilisée.

Des données issues d'un essai clinique à grande échelle (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART ») ont suggéré une augmentation du risque de survenue d'évènements indésirables respiratoires graves ou de décès chez les patients afro-américains traités par salmétérol par rapport au placebo (voir rubrique 5.1). Il n'a pu être déterminé si ces observations étaient d'origine pharmacogénétique ou résultaient d'autres facteurs intercurrents. Si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Serevent, les patients d'origine noire africaine ou originaires des Caraïbes doivent continuer leur traitement par Serevent tout en prenant rapidement avis auprès de leur médecin.

Il conviendra de fournir aux patients des instructions pour une utilisation correcte de l'aérosol doseur et de vérifier leur technique afin que le médicament soit délivré de façon optimale dans les poumons.

Le salmétérol est essentiellement absorbé par voie pulmonaire. L'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à l'aérosol-doseur peut faire varier la dose délivrée dans les poumons. Cela pourrait conduire à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables systémiques et nécessiter un ajustement de dose.

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

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou s'opposer aux effets du salmétérol. Les bêta-bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités, sauf nécessité absolue.

Une potentielle hypokaliémie sévère peut résulter d'un traitement par un bêta-2 agoniste. Une attention particulière devra être portée en cas d'asthme aigu grave car cet effet peut être majoré par une hypoxie et par un traitement concomitant par des dérivés de xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques.

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 sujets sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique du salmétérol (Cmax multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 15). Cette co-administration peut conduire à augmenter l'incidence d'autres effets systémiques lors d'un traitement par salmétérol (par exemple, prolongation de l'intervalle QTc et palpitations) comparativement à un traitement par du salmétérol seul ou par du kétoconazole seul (voir rubrique 4.4).

Aucun effet cliniquement significatif n'a été mis en évidence sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et le taux de potassium sanguin. La co-administration de kétoconazole n'a augmenté, ni la demi-vie d'élimination du salmétérol, ni l'accumulation de salmétérol après administrations répétées.

L'administration concomitante de kétoconazole devra être évitée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par du salmétérol. Il existe probablement un risque similaire d'interaction avec d'autres

inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir).

Inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4

La co-administration d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 µg par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 sujets sains pendant 6 jours a entraîné une petite augmentation, mais non statistiquement significative, de l'exposition plasmatique du salmétérol (Cmax multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 1,2). Aucun effet indésirable grave n'a été associé à une co-administration avec de l'érythromycine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données concernant l'utilisation du salmétérol pendant la grossesse sont limitées (moins de 300 issues de grossesses connues).

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur les fonctions de reproduction, à l'exception d'effets délétères sur le fœtus à de très fortes doses (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas d'étude contrôlée adaptée de l'utilisation du salmétérol chez la femme enceinte. Les effets du salmétérol chez la femme enceinte ne sont pas connus.

L'utilisation de Serevent 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. Les données de pharmacodynamie et de toxicologie disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du salmétérol dans le lait. Un risque chez le nourrisson allaitant ne peut être exclu.

La décision de poursuivre l'allaitement ou d'arrêter/s'abstenir d'un traitement par Serevent doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour le nourrisson et les bénéfices du traitement pour la mère.

Aucun effet sur la reproduction et la lactation chez le rat adulte ou deux générations successives ou sur le développement fœtal des rats ou des lapins n'a été révélé lors d'études avec le HFA-134a.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence.

Les fréquences sont définies en fréquent (≥1/100 et 1/10), peu fréquent (≥1/1000 et 1/100), et très rare (1/10000) y compris les cas isolés.

Les effets fréquents et peu fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération. Les effets indésirables « très rares » sont issus des notifications spontanées après commercialisation.

Les fréquences mentionnées ci-après ont été estimées pour une dose usuelle de 50 µg de salmétérol deux fois par jour.

Les fréquences avec la plus forte dose autorisée de 100 µg deux fois par jour ont aussi été prises en compte lorsque cela s'avérait nécessaire.

Classe organique	Effets indésirables	Fréquence

Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de : - urticaire	Peu fréquent
	- réactions anaphylactiques incluant œdème, angio-œdème, bronchospasme et choc anaphylactique	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Rare
	Hyperglycémie	Très rare
Affections du système nerveux	Maux de tête, tremblements des extrémités (voir rubrique 4.4)	Fréquent
	Etourdissements	Rare
Affections cardiaques	Palpitations (voir rubrique 4.4)	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritations de la bouche et de la gorge, bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgies	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique non spécifique	Très rare

Les tremblements et la tachycardie surviennent plus fréquemment quand les doses administrées sont supérieures à 50 µg deux fois par jour.

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

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition d'effets indésirables tels que étourdissements, tremblements, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, céphalées, nausées, hypokaliémie, hyperglycémie, augmentation de la pression artérielle systolique. La kaliémie devra être surveillée et si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium.

Conduite à tenir : traitement symptomatique. Les antidotes de choix sont les agents bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ceux-ci doivent être utilisés avec une grande prudence chez les

patients ayant des antécédents de bronchospasme.

En cas de surdosage, le patient doit être pris en charge et surveillé de manière appropriée. La prise en charge doit reposer sur le tableau clinique ou sur les recommandations du centre national antipoison, le cas échéant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AGONISTE SELECTIF BETA-2 ADRENERGIQUE, code ATC : R03AC12.

Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action retardée et de longue durée par voie inhalée.

Après inhalation, le salmétérol exerce une action stimulante sélective sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique.

Après inhalation d'une dose unique, il entraîne une bronchodilatation ne débutant que 15 minutes après l'administration et persistant environ 12 heures.

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

L'étude SMART était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, réalisée aux Etats-Unis sur 28 semaines. 13176 patients ont reçu du salmétérol (50 microgrammes deux fois par jour) et 13179 patients ont reçu du placebo, en plus de leur traitement anti-asthmatique habituel. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, être asthmatiques et avoir un traitement anti-asthmatique en cours (hormis un bêta-2 agoniste de longue durée d'action). La corticothérapie inhalée n'était pas obligatoire pendant l'étude, la prise éventuelle de corticoïdes était néanmoins enregistrée à l'entrée dans l'étude. Le critère de jugement principal de l'étude SMART était un critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Résultats de l'étude SMART sur le critère de jugement principal :

Groupes de patient	**Critère principal : Nombre d'évènements/ nombre de patients**		**Risque relatif (Intervalle de Confiance à 95 %)**
	salmétérol	placebo	
Population globale incluse	50/13176	36/13179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	23/6127	19/6138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	27/7049	17/7041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Sous-groupe des patients afro-américains	20/2366	5/2319	4,10 (1,54 ; 10,90)**

** statistiquement significatif à 95 %.

Autres résultats de l'étude SMART en fonction de la prise ou non de corticoïdes par voie inhalée à l'inclusion :

	Critères secondaires : Nombre d'évènements/ nombre de patients	**Risque relatif (Intervalle de Confiance à 95 %)**

	salmétérol	placebo	
Nombre de décès liés à une cause respiratoire			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	10/6127	5/6138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	14/7049	6/7041	2,28 (0,88 ; 5,94)
Critère combiné associant les épisodes d'asthme ayant entraîné le décès ou mettant en jeu le pronostic vital			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	16/6127	13/6138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	21/7049	9/7041	2,39 (1,10 ; 5,22)**
Nombre de décès liés à l'asthme			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	4/6127	3/6138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	9/7049	0/7041	*

* = risque relatif n'ayant pu être calculé en raison de l'absence d'événement dans le groupe placebo.

** Les résultats sont statistiquement significatifs à 95 %. Les critères secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la significativité statistique dans l'ensemble de la population étudiée.

Les critères secondaires de « décès ou menaces vitales toutes causes confondues », « décès toutes causes confondues » ou « hospitalisation toutes causes confondues » n'ont pas atteint la significativité statistique sur l'ensemble de la population étudiée.

Etude clinique menée avec Serevent dans la BPCO

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par l'association fixe propionate de fluticasone/salmétérol Diskus 500/50 µg/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 µg/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 µg/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 l'association fixe FP/salmétérol par rapport au placebo.

	Placebo N = 1524	**Salmétérol 50 µg N = 1521**	**Propionate de fluticasone (FP) 500 µg N = 1534**	**Association fixe FP/salmétérol 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)	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06)	1,060 (0,89 ; 1.27)	0,825 (0,68 ; 1,00)
valeur du « p »		0,180	0,525	0,052*
Risque relatif Association fixe FP/salmétérol 500/50 vs chacun des principes actifs (salmétérol ou FP) (IC)	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13)	0,774 (0,64 ; 0,93)	N/A
valeur du « p		0,481	0,007	

** 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 l'association fixe FP/salmétérol 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 l'association fixe FP/salmétérol.

Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe des sujets traités par l'association fixe FP/salmétérol comparé aux groupes des sujets traités par salmétérol, par propionate de fluticasone (FP) et ceux recevant un placebo (taux moyen dans le groupe association fixe FP/salmétérol: 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 des patients traités par l'association fixe FP/salmétérol, 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 l'association fixe FP/salmétérol (Risque relatif pour l'association fixe FP/salmétérol 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 l'association fixe FP/salmétérol. 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 association fixe FP/salmétérol : 6,3 % - Risque relatif pour l'association fixe FP/salmétérol vs placebo : 1,22 (IC 95 % [0,87 à 1,72], p=0,248)).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le salmétérol agissant localement au niveau du poumon, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. En outre, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol car les taux plasmatiques maximaux après inhalation sont très faibles (au plus 200 picogrammes/ml), valeurs techniquement difficiles à mesurer.

Une étude in vitro a montré que le salmétérol est largement métabolisé en a-hydroxysalmétérol (oxydation aliphatique) par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Cependant, une étude à doses répétées avec du salmétérol (50 µg 2 fois par jour) et avec, soit de l'érythromycine (500 mg 3 fois par jour), soit du placebo, pendant 10 jours chez des volontaires sains, n'a montré aucun changement cliniquement significatif sur les effets pharmacodynamiques du salmétérol : après l'administration d'érythromycine, le rapport de la concentration maximale Cmax (IC 90%) du salmétérol par rapport au placebo était de 1,40 (0,96 ; 2,03), alors que la valeur maximale du QTc (différence par rapport au placebo (IC 95 %)) était de -2,9 msec (-20,2 ; 14,3) et la fréquence cardiaque maximale (différence par rapport au placebo (IC 95%)) était de -2.9 bpm (-8,6 ; 2,9).

Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études menées chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité foetale seulement après exposition à de très fortes doses.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Récipient sous pression :

Ne pas exposer à une chaleur excessive.
Ne pas percer.
Ne pas jeter au feu même vide.
Protéger du gel et des rayons directs du soleil.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pressurisé (aluminium) avec valve doseuse (polypropylène) délivrant 120 doses.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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 334 578 0 8 : 13,5 g (120 doses) en flacon (aluminium) avec valve doseuse (polypropylène).

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

Date de première autorisation : [à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de dernier renouvellement : [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