RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Serevent Evohaler 25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose (dispensée par la valve) contient 25 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol). Ceci est l'équivalent d'une dose délivrée (dispensée par le dispositif) de 21 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.
Suspension blanche à blanchâtre contenue dans une cartouche en aluminium, insérée dans un boîtier vert.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme
Serevent Evohaler est indiqué en traitement symptomatique, continu et complémentaire des obstructions bronchiques réversibles chez les patients asthmatiques, dont ceux atteints d'asthme nocturne, qui sont insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée, conduite selon les recommandations thérapeutiques en vigueur.
Serevent Evohaler est également indiqué en prévention de l'asthme d'effort.
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
Serevent Evohaler est indiqué en traitement des patients atteints de BPCO.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :
Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.
Chez les patients asthmatiques dont l'obstruction bronchique est plus grave, jusqu'à quatre inhalations de 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour peuvent être bénéfiques.

Enfants de 4 ans et plus :
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

Enfants de moins de 4 ans :
L'utilisation de Serevent Evohaler n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 4 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

BPCO

Adultes âgés de 18 ans ou plus :
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

Enfants :
Il n'y a pas d'indication pertinente pour l'utilisation de Serevent Evohaler chez l'enfant.

Populations particulières :
Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Serevent Evohaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
Mode d'administration :
Serevent Evohaler est exclusivement destiné à un usage par voie inhalée.
Serevent Evohaler doit être administré régulièrement. L'efficacité optimale du traitement ne se manifestera qu'après plusieurs prises du médicament. Etant donné le risque de réactions indésirables associé à une posologie excessive des médicaments de cette classe, le dosage ou la fréquence d'administration ne seront augmentés que sur avis médical.

Instructions d'utilisation :
Il convient d'informer le patient sur les modalités de fonctionnement du flacon pressurisé, comme suit (voir notice) :

1. Les patients doivent ôter le capuchon de l'embout buccal en exerçant une légère pression de chaque côté.
2. Les patients doivent vérifier l'intérieur et l'extérieur de l'inhalateur, y compris de l'embout buccal, pour vérifier l'absence de corps étrangers.
3. Les patients doivent bien agiter le dispositif afin d'éliminer des corps étrangers éventuels et de mélanger le contenu de l'inhalateur de façon homogène. Avant la première utilisation, ou si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine, les patients doivent vaporiser deux bouffées dans l'air afin d'en vérifier le bon fonctionnement.
4. Les patients doivent tenir le dispositif en position verticale, avec le pouce sur la base, sous l'embout buccal, et les autres doigts autour du flacon pressurisé.
5. Les patients doivent expirer aussi profondément que possible puis placer l'embout buccal dans la bouche, le coincer entre les dents et serrer les lèvres autour de l'embout. Il doit être expliqué aux patients de ne pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche, les patients doivent appuyer sur le haut de la cartouche afin de libérer le salmétérol, tout en continuant à inspirer régulièrement et profondément.
7. Les patients doivent retenir leur respiration, retirer le flacon pressurisé de la bouche et ôter le doigt du haut du dispositif. Ils doivent continuer à retenir leur respiration le plus longtemps possible mais sans que cela devienne inconfortable.
8. S'il est nécessaire que les patients prennent une seconde bouffée, ils doivent continuer à tenir l'aérosol en position verticale et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. Les patients doivent toujours replacer le capuchon protecteur après usage, afin d'éviter l'introduction de poussières.
10. Pour remettre en place le capuchon de l'embout buccal, les patients doivent appuyer fermement sur le capuchon jusqu'au déclic.

Important :
Les étapes 5, 6 et 7 doivent être réalisées sans précipitation. Il est important que le patient commence à inspirer aussi lentement que possible juste avant de déclencher le dispositif.

Il est souhaitable que les patients s'entraînent devant un miroir lors des premières utilisations du flacon pressurisé. Si un 'nuage' de vapeur s'échappe au-dessus du dispositif ou par les commissures des lèvres, recommencer l'opération à partir de l'étape 2.

Serevent Evohaler sera utilisé avec une chambre d'inhalation Volumatic chez les patients qui éprouvent des difficultés à synchroniser le déclenchement du dispositif et l'inspiration, comme on le constate souvent chez les enfants et les personnes âgées.

Nettoyage :
Le flacon pressurisé sera nettoyé au moins une fois par semaine, comme suit :

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et du boîtier en plastique, à l'aide d'un linge ou d'un mouchoir sec.
3. Remettre en place le capuchon de l'embout buccal.

La cartouche ne doit pas être retirée du boîtier en plastique lors du nettoyage du flacon pressurisé.
Les patients ne doivent pas plonger la cartouche métallique dans l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au xinafoate de salmétérol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prise en charge thérapeutique de l'asthme est habituellement graduelle.

Serevent Evohaler ne doit pas être utilisé (et ne suffit pas) en tant que premier traitement de l'asthme.

Serevent Evohaler ne remplace pas les corticostéroïdes par voie orale ou inhalée dans l'asthme. Son utilisation doit leur être complémentaire. Il convient d'avertir le patient asthmatique que la corticothérapie ne doit être ni interrompue ni diminuée sans avis médical, même s'il ressent une amélioration de son état clinique sous salmétérol.

Une augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour traiter les symptômes de l'asthme est le signe d'une détérioration du contrôle de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Bien que Serevent Evohaler puisse être introduit en tant que traitement adjuvant lorsque les corticostéroïdes à inhaler ne permettent pas de contrôler efficacement les symptômes asthmatiques, il ne peut pas être instauré pendant une crise d'asthme aiguë ni en cas d'aggravation importante ou aiguë de l'asthme.

Des effets indésirables sévères de nature asthmatique et des exacerbations peuvent être observés sous traitement par Serevent Evohaler. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes asthmatiques ou si ceux-ci s'aggravent après l'instauration de Serevent Evohaler, il faut demander aux patients de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital et un bilan médical urgent du patient est nécessaire. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. Dans ces circonstances, une surveillance quotidienne du débit expiratoire de pointe peut être indiquée. Pour le traitement de fond de l'asthme, Serevent Evohaler ne doit être prescrit qu'en association avec des corticostéroïdes par voie inhalée ou orale. Le traitement de fond de l'asthme ne doit pas reposer uniquement, ou principalement, sur les bronchodilatateurs d'action prolongée (voir rubrique 4.1).

Lorsque les symptômes asthmatiques sont contrôlés, on peut envisager une réduction progressive de la dose de Serevent Evohaler. Pendant la phase de diminution progressive du médicament, il est important de prévoir un examen régulier des patients. La dose à utiliser est la dose efficace la plus faible de Serevent Evohaler.

Bronchospasme paradoxal
Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut se déclarer ; il se traduit par une intensification immédiate des sifflements respiratoires et une chute du débit expiratoire de pointe (DEP), suite à l'inhalation du médicament. Cette symptomatologie requiert un traitement immédiat par bronchodilatateur d'action rapide. Il conviendra d'interrompre immédiatement l'utilisation de Serevent Evohaler, d'évaluer le patient, et de prescrire une autre thérapeutique si nécessaire (voir rubrique 4.8)

Les effets indésirables pharmacologiques des bêta-$_2$ mimétiques, tels que tremblements, palpitations subjectives et céphalées, ont été rapportés, mais ils sont généralement transitoires et s'atténuent lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires
Des effets cardiovasculaires, tels que des augmentations de la tension artérielle systolique et de la fréquence cardiaque, sont observés peu fréquemment avec tous les médicaments sympathomimétiques, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Par conséquent, Serevent Evohaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une affection cardiovasculaire préexistante.

Thyréotoxicose
Serevent Evohaler doit être administré avec prudence chez les patients atteints de thyréotoxicose.

Glycémie
De très rares augmentations de la glycémie ont été rapportées (voir rubrique 4.8) ; ce facteur sera pris en compte lors de la prescription de ce médicament aux patients ayant des antécédents de diabète.

Hypokaliémie
Les bêta$_2$-mimétiques peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves. Une prudence particulière s'impose en cas d'asthme aigu grave, car cet effet peut être potentialisé par l'hypoxie et les traitements simultanés par dérivés de la xanthine, corticostéroïdes et diurétiques. Dans ces conditions, une surveillance de la kaliémie sera nécessaire.

Evènements de type respiratoire
Les données issues d'une grande étude clinique (l'étude Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) semblent indiquer que les afro-américains présentent un risque plus élevé d'événements respiratoires sévères et même de mortalité sous salmétérol que sous placebo (voir rubrique 5.1). On ignore si ceci est lié à des facteurs pharmacogénétiques ou à d'autres facteurs. On demandera dès lors aux patients qui ont des ancêtres africains ou afro-antillais de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin si les symptômes asthmatiques ne s'améliorent pas ou si ceux-ci s'aggravent après l'introduction de Serevent Evohaler.

Kétoconazole
L'utilisation concomitante de kétoconazole systémique augmente significativement l'exposition systémique au salmétérol. Ceci peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets systémiques (par exemple un allongement de l'intervalle QTc et des palpitations). Un traitement concomitant par le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit dès lors être évité sauf si les avantages l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets secondaires systémiques du traitement par le salmétérol (voir rubrique 4.5).

Technique d'inhalation
Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de leur aérosol doseur, et de vérifier leur technique afin de permettre un transfert optimal du médicament inhalé jusqu'aux poumons.

L'absorption systémique s'effectuant majoritairement au niveau des poumons, l'utilisation d'une chambre d'inhalation avec le flacon pressurisé est susceptible d'altérer le transfert du médicament jusqu'aux poumons. Ceci peut éventuellement augmenter le risque d'effets indésirables systémiques et un ajustement de la posologie sera peut-être nécessaire.

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

Les bêtabloquants peuvent diminuer ou s'opposer aux effets du salmétérol. Les bêtabloquants, sélectifs ou non, sont à éviter chez les patients asthmatiques, sauf nécessité absolue.

Les bêta$_2$-mimétiques peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves. Une prudence particulière s'impose en cas d'asthme aigu grave, car cet effet peut être potentialisé par les traitements simultanés par dérivés de la xanthine, corticostéroïdes et diurétiques.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4
L'administration simultanée de kétoconazole (400 mg per os, une fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée, 2 fois par jour) à 15 sujets en bonne santé pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition systémique au salmétérol (C_{max} multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 15). Ceci peut entraîner une augmentation de l'incidence d'autres effets systémiques d'un traitement par le salmétérol (par exemple un allongement de l'intervalle QTc et des palpitations) par rapport à un traitement par le salmétérol ou le kétoconazole uniquement (voir rubrique 4.4).

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration simultanée du kétoconazole n'a pas allongé le temps de demi-vie d'élimination du salmétérol ou augmenté l'accumulation du salmétérol en cas d'administration répétée.

L'administration simultanée de kétoconazole doit être évitée, sauf si les avantages l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets secondaires systémiques du traitement par le salmétérol. Le risque d'interaction avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir) est probablement similaire.

Inhibiteurs modérés du CYP3A4
L'administration simultanée d'érythromycine (500 mg per os, 3 fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée, 2 fois par jour) à 15 sujets en bonne santé pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, statistiquement non significative, de l'exposition au salmétérol (Multiplication par 1,4 de la C_{max} et par 1,2 de l'ASC). L'administration simultanée de l'érythromycine ne s'est accompagnée d'aucun effet indésirable grave.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique, pour le fœtus ou le nouveau-né de salmétérol.

Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ne semblent pas indiquer d'effets nocifs directs ou indirects, à l'exception de preuves de quelques effets délétères pour le fœtus à des doses très élevés (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du Serevent Evohaler pendant la grossesse.

Allaitement
Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal montrent que le salmétérol passe dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Un choix devra être fait quant à l'arrêt de l'allaitement ou à l'arrêt/l'abstention d'un traitement par Serevent Evohaler, tenant compte des avantages de l'allaitement maternel pour l'enfant et des avantages du traitement pour la mère.

Des études sur le HFA-134a n'ont mis en évidence aucun effet sur les performances de reproduction et la lactation chez le rat adulte et deux génération successives de rats, ni sur le développement fœtal chez le rat et le lapin.

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 indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1 000) et très rare (<1/10 000), dont les cas isolés. Les évènements fréquents et peu fréquents ont généralement été identifiés au cours d'essais cliniques. L'incidence sous placebo n'a pas été prise en compte. Les événements très rares proviennent généralement de données spontanées recueillies post-commercialisation.
Les fréquences suivantes sont estimées pour la dose standard de 50 microgrammes 2 fois par jour. Les fréquences relatives à la dose plus élevée de 100 microgrammes 2 fois par jour, s'il y a lieu, ont également été prises en considération.

Classe des système d'organes	Effet Indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par : Eruption cutanée (démangeaisons, érythème) Réactions anaphylactiques dont œdème, angiœdème, bronchospasme et choc anaphylactique	 Peu fréquent Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie	Rare Très rare
Affections psychiatriques	Nervosité Insomnie	Peu fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalées (voir rubrique 4.4) Tremblements (voir rubrique 4.4) Vertiges	Fréquent Fréquent Rare
Affections cardiaques	Palpitations (voir rubrique 4.4) Tachycardie Arythmies cardiaques (dont fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles).	Fréquent Peu fréquent Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation oropharyngée Bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4)	Très rare Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausée	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires Arthralgies	Fréquent Très rare
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Douleurs thoraciques non spécifiques	Très rare

Les effets secondaires pharmacologiques des bêta$_2$-mimétiques ont été observés, tels que des tremblements, des céphalées et des palpitations. Cependant, ces effets sont généralement transitoires et s'atténuent avec la poursuite du traitement. Les tremblements et la tachycardie surviennent le plus souvent lorsque le traitement est administré à une posologie supérieure à 50 microgrammes 2 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:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes et symptômes
Les signes et symptômes du surdosage de salmétérol sont ceux typiques d'une stimulation excessive par des bêta$_2$-mimétiques, incluant étourdissements; augmentation de la pression artérielle systolique; tremblements, céphalées et tachycardie. En outre, il existe un risque d'hypokaliémie, nécessitant la surveillance des taux sériques de potassium. Un supplément potassique doit être envisagé.

Traitement
En cas de surdosage, administrer au patient un traitement de soutien, associé à une surveillance appropriée si nécessaire. Pour le reste, la prise en charge sera basée sur les indications cliniques ou sur les recommandations du Centre Antipoison, le cas échéant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste sélectif bêta$_2$-adrénergique.

Code ATC : R03AC12.

Le salmétérol est un agoniste sélectif des bêta$_2$-adrénorécepteurs, d'action prolongée (12 heures). La molécule présente une longue chaîne latérale qui se lie à l'« exo-site » du récepteur.

En raison de ses propriétés pharmacologiques, le salmétérol a un effet protecteur plus efficace contre la bronchoconstriction induite par l'histamine, et provoque une bronchodilatation plus prolongée (au moins 12 heures), que les bêta2-mimétiques traditionnels de courte durée d'action, administrés aux posologies recommandées. Chez l'humain, le salmétérol inhibe la phase précoce et tardive de la réaction à l'allergène inhalé ; cet effet persiste plus de 30 heures après une seule dose, alors que l'action bronchodilatatrice n'est plus observée. On constate également une atténuation de l'hyperréactivité bronchique suite à une seule dose de salmétérol. Ces propriétés indiquent que cette molécule, outre son effet bronchodilatateur, possède une activité supplémentaire, mais sa signification clinique n'a pas encore été établie. Ce mécanisme diffère de l'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes, dont l'administration ne sera pas interrompue ou diminuée suite à la prescription du salmétérol.

Des études ont évalué le rôle du salmétérol dans le traitement des pathologies associées à la BPCO ; elles ont montré que ce médicament atténue les symptômes et améliore la fonction pulmonaire et la qualité de vie.

Etudes cliniques menées dans l'asthme :

L'étude Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

L'étude SMART était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à groupes parallèles, d'une durée de 28 semaines, réalisée aux Etats-Unis. Au cours de cette étude, 13 176 patients ont reçu par randomisation du salmétérol (50 microgrammes deux fois par jour) et 13179 patients du placebo en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. Les patients inscrits dans l'étude avaient au moins 12 ans, étaient asthmatiques et étaient sous traitement antiasthmatique (à l'exception de bêtamimétiques à longue durée d'action). Le corticoïde à inhaler utilisé à l'entrée dans l'étude était noté, mais n'était pas un critère de participation à l'étude. Le critère d'évaluation principal de l'étude SMART était la combinaison du nombre de décès d'origine respiratoire et du nombre d'événements respiratoires mettant la vie en danger.

Principaux résultats de l'étude SMART: critère d'évaluation principal

Groupe de patients	Nombre d'événements du critère d'évaluation principal /nombre de patients		Risque relatif (intervalles de confiance à 95%)
	salmétérol	placebo	
Tous les patients	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91- 2,14)
Patients prenant des corticoïdes à inhaler	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66- 2,23)
Patients ne prenant pas de corticoïdes à inhaler	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87- 2,93)
Patients afro-américains	**20/2 366**	**5/2 319**	**4,10 (1,54 – 10,90)**

(Le risque indiqué en gras a atteint la signification statistique au niveau de confiance de 95%.)

Principaux résultats de l'étude SMART en fonction de l'utilisation de corticoïdes à inhaler au départ : critères d'évaluation secondaires

	Nombre d'événements des critères d'évaluation secondaires /nombre de patients		Risque relatif (intervalles de confiance à 95%)
	salmétérol	placebo	
Mortalité respiratoire			
Patients prenant des corticoïdes à inhaler	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69- 5,86)
Patients ne prenant pas de corticoïdes à inhaler	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88- 5,94)
Combinaison des décès et des événements mettant la vie en danger liés à l'asthme			
Patients prenant des corticoïdes à inhaler	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60- 2,58)
Patients ne prenant pas de corticoïdes à inhaler	**21/7 049**	**9/7 041**	**2,39 (1,10- 5,22)**
Décès liés à l'asthme			
Patients prenant des corticoïdes à inhaler	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30- 6,04)
Patients ne prenant pas de corticoïdes à inhaler	9/7 049	0/7 041	*

(*=n'a pas pu être calculé en raison de l'absence d'événements dans le groupe placebo. Le risque indiqué en gras est statistiquement significatif au niveau de confiance de 95%. Les critères d'évaluation secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la signification statistique pour l'ensemble de la population.) Les critères d'évaluation secondaires « combinaison des décès toutes causes confondues et des événements mettant la vie en danger » ou « hospitalisations toutes causes confondues » n'ont pas atteint la signification statistique pour l'ensemble de la population.

Etudes cliniques menées dans la BPCO :

Etude TORCH

L'étude TORCH est une étude de 3 ans, qui a évalué l'effet d'un traitement par Seretide Diskus 50/500 microgrammes administré 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 microgrammes administré 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 microgrammes administré 2 fois par jour ou par placebo sur la mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO, avec un VEMS de départ (avant bronchodilatateur) <60% des valeurs normales prédites ont été randomisés pour recevoir un traitement en double-aveugle. Au cours de l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser leur traitement habituel pour la BPCO, à l'exception d'autres corticoïdes en inhalation, de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticoïdes systémiques à long terme. L'état de survie à 3 ans a été vérifié pour tous les patients, indépendamment de l'abandon ou non du médicament à l'essai. Le critère d'évaluation principal était la réduction de la mortalité toutes causes confondues à 3 ans sous Seretide versus placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmétérol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Seretide 50/500 N = 1 533
Mortalité toutes causes confondues à 3 ans				
Nombre de décès (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risque relatif exprimé en HR vs Placebo (IC) valeur 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[1]
Risque relatif exprimé en HR Seretide 50/500 vs composants (IC) valeur p	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ;0,93) 0,007	N/A

. Valeur p non-significative après ajustement pour 2 analyses intermédiaires sur la comparaison du critère d'efficacité principal à partir d'un test du log-rang stratifié en fonction de la situation tabagique

Une tendance vers une meilleure survie a été observée chez les personnes traitées avec le Seretide comparé au placebo sur une période de 3 ans, celle-ci n'atteint cependant pas le niveau statistiquement significatif du p≤0,05.
Le pourcentage de patients qui sont décédés durant les 3 ans de causes liées à la BPCO était de 6,0% pour le placebo, de 6,1% pour le salmétérol, de 6,9% pour le FP et de 4,7% pour le Seretide.

La quantité moyenne d'exacerbations modérées à sévères par année était significativement réduite avec le Seretide, comparée au salmétérol, au propionate de fluticasone et au placebo (taux moyen de 0,85 dans le groupe Seretide, comparé à 0,97 dans le groupe salmétérol, à 0,93 dans le groupe propionate de fluticasone et à 1,13 dans le groupe placebo).
Ce qui se traduit par une réduction des taux d'exacerbations modérées à sévères de 25% avec le Seretide (IC à 95% : 19% à 31%, p<0,001) par rapport au placebo, de 12% par rapport au salmétérol (IC à 95% : 5% à 19%, p=0,002) et de 9% par rapport au propionate de fluticasone (IC à 95% : 1% à 16%, p=0,024). Le salmétérol et le propionate de fluticasone ont diminué significativement les taux d'exacerbation par rapport au placebo, respectivement de 15% (IC à 95% : 7% à 22%, p<0,001) et de 18% (IC à 95% : 11% à 24%, p<0,001).

La qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire respiratoire de Saint Georges (SGRQ) était améliorée par tous les traitements actifs, par rapport au placebo. L'amélioration moyenne, sur 3 ans était de -3,1 unités pour Seretide par rapport au placebo (IC à 95% : -4,1 à -2,1; p<0,001) contre -2,2 unités pour le salmétérol (p<0,001) et contre -1,2 unités pour le FP (p=0,017). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement significative.

On estime que la probabilité à 3 ans de développer une pneumonie en tant qu'évènement indésirable est de 12,3% pour le placebo, de 13,3% pour le salmétérol, de 18,3% pour le propionate de fluticasone et de 19,6% pour le Seretide (risque relatif exprimé en Hazard Ratio (HR) pour Seretide versus placebo : 1,64 ; IC à 95% : 1,33 à 2,01 ; p<0,001). Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité liée à la pneumonie. En ce qui concerne les cas de décès sous traitement que l'on a jugés être dus principalement à la pneumonie, il y a en eu 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour le Seretide. Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du risque de fractures osseuses (5,1% pour le placebo ; 5,1% pour le salmétérol ; 5,4% pour le propionate de fluticasone et 6,3% pour le Seretide ; risque relatif exprimé en Hazard Ratio (HR) pour le Seretide versus placebo: 1,22 ; IC à 95% : 0,87 à 1,72 ; p = 0,248).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés aux effets thérapeutiques. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol après administration par voie inhalée, en raison des difficultés techniques associées au dosage de la substance active dans le plasma, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques étant très faibles (environ 200 picogrammes/ml maximum).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les seules données issues d'études animales qui soient pertinentes par rapport à l'utilisation clinique du produit concernent les effets associés à une activité pharmacologique exacerbée.

Au cours des études de reproduction et de toxicité du développement, aucun effet du xinafoate de salmétérol n'a été constaté chez le rat. Chez le lapin, une toxicité embryofoetale caractéristique des bêta-$_2$ mimétiques (fentes palatines, ouverture précoce des paupières, fusion des sternèbres et retard de l'ossification fronto-crânienne) a eu lieu aux doses élevées (environ 20 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'humain, selon la comparaison des ASC).

Aucun effet du xinafoate de salmétérol n'a été constaté au cours d'études de génotoxicité.

Aucun effet toxique du norflurane, gaz propulseur sans CFC, n'a été mis en évidence lors d'expérimentations chez de nombreuses espèces animales, suite à l'exposition quotidienne au gaz pendant des périodes allant jusqu'à deux ans, à des concentrations très élevée de vapeur nettement supérieures à celles que sont susceptibles de connaître les patients. En particulier, aucun effet sur les performances de reproduction et le développement embryo-foetal n'a été relevé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Norflurane (HFA 134a), gaz propulseur hydrofluoroalcane (non chlorofluorocarbone)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Replacez fermement le capuchon sur l'embout buccal jusqu'au déclic.

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

Récipient sous pression. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer, endommager ou brûler, même si le flacon paraît vide.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est contenue dans un flacon pressurisé de 8 ml (alliage d'aluminium) à paroi interne laquée, muni d'une valve doseuse qui assure l'herméticité du récipient. Ce flacon est inséré dans un boîtier en plastique, muni d'un embout buccal atomiseur et d'un capuchon anti-poussière. Un récipient pressurisé délivre 120 doses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE289177; LU: 2011111328 – NN 0458615

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

Date de première autorisation : 04/12/2006
Date de dernier renouvellement : 06/07/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2025