RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seretide 25 microgrammes/50 microgrammes par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Seretide 25 microgrammes/125 microgrammes par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Seretide 25 microgrammes/250 microgrammes par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (au niveau de la valve du flacon) contient :

25 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 50, 125 ou 250 microgrammes de propionate de fluticasone. Cela équivaut à une dose délivrée (au niveau du pulvérisateur) de 21 microgrammes de salmétérol et 44, 110 ou 220 microgrammes de propionate de fluticasone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

La cartouche contient une suspension blanche à blanchâtre.

Les cartouches sont placées dans des pulvérisateurs en plastique violet, comprenant un embout buccal et un capuchon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Seretide est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticostéroïde et un bronchodilatateur β_2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_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 par β_2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Voie d'administration : voie inhalée.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, 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. **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 corticostéroïde 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 β_2 agoniste de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. En cas de prise journalière unique, si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

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. Il convient de souligner que le dosage Seretide 25 microgrammes/50 microgrammes par dose mesurée, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, β_2 agonistes et/ou corticostéroïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.
ou
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 125 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.
ou
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

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 traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il est essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticostéroïde inhalé seul. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la 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 de ces critères de sévérité ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticostéroïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 25 microgrammes/50 microgrammes de Seretide ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticostéroïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique

Enfants de 4 ans et plus :

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

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

La sécurité et l'efficacité de Seretide n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 4 ans (voir rubrique 5.1.).

Les enfants en dessous de 12 ans peuvent éprouver des difficultés à synchroniser la délivrance d'une dose de l'inhalateur et l'inspiration. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec l'inhalateur est recommandée chez les patients qui ont/qui sont susceptibles d'éprouver des difficultés à coordonner l'inspiration et la délivrance de la dose.
Une étude clinique récente a démontré que les enfants utilisant une chambre d'inhalation obtenaient une exposition au médicament similaire à celle observée chez des adultes n'utilisant pas de chambre d'inhalation ou chez des enfants utilisant le Diskus, ce qui confirme le fait que les chambres

d'inhalation permettent de compenser une mauvaise technique d'utilisation de l'inhalateur (voir rubrique 5.2).

On peut utiliser la chambre d'inhalation Volumatic (en fonction des directives nationales). Il faut apprendre aux patients comment utiliser et entretenir correctement leur inhalateur et la chambre d'inhalation. La technique d'inhalation des patients doit être contrôlée pour garantir une libération optimale du médicament inhalé dans les poumons. **Les patients doivent continuer à utiliser une chambre d'inhalation de même type car le passage à une chambre d'inhalation d'un autre type peut entraîner des modifications de la dose délivrée aux poumons (voir rubrique 4.4).**

Après l'introduction d'une chambre d'inhalation ou un changement de chambre d'inhalation, il faut toujours re-titrer la dose jusqu'à atteindre la plus petite dose efficace.

Groupes de patients particuliers :

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 Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Mode d'emploi :

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'inhalateur (voir notice).
Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'inhalateur a été conçu pour un usage en position verticale.

Vérification du fonctionnement de l'inhalateur :

Avant la première utilisation, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression légère de chaque côté, tenir l'inhalateur entre les doigts et le pouce (le pouce se trouvant à la base) en dessous de l'embout buccal, bien agiter l'inhalateur et presser sur la cartouche. Il convient d'agiter l'inhalateur juste avant chaque pulvérisation. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, le patient doit retirer le capuchon de l'embout buccal, bien agiter l'inhalateur et libérer deux bouffées de produit dans l'air. Chaque fois que l'inhalateur est déclenché, le nombre de doses est décompté.

Utilisation de l'inhalateur :

1. Les patients doivent retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression légère 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 l'inhalateur afin d'éliminer des corps étrangers éventuels et de mélanger le contenu de l'inhalateur de façon homogène.
4. Les patients doivent tenir l'inhalateur bien droit entre les doigts et le pouce avec leur pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Les patients doivent expirer autant que possible puis placer l'embout buccal dans leur bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Signaler aux patients qu'ils ne doivent pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche, les patients doivent appuyer fermement vers le bas sur le haut de l'inhalateur pour libérer le produit, tout en continuant à inspirer régulièrement et profondément.
7. Pendant qu'ils retiennent leur respiration, les patients retireront l'inhalateur de leur bouche et leur doigt du dessus de l'inhalateur. Les patients retiendront leur respiration autant que cela leur est possible.
8. Si les patients doivent prendre une seconde inhalation, ils doivent garder l'inhalateur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. Les patients doivent replacer le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après en veillant à ce qu'il soit placé dans la position correcte et en appuyant fermement sur le capuchon jusqu'au déclic. Cette opération ne nécessite pas de force excessive, le capuchon doit s'emboîter dans sa position.

IMPORTANT

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

Les patients doivent se rincer la bouche à l'eau, qu'ils doivent ensuite recracher, et/ou se brosser les dents après chaque prise du médicament afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée et de raucité de la voix.

Les patients doivent penser au remplacement de l'inhalateur lorsque le compteur affiche le nombre 020. Le compteur s'arrêtera à 000 lorsque toutes les inhalations auront été utilisées. L'inhalateur doit être remplacé lorsque le compteur affiche 000.

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

Nettoyage (procédure également détaillée dans la notice d'information du patient) :

Il est conseillé de nettoyer votre inhalateur au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Replacer le capuchon de l'embout buccal en veillant à ce qu'il soit placé correctement dans le bon sens. Cette opération ne nécessite pas de force excessive, le capuchon doit s'emboîter dans sa position.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seretide ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus d'asthme qui nécessitent un traitement par un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Le patient sera informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition son inhalateur afin de pouvoir l'utiliser en cas de crise aigüe d'asthme.
Les patients ne peuvent pas débuter un traitement par Seretide au cours d'une exacerbation, ni au cours d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme.
Des effets indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire au cours d'un traitement par Seretide. On demandera aux patients de poursuivre le traitement et de consulter un médecin si les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés ou s'ils aggravent après l'instauration du traitement par Seretide.
Une augmentation de la consommation de médicaments de secours (bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée) ou une diminution de la réponse au médicament de secours est le signe d'une détérioration du contrôle de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut 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 d'asthme sont sous contrôle, on peut envisager de réduire progressivement la dose de Seretide. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la diminution du traitement. Il faut utiliser la plus petite dose efficace de Seretide (voir rubrique 4.2).
Le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison du risque d'exacerbation. Le traitement devra être progressivement réduit sous la supervision d'un médecin.

Comme d'autres corticostéroïdes 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.

Dans de rares cas, Seretide peut occasionner des arythmies cardiaques comme de la tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles et de la fibrillation auriculaire, ainsi qu'une faible diminution transitoire du taux sérique de potassium 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 souffrant de diabète, de thyréotoxicose, d'hypokaliémie non corrigée ou chez les patients prédisposés à présenter des taux de potassium sérique faibles.

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

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation du sifflement bronchique et de l'essoufflement immédiatement à la suite de l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur à action rapide et doit être traité sans délai. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement par Seretide, à un examen clinique du patient et une thérapeutique alternative si nécessaire.

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements par β_2 agoniste, tels que tremblements, palpitations et céphalées, ont été rapportés mais ces manifestations sont généralement passagères et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir la sous-rubrique Population pédiatrique ci-dessous pour les informations sur les effets systémiques des corticostéroïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). **En conséquence, il est important que le patient soit suivi régulièrement et que la dose de corticostéroïde soit réduite à la dose minimale conduisant à un contrôle efficace de l'asthme.**

L'administration prolongée de doses élevées de corticostéroïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne en favorisant la survenue d'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'absorption systémique de salmétérol et de propionate de fluticasone s'effectue essentiellement par les poumons. Comme l'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à un inhalateur-doseur peut augmenter la dose de médicament délivrée aux poumons, il convient de noter que ceci peut éventuellement entraîner une augmentation du risque d'effets secondaires systémiques.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticostéroïdes 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 une prudence particulière et leur fonction cortico-surrénalienne doit être contrôlée régulièrement. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticostéroïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.

Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants de CYP3A (voir rubrique 4.5).
Une étude d'une durée de 3 ans menée sur des patients souffrant de BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) a montré une augmentation du nombre de cas rapportés d'infection des voies respiratoires inférieures (notamment de pneumonies et de bronchites) chez les patients recevant du salmétérol et du propionate de fluticasone en association fixe administrée via le système Diskus/Accuhaler par rapport au placebo (voir la rubrique 4.8). Dans une étude d'une durée de trois ans, les patients plus âgés, les patients ayant un indice de masse corporelle plus bas (<25kg/m^2) et les patients très sévèrement atteints (VEMS <30% des valeurs prédites) étaient plus à risque de pneumonie et ce, indépendamment du traitement. Les médecins doivent rester vigilants quant au développement possible d'une pneumonie ou d'autres infections des voies respiratoires inférieures chez les patients atteints de BPCO étant donné que les signes cliniques de ces infections se superposent souvent avec ceux d'une exacerbation. Lorsqu'un patient atteint de BPCO sévère présente une pneumonie, le traitement par Seretide doit être revu. La sécurité et l'efficacité de Seretide en flacon pressurisé n'ont pas été établies chez les patients atteints de BPCO. Dès lors, l'utilisation de Seretide en flacon pressurisé n'est pas indiquée pour le traitement des patients atteints de BPCO.

L'utilisation concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol. Cela peut conduire à une augmentation de l'incidence des effets systémiques (p. ex. prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 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 (voir rubrique 4.5).

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 (CRSC), 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) peuvent être particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent apparaître, en particulier lors de traitements à fortes doses prescrits sur une longue durée. Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une insuffisance surrénalienne, des crises d'insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Il sera envisagé 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 dose de corticostéroïde à inhaler doit être réduite à la plus petite dose permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.**

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

Les β-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les β-bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter d'un traitement par β_2 agoniste. Une prudence particulière est conseillée dans les formes sévères et aiguës d'asthme, car cette hypokaliémie pourrait être aggravée lors d'un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques.

L'administration concomitante d'autres β-adrénergiques peut avoir un effet potentiellement additif.

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 et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome CYP3A4 dans l'intestin et le foie. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible.

Néanmoins, une étude d'interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome CYP3A4) à la dose de 100 mg deux fois par jour augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée de 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 de CYP3A 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 aussi attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A tels que l'itraconazole et les produits contenant du cobicistat, et d'inhibiteurs modérés du CYP3A tels que l'érythromycine. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices 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 CYP3A4

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 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). Ceci peut entraîner une augmentation de l'incidence d'autres effets systémiques d'un traitement par le salmétérol (p. ex. un allongement de l'intervalle QTc et des palpitations) par rapport à un traitement par le salmétérol ou le kétoconazole seul (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 concomitante 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 doit être évitée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par salmétérol. Il existe probablement un risque similaire d'interaction avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

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 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 administration simultanée avec de l'érythromycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

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

Grossesse

Un grand nombre de grossesses (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né induit par Seretide. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration de β_2 agonistes et de 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

On ne sait pas si le salmétérol et le propionate de fluticasone/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

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

Un risque ne peut être exclu pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au sein. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Seretide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

4.8 Effets indésirables

Comme Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, on peut s'attendre à rencontrer le type et la gravité des effets indésirables associés à chaque composé. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.

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

Classe de systèmes d'organes	**Effet indésirable**	**Fréquence**
Infections et infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent[1,3]
	Bronchite	Fréquent[1,3]
	Candidose œsophagienne	Rare

Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de : - Réactions cutanées d'hypersensibilité - Angiœdème (principalement œdème facial et oropharyngé) - Symptômes respiratoires (dyspnée) - Symptômes respiratoires (bronchospasme) - Réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique.	 Peu fréquent Rare Peu fréquent Rare Rare
Affections endocriniennes	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 Hyperglycémie	Fréquent[3] Peu fréquent[4]
Affections psychiatriques	Anxiété Troubles du sommeil Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants) Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête Tremblements	Très fréquent[1] Peu fréquent
Affections oculaires	Cataracte Glaucome Vision floue	Peu fréquent Rare[4] Fréquence indéterminée[4]
Affections cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinopharyngite Gêne pharyngée Raucité de la voix/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Très fréquent[2,3] Fréquent Fréquent Fréquent [1,3] Rare[4]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusions	Fréquent[1,3]

Affections 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 BPCO
4. Voir rubrique 4.4

Description d'effets indésirables sélectionnés

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques du β_2 agoniste, 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 avec une augmentation du sifflement bronchique et de l'essoufflement immédiatement à la suite de l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur à action rapide et doit être traité sans délai. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de Seretide, d'évaluer l'état du patient et au besoin d'instaurer un traitement alternatif.

En raison de la présence de propionate de fluticasone, une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée et, rarement, de l'œsophage peuvent survenir chez certains patients. Raucité de voix et 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 symptomatiques buccales et pharyngées peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide.

Population pédiatrique

Les effets systémiques possibles incluent le Syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale et un ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent (voir rubrique 4.4). Les enfants peuvent également être sujets à de l'anxiété, des troubles du sommeil et des modifications comportementales, y compris de l'hyperactivité et de l'irritabilité.

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

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Brussels
Madou
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@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

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec Seretide. Néanmoins, les signes de surdosage pour chacun des principes actifs sont décrits ci-dessous :

Les signes et symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des vertiges, des augmentations 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 β agonistes, il sera remplacé par un corticostéroïde approprié. De plus, une hypokaliémie peut apparaître, il y a donc lieu de surveiller la kaliémie. Un apport en potassium devra être envisagé.

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 : une surveillance de la réserve surrénalienne doit être instaurée et un traitement par corticostéroïde systémique peut être nécessaire. Après stabilisation, le traitement doit être poursuivi avec un corticostéroïde inhalé à la dose recommandée. Se référer 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 corticostéroïdes 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 possèdent des mécanismes d'action différents.

Les mécanismes d'action respectifs de ces deux principes actifs sont présentés ci-dessous :

Salmétérol :

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs β_2-adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste au moins 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les β_2 agonistes de courte durée d'action administrée 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 indésirables sont limités comparativement à l'administration de corticostéroïdes par voie générale.

Efficacité et sécurité clinique

Etudes cliniques conduites avec le 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 corticostéroïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticostéroïdes.

Un « * Bon Contrôle » de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Seretide que par un corticostéroïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets 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 corticostéroïdes, 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	**Salmeterol/ FP[4]**		**FP[4]**	
	BC	**CT**	**BC**	**CT**
Aucun CSI[1] (SABA[2] seul)	78%	50%	70%	40%
CSI à faible dose (≤500 microgrammes de BDP[3] ou équivalent par jour)	75%	44%	60%	28%
CSI à dose moyenne (>500-1000 microgrammes de BDP[3] ou équivalent par jour)	62%	29%	47%	16%
Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)	71%	41%	59%	28%

1 CSI : corticostéroïdes par voie inhalée
2 SABA: β2 agoniste de courte durée d'action
3 BDP : Dipropionate de béclométasone
4 FP : Propionate de fluticasone
* Bon contrôle de l'asthme : maximum 2 jours avec un score de symptômes supérieur à 1 (le score de symptômes 1 est défini comme « la présence de symptômes pendant une courte période sur la journée »), utilisation de SABA pendant maximum 2 jours, et au maximum à 4 occasions par semaine, résultat supérieur ou égal à 80% de la valeur prédictive du débit expiratoire de pointe le matin, pas de réveils nocturnes, pas d'exacerbations et pas d'effets indésirables nécessitant une modification du traitement.
** Contrôle total de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation de SABA, résultat supérieur ou égal à 80% de la valeur prédictive du débit expiratoire de pointe le matin, pas de réveils nocturnes, pas d'exacerbations et pas d'effets indésirables nécessitant une modification du traitement.

Les résultats de cette étude suggèrent que Seretide 50/100 microgrammes/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré pour lesquels un contrôle rapide de l'asthme est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Une étude en double aveugle, randomisée, à groupes parallèles, sur 318 patients souffrant d'asthme persistant âgés de ≥18 ans, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration 2 fois par jour de deux inhalations de Seretide (dose double), pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement des inhalations de chaque dosage de Seretide pendant 14 jours maximum s'accompagne d'une légère augmentation des effets indésirables liés aux β-agonistes (tremblements : 1 patient [1%] vs 0 ; palpitations : 6 patients [3%] vs 1 [<1%] ; crampes musculaires : 6 patients [3%] vs 1 [<1%]) et une incidence similaire d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes à inhaler (p. ex. candidose buccale : 6 patients [6%] vs 16 [8%], raucité de la voix: 2 patients [2%] vs 4 [2%]) par comparaison à une inhalation, 2 fois par jour. Le médecin qui envisage de doubler la dose de Seretide chez un adulte nécessitant une corticothérapie complémentaire par voie inhalée à court terme (14 jours maximum) doit tenir compte de la légère augmentation des effets indésirables liés aux β agonistes.

Asthme

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

L'étude SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial), une étude américaine d'une durée de 28 semaines, a évalué la sécurité du salmétérol par rapport au placebo, en plus du traitement habituel, chez des adultes et des adolescents. Bien qu'on n'ait pas noté de différences significatives au niveau du critère d'évaluation principal, à savoir le nombre combiné de décès pour cause respiratoire et d'événements respiratoires engageant le pronostic vital, l'étude a montré une augmentation significative des décès liés à l'asthme chez les patients recevant du salmétérol (13 décès sur 13 176 patients traités par salmétérol versus 3 décès sur 13 179 patients sous placebo). L'étude n'avait pas pour but d'évaluer l'impact de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes inhalés, et seulement 47% des sujets ont déclaré une utilisation de CSI à la base.

Sécurité et efficacité de salmétérol-FP versus le FP seul en cas d'asthme

Deux études multicentriques d'une durée de 26 semaines ont été conduites pour comparer la sécurité et l'efficacité de salmétérol-FP versus le FP seul, une chez des adultes et des adolescents (étude AUSTRI) et l'autre chez des sujets pédiatriques âgés de 4 à 11 ans (étude VESTRI). Dans les deux études, les sujets enrôlés souffraient d'asthme persistant modéré à sévère, avec antécédent d'hospitalisation liée à l'asthme ou d'exacerbation de l'asthme au cours de l'année précédente. L'objectif principal de chaque étude était de déterminer si l'ajout de LABA à un traitement par CSI (salmétérol-FP) était non inférieur au CSI seul (FP) en termes de risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisation liée à l'asthme, intubation endotrachéale et décès). Un objectif d'efficacité secondaire de ces études était d'évaluer si l'association CSI/LABA (salmétérol-FP) était supérieure au traitement par CSI seul (FP) en termes d'exacerbation sévère de l'asthme (définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours ou une hospitalisation ou une visite aux urgences due à l'asthme, ayant nécessité des corticostéroïdes systémiques).

Un total de 11 679 et 6 208 sujets ont été randomisés et ont reçu le traitement, respectivement dans les études AUSTRI et VESTRI. Pour le critère de sécurité principal, la non-infériorité a été obtenue dans les deux études (voir tableau ci-dessous).

Événements graves liés à l'asthme dans les études AUSTRI et VESTRI, d'une durée de 26 semaines

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmétérol-FP (n = 5 834)	FP seul (n = 5 845)	Salmétérol-FP (n = 3 107)	FP seul (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 %)
Hazard ratio salmétérol-FP/FP (IC à 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] Si l'estimation supérieure de l'IC à 95 % résultant pour le risque relatif était inférieure à 2,0, on a conclu à la non-infériorité.
[b] Si l'estimation supérieure de l'IC à 95 % résultant pour le risque relatif était inférieure à 2,675, on a conclu à la non-infériorité.

Pour le critère d'efficacité secondaire, une réduction de l'incidence d'exacerbation de l'asthme ajustée selon le temps sous traitement de l'étude avec salmétérol-FP vs FP a été observée dans les deux études. Cependant, seule l'étude AUSTRI a atteint une signification statistique :

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmétérol-FP (n = 5 834)	FP seul (n = 5 845)	Salmétérol-FP (n = 3 107)	FP seul (n = 3 101)
Nombre de sujets présentant une exacerbation de l'asthme	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Hazard ratio salmétérol-FP/FP (IC à 95 %)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Population pédiatrique :

Dans l'étude SAM101667 menée chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans souffrant d'asthme symptomatique, l'association salmétérol/propionate de fluticasone s'est révélée aussi efficace qu'une double dose de propionate de fluticasone sur le contrôle des symptômes et la fonction pulmonaire. Cette étude n'a pas été conçue de manière à évaluer l'effet sur les exacerbations.

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 428], un traitement par salmétérol/propionate de fluticasone en DISKUS (50/100 microgrammes, une inhalation deux fois par jour) a été comparé à un traitement par salmétérol/propionate de fluticasone en aérosol-doseur (25/50 microgrammes, 2 inhalations deux fois par jour). La moyenne ajustée du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory Flow) mesurée le matin à l'inclusion par rapport à sa valeur après 12 semaines de traitement était de 37,7L/min pour le bras DISKUS et de 38,6 L/min pour le bras aérosol-doseur. Dans les 2 bras de traitement, des améliorations ont également été observées sur les symptômes et sur la diminution de l'utilisation de traitement de secours « à la demande » aussi bien nocturne que diurne.

Une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 8 semaines a été réalisée afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un inhalateur-doseur de salmétérol-FP (25/50 microgrammes, 1 ou 2 inhalations deux fois par jour) par rapport à un inhalateur-doseur de FP seul (50 microgrammes, 1 ou 2 inhalations deux fois par jour) chez des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 4 ans) japonais souffrant d'asthme bronchitique infantile. 99 % (148/150) et 95 % (142/150) des patients randomisés pour recevoir l'association salmétérol-FP ou le FP seul, respectivement, ont terminé la période en double aveugle de l'étude. La sécurité d'un traitement au long cours avec l'inhalateur-doseur de salmétérol-FP (25/50 microgrammes, 1 ou 2 inhalations deux fois par jour) a été évaluée au cours d'une étude d'extension en ouvert de 16 semaines. 93 % (268/288) ont terminé la période d'extension. L'étude n'a pas atteint son critère principal d'évaluation de l'efficacité, à savoir l'évolution moyenne depuis l'inclusion du score total des symptômes de l'asthme (période en double aveugle). Aucune supériorité statistiquement significative en faveur de l'association salmétérol-FP n'a été démontrée par rapport au FP seul (IC à 95 % [-2,47 ; 0,54], p=0,206). Il n'y a pas eu de différences manifestes au niveau du profil de sécurité entre l'association salmétérol-FP et le FP seul (période en double aveugle de 8 semaines) ; de plus, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié lors de l'administration de l'association salmétérol-FP durant la période d'extension en ouvert d'une durée de 16 semaines. Cependant, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'association salmétérol-FP sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfice/risque de l'association salmétérol-FP chez les enfants âgés de moins de 4 ans.

Médicaments contenant du propionate de fluticasone en cas d'asthme durant la grossesse

Une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, épidémiologique, utilisant des dossiers médicaux électroniques provenant du Royaume-Uni a été conduite pour évaluer le risque de MCM après l'exposition au FP inhalé seul et à l'association salmétérol-FP durant le premier trimestre, comparativement aux CSI ne contenant pas de FP. Cette étude n'avait pas inclus de placebo comme comparateur.

Au sein de la cohorte asthmatique de 5 362 grossesses exposées aux CSI durant le premier trimestre, on a identifié 131 MCM diagnostiquées ; 1 612 grossesses (30 %) avaient été exposées au FP ou au salmétérol-FP, parmi lesquelles on a identifié 42 MCM diagnostiquées. L'odds ratio ajusté pour les MCM diagnostiquées à 1 an atteignait 1,1 (IC à 95 % : 0,5 – 2,3) chez les femmes souffrant d'asthme modéré, exposées au FP par rapport aux CSI ne contenant pas de FP, et 1,2 (IC à 95 % : 0,7 – 2,0) chez les femmes souffrant d'asthme modéré à sévère. On n'a pas constaté de différence au niveau du risque de MCM après une exposition durant le premier trimestre au FP seul par rapport au salmétérol-FP. Les risques absolus de MCM dans les strates de sévérité de l'asthme variaient de 2,0 à 2,9 pour 100 grossesses exposées au FP, ce qui est comparable aux résultats d'une étude de 15 840 grossesses non exposées aux traitements de l'asthme dans la base de données General Practice Research (2,8 MCM pour 100 grossesses).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Salmétérol :

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol suite aux difficultés techniques rencontrées dans le dosage du produit dans le plasma car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 picogrammes/ml) après administration par voie inhalée.

Propionate de fluticasone :

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

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

L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 ml/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 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 trouvés dans les fèces.

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 fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

Population pédiatrique
Une étude portant sur 31 enfants âgés de 4 à 11 ans souffrant d'asthme léger a permis d'évaluer les effets d'un traitement de 21 jours au moyen d'un inhalateur de Seretide 25/50 microgrammes (2 inhalations deux fois par jour, avec ou sans chambre d'inhalation) ou de Seretide Diskus 50/100 microgrammes (une inhalation deux fois par jour).
L'exposition systémique au propionate de fluticasone obtenue avec l'inhalateur de Seretide muni d'une chambre d'inhalation (107 pg h/ml [IC 95% : 45,7; 252,2]) était similaire à l'exposition observée avec Seretide Diskus (138 pg h/ml [IC 95% : 69,3; 273,2]), mais elle était inférieure avec l'inhalateur de Seretide (24 pg h/ml [IC 95% : 9,6; 60,2]). L'exposition systémique au salmétérol était similaire entre l'inhalateur de Seretide, l'inhalateur de Seretide avec une chambre d'inhalation et Seretide Diskus (126 pg h/ml [IC 95% : 70; 225], 103 pg h/ml [IC 95% : 54; 200] et 110 pg h/ml [IC 95% : 55 ; 219], respectivement).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les seuls effets toxicologiques pouvant être inquiétants pour l'homme ont été observés lors d'études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs séparés. Ces études ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacologique 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 embryofœtale 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 de risque de toxicité génétique.

Il a été démontré que le propulseur sans CFC, le norflurane, n'a pas d'effet toxique chez un large éventail d'espèces animales exposées quotidiennement pendant deux ans à des concentrations de vapeur très élevées, bien supérieures à celles susceptibles d'être expérimentées par les patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gaz propulseur : norflurane (HFA 134a).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas l'exposer à des températures supérieures à 50°C, la protéger des rayons du soleil. Ne pas perforer, percer ni brûler la cartouche, même si elle semble vide.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension se trouve dans une cartouche pressurisée de 8 ml, en alliage d'aluminium, vernie intérieurement et scellée par une valve doseuse. La cartouche est placée dans un applicateur en plastique violet muni d'un embout buccal fermé par un capuchon. L'inhalateur est muni d'un compteur de doses intégré dans sa partie arrière qui indique le nombre de pulvérisations restantes. Une cartouche pressurisée délivre 120 doses.

Les dispositifs sont disponibles dans des boîtes cartonnées contenant :

1x 120 doses
ou 2x 120 doses
ou 3x 120 doses

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Seretide 25 mcg/50 mcg/dose BE220683; LU: 2011010954- NN 0296288 (120 doses), 0923553 (2 x 120 doses), 0434708 (3 x 120 doses)
- Seretide 25 mcg/125 mcg/dose BE220692; LU: 2011010949- NN 0296291 (120 doses), 0923567 (2 x 120 doses), 0434661 (3 x 120 doses)
- Seretide 25 mcg/250 mcg/dose BE220701; LU: 2011010950- NN 0296307 (120 doses), 0923571 (2 x 120 doses), 0434675 (3 x 120 doses)

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

Date de première autorisation : 29/01/2001
Date de dernier renouvellement : 02/09/2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2023