RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seretide Diskus 50 microgrammes/100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.

Seretide Diskus 50 microgrammes/250 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.

Seretide Diskus 50 microgrammes/500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 47 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 92, 231 ou 460 microgrammes de propionate de fluticasone. Ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 100, 250 ou 500 microgrammes de propionate de fluticasone.

Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Dispositif en plastique moulé contenant un film thermosoudé de 28 ou 60 alvéoles placées à intervalles réguliers.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

Seretide est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un 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.

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

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Seretide est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO lorsque la VEMS est < 60 % de la valeur théorique (pré-bronchodilatateur) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur régulier.

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 Diskus doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

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

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, β_2 agonistes et/ou corticostéroïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.
ou
Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.
ou
Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un 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.

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 d'une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un 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 50 microgrammes/100 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 :

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

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

Il n'y a aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les enfants de moins de 4 ans.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Adultes :

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

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.

Utilisation du Diskus :

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Détérioration de la maladie

Seretide Diskus 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).
Chez les patients avec BPCO souffrant d'exacerbations, un traitement par corticostéroïdes systémiques est habituellement indiqué. Par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par Seretide.
Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme 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.

Effets cardiovasculaires

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.

Hyperglycémie

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

Bronchospasme paradoxal

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir 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 Diskus, 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.

Excipients

Seretide contient jusqu'à 12,5 mg de lactose monohydraté par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose. L'excipient lactose contient de faibles quantités de protéines de lait, susceptibles de provoquer des réactions allergiques.

Effets systémiques liés à la corticothérapie

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction 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'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).

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

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

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

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

Interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4

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 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 Diskus 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 (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent[1,3,5]
	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
5. Voir rubrique 5.1

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 Diskus, 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 Diskus.

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 Bruxelles
Madou
Site internet: 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 doit 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 : β_2 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.

Etudes cliniques menées avec Seretide dans la BPCO :

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, salmétérol Diskus 50 microgrammes administré 2 fois par jour, propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 microgrammes administré 2 fois par jour ou 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 corticostéroïdes en inhalation, de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticostéroïdes 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

1. 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).

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

Les études SCO40043 et SCO100250 étaient des études randomisées, en double aveugle, à groupes parallèles, de répétition, comparant les effets de Seretide 50/250 microgrammes deux fois par jour (une dose qui n'est pas enregistrée dans le traitement de la BPCO dans l'Union Européenne) à ceux de 50 microgrammes deux fois par jour de salmétérol sur le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères de BPCO chez des patients présentant un VEMS inférieur à 50% de la valeur prédite et des antécédents d'exacerbations. Les exacerbations modérées à sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation.

Les études comprenaient une période de 4 semaines ('run-in') au cours de laquelle tous les sujets recevaient l'association salmétérol/ FP 50/250 pour standardiser le traitement médicamenteux de la BPCO et pour stabiliser la maladie avant la randomisation attribuant en aveugle les traitements de l'étude pendant 52 semaines. Les sujets ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans un groupe salmétérol/ FP 50/250 (n total en ITT =776) ou salmétérol (n total en ITT =778). Avant la période de 'run-in', les sujets avaient arrêté la prise de leurs traitements antérieurs de la BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs à courte durée d'action. L'utilisation simultanée des bronchodilatateurs à longue durée d'action (β_2-mimétiques et anticholinergiques), des associations d'ipratropium/salbutamol, des β_2-mimétiques oraux et des préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticostéroïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations de BPCO, avec des instructions d'utilisations spécifiques. Les sujets ont pris du salbutamol 'à la demande' pendant toute la durée de ces études.

Les résultats de ces deux études ont montré qu'un traitement par Seretide 50/250 entraine un taux annuel d'exacerbations modérées à sévères de BPCO significativement plus bas qu'un traitement par salmétérol (étude SCO40043: respectivement 1,06 et 1,53 exacerbation par sujet et par an, rapport : 0,70, IC à 95% : 0,58 à 0,83 ; p<0,001; étude SCO100250: 1,10 et 1,59 exacerbation par sujet et par an, rapport : 0,70, IC à 95%: 0,58 à 0,83 ; p<0,001). Les résultats des mesures d'efficacité secondaires (délai avant la survenue de la première exacerbation modérée à sévère, le taux annuel d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale et le VEMS matinal avant la prise) étaient significativement en faveur du Seretide 50/250 microgrammes deux fois par jour par rapport au salmétérol. Les profils d'événements indésirables étaient similaires, à l'exception d'une incidence plus élevée des cas de pneumonie et des effets secondaires locaux bien connus (candidose et dysphonie) dans le groupe Seretide 50/250 microgrammes deux fois par jour par rapport au salmétérol. Des événements en relation avec une pneumonie ont été signalés par 55 (7%) sujets

dans le groupe Seretide 50/250 microgrammes deux fois par jour et par 25 sujets (3%) dans le groupe salmétérol. L'incidence accrue de cas de pneumonie signalés sous Seretide 50/250 microgrammes deux fois par jour semble être du même ordre de grandeur que celle observée suite au traitement par Seretide 50/500 microgrammes deux fois par jour dans l'étude TORCH.

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 menée pendant 12 semaines chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n=257] traités deux fois par jour soit par salmétérol/propionate de fluticasone 50/100 microgrammes, soit par 50 microgrammes de salmétérol + 100 microgrammes de propionate de fluticasone, les deux bras de traitement ont montré une augmentation de 14% du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak flow), ainsi qu'une amélioration du score d'évaluation des symptômes et de l'utilisation du salbutamol en médicament de secours. Il n'y avait pas de différences entre les 2 bras de traitement. Il n'y a pas eu de différences entre les 2 bras de traitement en ce qui concerne les paramètres de sécurité.

Une étude de 12 semaines, randomisée, en bras parallèles, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance, a été menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 203] souffrant d'asthme persistant et qui restaient symptomatiques malgré un traitement par corticostéroïde inhalé. Les enfants ont reçu soit l'association salmétérol/propionate de fluticasone (50/100 microgrammes), soit le propionate de fluticasone (100 microgrammes) seul à raison de deux fois par jour. Deux enfants sous salmétérol/propionate de fluticasone et 5 enfants sous propionate de fluticasone ont été retirés de l'étude suite à une aggravation de leur asthme. Après 12 semaines, aucun enfant d'aucun bras de traitement ne présentait une excrétion urinaire de cortisol anormalement basse sur 24 heures. Il n'y a pas eu de différences du profil de sécurité entre les 2 bras de traitement.

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

La pharmacocinétique de chaque constituant peut être considérée séparément.

Salmétérol :

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol 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 ou atteints de BPCO.

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

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

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91%.

Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également 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
Dans une analyse pharmacocinétique de population utilisant les données de 9 études cliniques contrôlées avec différents dispositifs (Diskus, inhalateur-doseur) incluant 350 patients atteints d'asthme âgés de 4 à 77 ans (dont 174 patients âgés de 4 à 11 ans), l'exposition systémique au propionate de fluticasone après le traitement avec Seretide Diskus 50/100 était plus élevée par rapport au propionate de fluticasone Diskus 100. Rapport des moyennes géométriques [IC 90%] pour la comparaison entre l'association salmétérol/propionate de fluticasone et le propionate de fluticasone en Diskus chez les enfants et chez les adolescents/adultes :

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

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

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour inhalation est contenue dans des alvéoles formées dans un ruban à base de PVC recouvert d'une feuille en laminé décollable. Ce ruban est contenu dans un dispositif (distributeur) en plastique moulé violet (DISKUS).

Le dispositif se trouve dans une boîte en carton et est disponible dans les formats suivants :

1 x 28 doses Diskus
ou 1 x 60 doses Diskus
ou 2 x 60 doses Diskus
ou 3 x 60 doses Diskus
ou 10 x 60 doses Diskus

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le Diskus libère une poudre qui est inhalée dans les poumons.

Sur le Diskus, un compteur de doses indique le nombre de prises restantes.

Pour des informations détaillées concernant l'utilisation, consulter la notice patient.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Seretide Diskus 50 mcg/100 mcg/dose BE200855; LU: 2009020197- NN 0261038 (28 doses), 0261041 (60 doses), 0774095 (2 x 60 doses), 0261055 (3 x 60 doses), 0774101 (10 x 60 doses)
- Seretide Diskus 50 mcg/250 mcg/dose BE200873; LU: 2009020198 - NN 0261069 (28 doses), 0261072 (60 doses), 0774128 (2 x 60 doses), 0261086 (3 x 60 doses), 0774131 (10 x 60 doses)
- Seretide Diskus 50 mcg/500 mcg/dose BE200882; LU: 2009020199- NN 0261105 (28 doses), 0261119 (60 doses), 0774145 (2 x 60 doses), 0261122 (3 x 60 doses), 0774159 (10 x 60 doses)

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

22 mars 1999 / 5 avril 2004

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d’approbation: 11/2023