

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Serevent Diskus 50 microgrammes/dose – poudre pour inhalation en récipient unidose

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée contient 50 mcg de salmétérol sous forme de xinafoate de salmétérol (72,5 mcg).

Excipient à effet notoire:

Chaque dose délivrée contient approximativement 12,5 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

### 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

### Adultes et enfants de plus de 12 ans

Traitement d'entretien régulier de l'obstruction réversible des voies respiratoires dans les affections telles que l'asthme, y compris l'asthme nocturne et les bronchopneumopathies chroniques obstructives (bronchite chronique, emphysème).  
Prévention de l'asthme d'effort.

### Enfants de plus de 4 ans

Traitement d'entretien régulier de l'obstruction réversible des voies respiratoires dans l'asthme y compris l'asthme d'effort.

Serevent est un bêta-2-sympathomimétique à longue durée d'action et ne devrait être utilisé qu'en traitement adjuvant aux corticostéroïdes pour le traitement de l'asthme.

Dans le traitement des formes sévères et très sévères de BPCO, un corticostéroïde inhalé peut être ajouté à un traitement par Serevent.

En plus d'un traitement de fond optimal par corticoïdes, Serevent peut offrir un traitement symptomatique supplémentaire (voir rubrique 4.4). On préviendra les patients de ne pas arrêter ou diminuer leur traitement à base de corticostéroïdes sans avis médical même s'ils observent une amélioration avec Serevent.

Serevent ne convient pas pour le traitement aigu des crises d'asthme où l'on utilisera un bêta-2 sympathicomimétique à courte durée d'action (e.a. salbutamol).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie :

#### Adultes

1 dose (50mcg de salmétérol base) 2x par jour.

Dans les cas d'obstruction sévère (VEMS <50% valeur normale) cette posologie peut être augmentée jusqu'à 2 doses (100mcg de salmétérol base) 2x par jour.

#### Enfants de plus de 4 ans

La dose usuelle est de 1 dose (50mcg de salmétérol base) 2x par jour.

Les études cliniques sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation de Serevent en dessous de l'âge de 4 ans.

### Populations particulières

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Serevent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Mode d'administration

#### **Serevent Diskus est exclusivement administré par inhalation buccale.**

L'emploi régulier de Serevent est recommandé pour obtenir un effet bénéfique optimum dans l'obstruction respiratoire réversible. Celui-ci apparaît généralement après les premières doses.

L'effet bronchodilatateur du Serevent apparaît dans les 10-20 minutes et persiste 12 heures, ce qui est particulièrement utile dans le traitement des symptômes d'asthme nocturne ou le traitement de l'asthme d'effort.

La posologie ou la fréquence d'administration ne sera augmentée que sur avis médical (certains effets secondaires pouvant être observés lors de posologie trop élevée). Les patients auront à leur disposition un bêta-2 mimétique à courte durée d'action.

## 4.3 Contre-indications

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

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Serevent n'est pas destiné (et ne suffit pas) au traitement de première intention de l'asthme.

Serevent n'est pas un traitement de remplacement des corticoïdes oraux ou inhalés dans l'asthme. Son usage leur est complémentaire (voir rubriques 4.1 et 5.1).

Une brusque détérioration du contrôle de l'asthme, détérioration pouvant évoluer au cours du temps, constitue un signe d'alarme, le pronostic vital pouvant être en jeu. On augmentera la posologie en corticoïdes. Chez les patients à risque, la surveillance quotidienne du débit expiratoire de pointe (peak flow meter) est conseillée.

Pour le traitement d'entretien de l'asthme, Serevent doit être administré en combinaison avec des corticostéroïdes oraux ou à inhaler. Les bronchodilatateurs à longue durée d'action ne doivent pas être utilisés seuls, ni en temps que médicament principal dans le traitement d'entretien de l'asthme (voir rubrique 4.1).

L'augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs, en particulier de bêta-2-sympathomimétique à courte durée d'action, pour soulager les symptômes (e.a. salbutamol) indique une détérioration du contrôle de l'asthme. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Si la prescription de Serevent comme thérapeutique complémentaire est indiquée lorsque le contrôle symptomatique de l'asthme par les corticostéroïdes inhalés est insuffisant, ce médicament ne doit pas être entrepris au cours de crises asthmatiques aiguës et graves, ou chez les patients dont l'asthme fait preuve d'une aggravation importante ou d'une détérioration aiguë.

Au cours du traitement par Serevent, des événements indésirables graves liés à la pathologie asthmatique ou une intensification des symptômes peuvent se déclarer. Il convient de conseiller aux patients de continuer le traitement mais de consulter leur médecin si les symptômes ne peuvent être maîtrisés ou qu'ils s'aggravent après l'instauration du traitement par Serevent.

On préviendra les patients asthmatiques de ne pas arrêter ou diminuer leur traitement à base de corticostéroïdes sans avis médical même s'ils observent une amélioration avec Serevent.

Lorsque les symptômes de l'asthme sont maîtrisés, une diminution progressive de la posologie de Serevent est envisageable. Il est important de contrôler régulièrement les patients au cours de la diminution du traitement. La dose minimale efficace de Serevent sera utilisée.

#### Bronchospasme paradoxal

Comme c'est le cas pour les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec augmentation immédiate des sifflements respiratoires après l'administration. Ce bronchospasme doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur en inhalation à action rapide. Serevent devra immédiatement être interrompu. Le patient sera examiné et un autre traitement sera instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements par bêta-2 mimétiques tels que tremblements, palpitations subjectives et maux de tête ont été rapportés. Ceux-ci ont tendance à être passagers et à diminuer lors d'un traitement régulier (voir rubrique 4.8).

#### Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, comme de l'hypertension systolique ou de la tachycardie, peuvent occasionnellement être observés avec tout médicament sympathicomimétique, particulièrement à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Serevent doit donc être utilisé avec prudence chez des patients présentant des maladies cardiovasculaires préexistantes.

#### Thyréotoxycose

La prudence est de mise chez les patients souffrant de thyrotoxicose.

#### Glycémie

De très rares cas d'augmentation du taux de glucose dans le sang ont été rapportés (voir rubrique 4.8) : il y aura lieu d'en tenir compte lorsque Serevent sera prescrit à un patient ayant une anamnèse du diabète.

#### Hypokaliémie

Un traitement par un  $\beta_2$  mimétique peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. Une prudence particulière est recommandée dans l'asthme aigu grave car cet effet peut être potentialisé par l'hypoxie et par un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques. La kaliémie devra être surveillée dans ce type de situation.

#### Événements de type respiratoire

Selon les données tirées d'un essai clinique à grande échelle (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART), les patients afro-américains sous salmétérol seraient plus à risque d'événements respiratoires graves ou mortels que ceux traités par placebo. Il n'a pas été établi si ces résultats sont dus à des facteurs pharmacogénétiques ou à d'autres facteurs. Il convient donc de conseiller aux patients d'origine noire africaine ou afro-caribéenne de continuer le traitement mais de consulter leur médecin si les symptômes de l'asthme restent non maîtrisés ou s'ils s'aggravent lors du traitement par Serevent.

#### Kétoconazole

On a observé au cours d'une étude visant à analyser les interactions médicamenteuses que l'administration concomitante par voie systémique de kétoconazole et de salmétérol augmente l'exposition au salmétérol. Ceci peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du

cytochrome CYP3A4 (comme par exemple de kétoconazole) et de salmétérol (voir rubrique 4.5 et 5.2).

#### Lactose

En raison de la présence de lactose, Serevent Diskus est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

### **Les bêta-bloquants peuvent atténuer et ou s'opposer à l'effet du salmétérol.**

Serevent ne sera jamais prescrit avec des bêta-bloquants non sélectifs, comme le propranolol, ni avec des bêta-bloquants cardio-sélectifs sauf en cas d'indication majeure.

Un traitement par un  $\beta$ 2-mimétique peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. Une prudence particulière est recommandée dans l'asthme aigu grave car cet effet peut être potentialisé par un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques.

### Puissants inhibiteurs du cytochrome CYP3A4

L'administration simultanée de kétoconazole (400 mg, une fois par jour par voie orale) et de salmétérol (50 mcg par voie inhalée, deux fois par jour) pendant 7 jours à 15 sujets bien portants a donné lieu à une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (C<sub>max</sub> 1,4 fois plus élevée et ASC 15 fois plus élevée). Cette exposition plasmatique accrue au salmétérol peut occasionner une augmentation de l'incidence d'autres effets systémiques liés au traitement par le salmétérol (exemple : allongement de l'intervalle QTc et palpitations) par rapport à un traitement uniquement par salmétérol ou kétoconazole (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Des effets cliniquement significatifs sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et les taux sanguins de potassium n'ont pas été observés. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas allongé le temps de demi-vie du salmétérol ni augmenté l'accumulation de salmétérol en cas d'administration répétée.

L'administration concomitante de kétoconazole doit être évitée, sauf si les bénéfices l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques liés au traitement par le salmétérol. Il existe probablement un risque d'interaction similaire avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (exemple : itraconazole, télithromycine, ritonavir).

### Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4

L'administration simultanée d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 mcg en inhalation, deux fois par jour) pendant 6 jours à 15 sujets bien portants a entraîné une petite hausse, bien que non statistiquement significative, de l'exposition au salmétérol (Multiplication par 1,4 de la C<sub>max</sub> et par 1,2 de l'ASC). L'administration simultanée d'érythromycine ne s'est accompagnée d'aucun effet indésirable grave.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse.

Un nombre modéré de données concernant l'utilisation du salmétérol chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

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

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

### Allaitement.

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

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

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du salmétérol sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

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

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

La fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ).

Les événements fréquents et peu fréquents sont principalement déterminés à partir des résultats d'essais cliniques. L'incidence du placebo n'a pas été prise en compte. Les événements très rares sont principalement déterminés à partir des données spontanées de l'expérience post-marketing.

La fréquence ci-dessous est estimée à la dose standard de 50 mcg deux fois par jour. Le cas échéant, la fréquence à la dose plus élevée de 100 mcg deux fois par jour a également été prise en compte.

### *Affections du système immunitaire*

Réactions d'hypersensibilité :

Peu fréquent: éruptions cutanées (chatouillements et rougeurs).

Très rare: des réactions anaphylactiques incluant oedème et angio-œdème, bronchospasmes et choc anaphylactique.

### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Très rare : hyperglycémie.

Rare : hypokaliémie.

### *Affections psychiatriques*

Peu fréquent : nervosité.

Rare : insomnie.

### *Affections du système nerveux*

Fréquent: Tremblements et céphalées (voir rubrique 4.4).  
Rare : Vertiges.

Des effets indésirables pharmacologiques de traitements par bêta-2 mimétiques, comme des tremblements et des céphalées, ont été rapportés. Ceux-ci ont tendance à être passagers et à diminuer lors d'un traitement régulier. Les tremblements surviennent plus fréquemment en cas d'administration de doses supérieures à 50 mcg deux fois par jour.

*Affections cardiaques*  
Fréquent: Palpitations (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : Tachycardie.  
La tachycardie survient plus fréquemment en cas d'administration à des doses supérieures à 50 mcg deux fois par jour.

Très rare : arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles).

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Très rare : Irritation oropharyngée et bronchospasme paradoxal (voir rubrique 4.4).  
Raucité de la voix  
Sécheresse de la bouche/de la gorge

*Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Fréquent : Crampes musculaires.  
Très rare : Arthralgies.

*Affections gastro-intestinales*

Très rare : Nausées.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très rare : Douleur thoracique aspécifique

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](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

### Symptômes et signes.

Les symptômes et signes attendus d'un surdosage sont ceux qui sont typiques d'une stimulation excessive par des bêta-2-sympathomimétiques incluant entre autres vertiges, tremblements, maux de tête, tachycardie, augmentation de la tension systolique. En outre, une hypokaliémie peut apparaître, ce qui implique une surveillance du taux de potassium. Une administration de potassium peut être envisageable.

### Traitement.

En cas de surdosage, le patient bénéficiera d'un traitement de soutien et d'une surveillance appropriée. La prise en charge ultérieure dépendra des indications cliniques ou des recommandations du centre Antipoisons le cas-échéant.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: bronchodilatateur,  $\beta_2$ -sympathicomimétique à longue durée d'action, code ATC: R03AC12

Le salmétérol représente une nouvelle classe de bêta-2-sympathicomimétique sélectif à longue durée d'action pourvu d'une longue chaîne latérale qui se lie à l'exo-site du récepteur. Le salmétérol offre une protection plus efficace contre la bronchoconstriction induite par l'histamine et exerce une activité bronchodilatatrice prolongée (au moins 12 heures) sans retentissement cardio-vasculaire prolongé aux doses thérapeutiques.

Son action est moins rapide que celle observée avec le salbutamol. In vitro, le salmétérol exerce une puissante et durable action inhibitrice de la libération des médiateurs de l'anaphylaxie (histamine, leucotriènes, prostaglandines D2) par les mastocytes pulmonaires humains.

Chez l'homme, le salmétérol inhibe la réponse des phases précoce et tardive à un allergène inhalé. Cette réponse persiste pendant 30 heures après une dose unique alors que l'effet bronchodilatateur n'est plus manifeste.

Le salmétérol atténue l'hyperréactivité bronchique même après une dose unique.

Ces propriétés montrent que le salmétérol module le processus inflammatoire au niveau des voies respiratoires par un mécanisme différent de celui des corticoïdes, mais la signification clinique n'est pas encore clairement établie.

Il est recommandé de ne pas arrêter ou diminuer les corticoïdes lors de l'administration de salmétérol.

#### Etude clinique menée avec Serevent dans l'asthme

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

L'étude SMART est un essai multicentrique randomisé, à groupes parallèles et en double aveugle, contrôlé par placebo, et mené aux Etats-Unis sur une période de 28 semaines. Lors de cet essai, 13.176 patients ont été randomisés dans le groupe salmétérol (50mcg deux fois par jour) et 13.179 dans le groupe placebo, traitements reçus en complément de la thérapeutique asthmatique habituelle du patient. Pour être inclus, les patients devaient avoir 12 ans ou plus, être asthmatiques et être sous traitement anti-asthmatique (LABA exclus). L'utilisation d'ICS au début de l'étude était notée, mais ce traitement n'était pas nécessaire à l'inclusion. Le critère d'évaluation principal de l'étude SMART était le nombre combiné de décès d'origine respiratoire et d'événements respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

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

| Groupe de patients                | Nombre d'événements (critère d'évaluation principal)/nombre de patients |                | Risque relatif (intervalles de confiance à 95 %) |
|-----------------------------------|---|----------------|--|
|                                   | salmétérol  | placebo        |  |
| Tous les patients                 | 50/13.176   | 36/13.179      | 1,40 (0,91- 2,14)                                |
| Patients sous corticoïdes inhalés | 23/6.127  | 19/6.138       | 1,21 (0,66- 2,23)                                |
| Patients sans corticoïdes inhalés | 27/7.049  | 17/7.041       | 1,60 (0,87- 2,93)                                |
| Patients afro-américains          | <b>20/2.366</b>   | <b>5/2.319</b> | <b>4,10 (1,54- 10,90)</b>                        |

(Le risque en gras est statistiquement significatif avec un IC à 95 %.)

Principaux résultats de l'étude SMART en fonction de l'utilisation de corticoïdes inhalés au début de l'étude : critères d'évaluation secondaires

|  | Nombre d'évènements (critères d'évaluation secondaires)/nombre de patients |               | Risque relatif (intervalles de confiance à 95 %) |
|--|--|---------------|--|
|  | salmétérol   | placebo       |  |
| Décès d'origine respiratoire   |  |               |  |
| Patients sous corticoïdes inhalés  | 10/6127  | 5/6138        | 2,01 (0,69- 5,86)                                |
| Patients sans corticoïdes inhalés  | 14/7049  | 6/7041        | 2,28 (0,88- 5,94)                                |
| Nombre combiné de décès ou d'évènements mettant en jeu le pronostic vital, liés à l'asthme |  |               |  |
| Patients sous corticoïdes inhalés  | 16/6127  | 13/6138       | 1,24 (0,60- 2,58)                                |
| Patients sans corticoïdes inhalés  | <b>21/7049</b>   | <b>9/7041</b> | <b>2,39 (1,10- 5,22)</b>                         |
| Décès liés à l'asthme  |  |               |  |
| Patients sous corticoïdes inhalés  | 4/6127   | 3/6138        | 1,35 (0,30- 6,04)                                |
| Patients sans corticoïdes inhalés  | 9/7049   | 0/7041        | *  |

(\* = non calculable car aucun évènement n'est survenu dans le groupe placebo. Le risque en gras est statistiquement significatif avec un IC à 95 %. Les critères d'évaluation secondaires dans le tableau ci-dessus étaient statistiquement significatifs pour toute la population). Les critères d'évaluation secondaires relatifs au nombre combiné de décès et d'évènements mettant en jeu le pronostic vital, toutes causes confondues, aux décès toutes causes confondues, ou aux hospitalisations toutes causes confondues n'atteignaient pas le niveau de signification statistique pour toute la population.

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

|  | Placebo<br>N = 1 524 | Salmétérol 50<br>N = 1 521      | FP 500<br>N = 1 534             | Seretide 50/500<br>N = 1 533                  |
|--|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Mortalité toutes causes confondues à 3 ans                               |                      |                                 |                                 |   |
| Nombre de décès (%)  | 231<br>(15,2%)       | 205<br>(13,5%)                  | 246<br>(16,0%)                  | 193<br>(12,6%)                                |
| Risque relatif exprimé en HR vs Placebo (IC) valeur p                    | N/A                  | 0,879<br>(0,73 ; 1,06)<br>0,180 | 1,060<br>(0,89 ; 1,27)<br>0,525 | 0,825<br>(0,68 ; 1,00 )<br>0,052 <sup>1</sup> |
| Risque relatif exprimé en HR Seretide 50/500 vs composants (IC) valeur p | N/A                  | 0,932<br>(0,77 ; 1,13)<br>0,481 | 0,774<br>(0,64 ; 0,93)<br>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  $p \leq 0,05$ .

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 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 ;  $p = 0,248$ ).

Serevent Diskus 50 microgrammes/dose ne renferme pas de gaz propulseurs fluorocarbonés. La libération de la dose est actionnée par simple inspiration et est efficace même pour de faibles débits respiratoires. Il est recommandé chez les patients qui souffrent de problèmes de coordination de libération de la dose et d'inhalation.

Chaque dose est contenue dans une alvéole individuelle et libérée au moment de l'inhalation; ce qui assure l'administration de doses régulières d'un principe actif stable, non altéré par l'humidité.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le salmétérol agissant localement au niveau des voies respiratoires, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique.

En outre, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol car les taux plasmatiques maximaux après inhalation sont très faibles (égaux ou inférieurs à 200pg/ml), valeurs techniquement difficiles à mesurer.

Lors d'une étude croisée, contrôlée par placebo, visant à observer les interactions médicamenteuses chez 15 sujets en bonne santé, l'administration concomitante de salmétérol (50 mcg en inhalation deux fois par jour) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 (400 mg une fois par jour par voie orale) pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (1,4 fois la concentration plasmatique maximale et 15 fois l'aire sous la courbe). Aucune accumulation supplémentaire de salmétérol n'a été constatée en cas d'administration répétée.

Trois sujets de l'étude ont été retirés de l'étude portant sur l'administration concomitante de salmétérol et de kétoconazole à cause d'un allongement de l'intervalle QT ou de l'apparition de palpitations accompagnées de tachycardie sinusale. Chez les 12 sujets restants, l'administration concomitante de salmétérol et de kétoconazole n'a entraîné aucun effet significatif sur le plan clinique au niveau de la fréquence cardiaque, de la kaliémie ou de la durée de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Après utilisation régulière de salmétérol xinafoate, on peut détecter l'acide hydroxynaphthoïque dans la circulation générale atteignant en "steady state" des concentrations de l'ordre de 100ng/ml. Ces concentrations, 1000 fois inférieures aux taux observés en "steady state" dans les études toxicologiques, n'entraînent aucun effet néfaste même après plus de 12 mois de traitement chez l'homme.

Une étude *in vitro* a montré que le salmétérol est largement métabolisé en  $\alpha$ -hydroxysalmeterol (oxydation aliphatique) par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Une étude à dose multiple avec le salmétérol et l'érythromycine chez des volontaires sains n'a pas montré de changement cliniquement significatif au niveau des effets pharmacodynamiques de l'érythromycine administrée à raison de 500 mg trois fois par jour. Cependant, une étude visant à observer l'interaction entre le salmétérol et le kétoconazole a démontré une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de reproduction chez l'animal, certains effets sur le fœtus, typiques des bêta-2-mimétiques, ont été observés à des doses très élevées.

Le xinafoate de salmétérol n'a induit aucun effet génotoxique dans un ensemble d'études utilisant soit des systèmes cellulaires procaryotes ou eucaryotes *in vitro* ou *in vivo* chez le rat.

Des études à long terme sur le salmétérol xinafoate ont induit des tumeurs bénignes au niveau des muscles lisses du mésovarium du rat et de l'utérus chez la souris. Ces effets sont spécifiques à l'espèce et n'ont pas d'impact clinique.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats males et femelles traités oralement avec du xinafoate de salmétérol à des doses jusqu'à 2mg/kg.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (pouvant contenir des traces de protéines de lait).

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Film thermosoudé de 60 doses intégrées dans le Diskus.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

### INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION DU DISKUS

#### Description du Diskus

Le Diskus renferme 60 doses de poudre pour inhalation. Un compteur indique le nombre de doses restant. Les 5 dernières doses apparaissent en rouge afin de signaler que l'on arrive à la fin du Diskus.

Le Diskus possède un système de couvercle intégral qui permet de protéger l'embout buccal. L'enclenchement du levier permet d'ouvrir l'alvéole renfermant le produit.

#### Préparation du Diskus

1. Pour ouvrir le Diskus, tenir dans une main l'enveloppe externe et de l'autre, pousser doucement la partie mobile, en plaçant le pouce dans l'encoche, jusqu'à entendre un déclic.
2. Maintenir le Diskus avec l'embout buccal en face de vous. Pousser le petit levier d'enclenchement aussi loin que possible, jusqu'à entendre un déclic. Le Diskus est ainsi prêt à l'emploi.
3. Chaque fois que le levier est enclenché, une dose est prête pour l'inhalation, comme l'indique le compteur de doses.

Précaution : ne pas manipuler inutilement le levier car, à chaque fois, une dose de principe actif est libérée.

#### Utilisation du Diskus

4. Maintenir le Diskus loin de la bouche.
5. Expirer aussi profondément que possible (ne pas expirer dans le Diskus).
6. Porter l'embout du Diskus à la bouche et serrer entre les lèvres.
7. Inspirer par la bouche rapidement et aussi profondément que possible.
8. Retirer le Diskus de la bouche.
9. Retenir brièvement la respiration (environ 10 secondes), puis expirer lentement.
10. Il est possible que vous ne goutiez ni ne sentiez la poudre sur votre langue, même si vous avez utilisé le Diskus correctement.

#### Après utilisation du Diskus

11. Fermer le Diskus en ramenant vers vous la partie mobile de l'inhalateur.
12. Automatiquement, le levier retourne à sa position d'origine et est remis à zéro. Le Diskus est à nouveau prêt à l'emploi.

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

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

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

BE182664; LU: 2003107734 – NN 0214024

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/04/1997  
Date de dernier renouvellement : 20/10/2003

---

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023