

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie inhalée uniquement.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde 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 bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage Seretide 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Par exemple, administrés par voie inhalée, 100 microgrammes de propionate de fluticasone sont approximativement équivalents à 200 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (BDP) (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

##### **Posologie préconisée :**

###### *Asthme*

*Adultes et adolescents de 12 ans et plus :*

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

ou

Deux inhalations de 125 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol 2 fois par jour

ou

Deux inhalations de 250 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol 2 fois par jour

Seretide peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de

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

#### *Enfants de 4 ans et plus :*

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

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

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les enfants de moins de 4 ans.

Les enfants de moins de 12 ans peuvent avoir des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec leur inspiration. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé est recommandée chez les patients ayant ou susceptible d'avoir des difficultés à coordonner leur inspiration avec le déclenchement du dispositif d'inhalation. Une étude clinique récente a montré que les patients pédiatriques ayant utilisé une chambre d'inhalation ont obtenu une exposition similaire à celle d'adultes n'ayant pas utilisé de chambre d'inhalation et à celle de patients pédiatriques ayant utilisé un dispositif Diskus, ce qui confirme que les chambre d'inhalation compensent une mauvaise technique d'inhalation (voir rubrique 5.2).

Il est possible d'utiliser les chambres d'inhalation Volumatic ou AeroChamber Plus. Des données limitées ont mis en évidence une exposition systémique plus importante lorsque le produit est inhalé à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus comparé à la chambre d'inhalation Volumatic (voir rubrique 4.4.).

Les patients devront être informés des modalités d'utilisation et d'entretien de leur dispositif d'inhalation et de leur chambre d'inhalation. Il conviendra également de vérifier que le patient utilise convenablement la chambre d'inhalation afin que le produit soit délivré de façon optimale jusqu'au poumon. Dans la mesure du possible, les patients doivent continuer à utiliser le même type de chambre d'inhalation, le passage d'une chambre d'inhalation à une autre pouvant faire varier la dose de produit inhalé (voir rubrique 4.4.). Lors de l'introduction ou du changement de chambre d'inhalation, il convient de toujours rechercher la dose minimale efficace.

#### *Populations à risque :*

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### **Instructions pour l'utilisation :**

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'aérosol doseur (voir notice).

Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'aérosol a été conçu pour un usage en position verticale.

#### **Vérification du fonctionnement du dispositif :**

Avant la première utilisation, afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, tenir le dispositif entre les doigts en positionnant le pouce à la base du dispositif sous l'embout buccal, puis presser sur la cartouche. Bien agiter le dispositif juste avant de l'activer pour libérer chaque bouffée. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, retirer le capuchon de l'embout buccal, le patient doit bien agiter l'inhalateur et libérer deux bouffées de produit dans l'air. Le nombre de doses libérées est décompté à chaque fois que le dispositif est déclenché.

### **Utilisation de l'aérosol :**

1. Le patient doit retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté.
2. Le patient devra vérifier qu'il n'existe pas de corps étranger à l'intérieur ou à l'extérieur du dispositif et notamment de l'embout buccal, pour s'assurer qu'il est propre.
3. Le patient doit bien agiter l'aérosol pour éliminer tout corps étranger et assurer le mélange des composants de la suspension dans le flacon.
4. Le patient doit tenir l'aérosol bien droit entre les doigts et le pouce avec son pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Le patient doit expirer autant que possible puis placer l'embout buccal dans sa bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Signaler au patient qu'il ne doit pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche à travers le dispositif, le patient doit fermement appuyer vers le bas sur le haut de l'aérosol doseur pour libérer le produit, tout en inspirant régulièrement et profondément.
7. Pendant qu'il retient sa respiration, le patient retirera l'inhalateur de sa bouche. Le patient retiendra sa respiration autant que cela lui est possible.
8. Si le patient doit prendre une seconde inhalation, il devra garder l'aérosol-doseur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. La patient devra replacer le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après en appuyant fermement sur le capuchon en veillant à ce qu'il soit placé dans la position correcte.. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

### **IMPORTANT**

Les étapes 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que le patient débute une respiration aussi lente que possible avant de déclencher son dispositif. Le patient devra s'entraîner les premières fois devant un miroir. S'il voit un peu de « fumée » sortir du haut de l'aérosol doseur ou à la commissure des lèvres, il doit alors recommencer à partir de l'étape 2.

Les patients doivent penser au remplacement de l'aérosol doseur lorsque le compteur de doses affiche le nombre 020. Lorsque toutes les doses disponibles dans le dispositif auront été délivrées, le compteur affiche 000. L'aérosol doseur devra être remplacé lorsque le compteur affiche 000.

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

### **Nettoyage :**

Le dispositif doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Remettre le capuchon de l'embout buccal en veillant à ce qu'il soit placé correctement dans le bon sens. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

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

### **4.3. Contre-indications**

Non modifié

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

L'adaptation d'un traitement anti-asthmatique se fait par palier en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire.

Seretide n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée paroxystique. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Le traitement par Seretide ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

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

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin. Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. De même, si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite d'un traitement par Seretide, une consultation médicale est nécessaire et la prescription d'une corticothérapie complémentaire doit être envisagée.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Seretide doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Seretide doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement.

Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

Rarement, Seretide peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. Par conséquent, Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères, de troubles du rythme cardiaque, de diabète, d'hyperthyroïdie, d'hypokaliémie non corrigée ou chez les patients à risque d'hypokaliémie.

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

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de la poudre, doit conduire à l'arrêt du traitement par Seretide et à un examen clinique du patient. Le traitement devra être réévalué pour envisager le cas échéant, une thérapeutique alternative.

Des précautions devront être prises lors du relais de la corticothérapie générale par Seretide notamment chez les patients susceptibles de présenter une fonction surrénalienne altérée.

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 surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes 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.

Le propionate de fluticasone et le salmétérol sont essentiellement absorbés par voie pulmonaire. L'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à l'aérosol-doseur peut augmenter la dose de produit délivrée au poumon pouvant ainsi augmenter le risque de survenue d'effets indésirables systémiques. Des données de cinétique en administration en dose unique ont mis en évidence une exposition systémique deux fois plus importante lorsque Seretide est administré à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à la chambre d'inhalation Volumatic.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes 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. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes 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 du cytochrome P450 3A4 (voir rubrique 4.5).

Une augmentation des cas d'infections respiratoires basses (en particulier pneumonie et bronchite) a été observée dans une étude menée sur 3 ans (étude TORCH) chez des patients atteints de BPCO traités par Seretide, par rapport à ceux recevant du placebo (voir rubrique 4.8). Dans cette étude, le risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, était le plus élevé chez les patients âgés, les patients ayant un faible index de masse corporelle (< 25kg/m<sup>2</sup>) et ceux ayant une maladie très sévère (VEMS < 30% de la valeur théorique). Il convient de rester vigilant sur la survenue possible d'une pneumonie ou d'autres infections respiratoires basses chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) car les manifestations cliniques d'une infection se confondent souvent avec une simple exacerbation. La survenue d'une pneumonie chez un sujet atteint de BPCO à un stade sévère doit conduire à réévaluer le traitement par Seretide.

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

L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple : prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (voir rubrique 4.5).

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

#### 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) sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. La corticothérapie inhalée devra être réduite à la plus faible dose assurant un contrôle efficace de l'asthme.

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

Non modifié

## 4.6. Grossesse et allaitement

### Fécondité

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

### Grossesse

Une quantité modérée de données obtenues chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 cas de grossesses dont l'issue est connue) ne rapportent pas de toxicité malformative ou fœto-néonale du salmétérol et du propionate de fluticasone. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des bêta-2-mimétiques et des 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

Le passage dans le lait maternel du salmétérol et du propionate de fluticasone / et de leurs métabolites n'est pas connu.

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

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au sein ne peut être exclu. La décision d'interruption de l'allaitement ou du traitement par Seretide sera établie en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant face à celui du traitement pour la femme qui allaite.

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

Non modifié

## 4.8. Effets indésirables

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.

Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ). Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été décrits dans les essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération. Les effets indésirables « très rares » sont issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classes organiques	Effets indésirables	Fréquence
<b>Infections et Infestations</b>	Candidose buccale et pharyngée Pneumonie Bronchite	Fréquent Fréquent <sup>1,3,5</sup> Fréquent <sup>1,3</sup>
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Réactions d'hypersensibilité à type de : - Réactions cutanées d'hypersensibilité - Angioedème (principalement œdème facial et oropharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme), réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique.	Peu fréquent Très rare
<b>Troubles endocriniens</b>	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	Très rare <sup>4</sup>

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypokaliémie Hyperglycémie	Fréquent <sup>3</sup> Très rare <sup>4</sup>
<b>Troubles psychiatriques</b>	Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement incluant hyperactivité et irritabilité (notamment chez les enfants)	Très rare
<b>Troubles du système nerveux</b>	Maux de tête Tremblements	Très fréquent <sup>1</sup> Fréquent
<b>Troubles oculaires</b>	Cataracte, glaucome	Très rare <sup>4</sup>
<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Fréquent Peu fréquent Très rare
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Rhino-pharyngite Gêne pharyngée Raucité de la voix/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Très fréquent <sup>2,3</sup> Fréquent Fréquent Fréquent <sup>1,3</sup> Très rare <sup>4</sup>
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	Contusions	Fréquent <sup>1,3</sup>
<b>Troubles musculo-squelettiques et systémiques</b>	Crampes musculaires Fractures traumatiques Arthralgies Myalgies	Fréquent Fréquent <sup>1,3</sup> Très rare Très rare

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 dans la BPCO.
4. Voir rubrique 4.4.
5. Voir rubrique 5.1.

#### Description de certains effets indésirables

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacodynamiques bêta-2 mimétiques du salmétérol, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée peuvent survenir chez certains patients. Elles peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau après utilisation de Seretide. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide.

#### Population pédiatrique

Les effets systémiques tels que Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne et ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, sont possibles (voir rubrique 4.4). Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement, incluant hyperactivité et irritabilité, peuvent également survenir chez les enfants.

## **4.9. Surdosage**

Non modifié

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes**

**Code ATC : R03AK06**

#### **Etudes cliniques conduites avec l'association propionate de fluticasone/salmétérol 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 corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes.

Un « Bon Contrôle » de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Seretide que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets inclus dans l'étude 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 corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (Seretide) et de 23 jours (CSI).

Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :

<b>Pourcentage de patients atteignant le *Bon Contrôle (BC) et le **Contrôle Total (CT) de l'asthme sur 12 mois</b>				
<b>Traitement avant inclusion dans l'étude</b>	<b>FP<sup>4</sup>/Salmétérol</b>		<b>FP<sup>4</sup></b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
Aucun CSI <sup>1</sup> (β2 CDA <sup>2</sup> seul)	78%	50%	70%	40%
CSI à faible dose (≤ 500 µg de BDP <sup>3</sup> ou équivalent par jour)	75%	44%	60%	28%
CSI à dose moyenne (> 500-1000 µg de BDP <sup>3</sup> ou équivalent par jour)	62%	29%	47%	16%
<b>Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)</b>	<b>71%</b>	<b>41%</b>	<b>59%</b>	<b>28%</b>

<sup>1</sup> CSI : corticostéroïdes par voie inhalée

<sup>2</sup> β2 CDA : Bêta-2 agoniste de courte durée d'action

<sup>3</sup> BDP : Dipropionate de béclo mé tasone

<sup>4</sup> FP : Propionate de fluticasone

\* Bon contrôle de l'asthme : symptômes occasionnels ou utilisation occasionnelle d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, ou fonction pulmonaire inférieure à 80 % des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

\*\* Contrôle total de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, fonction pulmonaire supérieure ou égale à 80 % des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

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

Une étude en double aveugle, randomisée en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de Seretide pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de Seretide (quel que soit le dosage), sur une durée allant jusqu'à 14 jours, entraîne par rapport à l'administration d'une inhalation deux fois par jour, une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêta-mimétique (tremblements : 1 patient [1 %] vs 0, palpitations : 6 [3 %] vs 1 [<1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] vs 1 [<1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], raucité de la voix : 2 [2 %] vs 4 [2 %]). La faible augmentation des effets



indésirables liés à l'activité bêta-mimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de Seretide chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

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

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

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

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

\*\* statistiquement significatif à 95 %

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

	Critères secondaires : Nombre d'évènements/ nombre de patients		Risque relatif (Intervalle de Confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
<b>Nombre de décès liés à une cause respiratoire</b>			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	10/6127	5/6138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	14/7049	6/7041	2,28 (0,88 ; 5,94)
<b>Critère combiné associant les épisodes d'asthme ayant entraîné le décès ou mettant en jeu le pronostic vital</b>			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	16/6127	13/6138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	21/7049	9/7041	2,39 (1,10 ; 5,22) **
<b>Nombre de décès liés à l'asthme</b>			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	4/6127	3/6138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	9/7049	0/7041	*

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

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

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

### **Mécanisme d'action**

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possèdent des modes d'actions différents :

#### **Salmétérol**

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs bêta-2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action administrés 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 systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

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

#### **Salmétérol :**

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

#### **Propionate de fluticasone :**

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

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

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

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également trouvés dans les fécès.

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 fécès sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

### **Population pédiatrique**

L'effet de 21 jours de traitement par Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé 50 µg/25 µg/dose (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par Seretide Diskus 100 µg/50 µg/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 propionate de fluticasone était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation (107 pg hr/ml [IC à 95 % : 45,7 - 252,2]) et pour Seretide

Diskus (138 pg hr/ml [IC à 95 % : 69,3 - 273,2]), mais plus faible pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé (24 pg hr/ml [IC à 95 % : 9,6 - 60,2]).

L'exposition systémique au salmétérol était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé, Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et Seretide Diskus (126 pg hr/ml [IC à 95 % : 70 - 225], 103 pg hr/ml [IC à 95 % : 54 - 200], et 110 pg hr/ml [IC à 95 % : 55 - 219], respectivement).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié



## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### *Dénomination du médicament*

Non modifié

#### *Encadré*

Non modifié

#### *Sommaire notice*

Non modifié

### **1. QU'EST-CE QUE SERETIDE 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### *Classe pharmacothérapeutique*

Non modifié

#### *Indications thérapeutiques*

Non modifié

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER SERETIDE 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?**

#### *Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Non modifié

#### *Contre-indications*

Non modifié

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

Non modifié

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Non modifié

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

*Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié

*Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### **3. COMMENT UTILISER SERETIDE 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?**

*Instructions pour un bon usage*

Non modifié

*Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

*Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

*Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

*Description des effets indésirables*

Non modifié

### **5. COMMENT CONSERVER SERETIDE 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié