

## 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

Non modifié

##### 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 dyspnées paroxystiques. 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, 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, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, 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.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée.

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. Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement  $\geq 1000$  µg par jour) peuvent être particulièrement à risque. 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 freination 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 les 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 indice de masse corporelle ( $< 25\text{kg/m}^2$ ) et ceux ayant une maladie très sévère (VEMS  $< 30\%$  de la valeur théorique). Les médecins doivent rester vigilants 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 de ce type d'infection et d'une simple exacerbation sont souvent

confondues. 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'évènements 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.

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

Les bêta-bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme sauf nécessité absolue.

L'administration concomitante d'autres bêta-adrénergiques peut potentialiser les effets bêta-2-mimétiques.

##### **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 (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome P450 3A4. 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 P450 3A4) 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 des 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 du cytochrome P450 3A4 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 attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (ex : itraconazole). La prudence est recommandée et les traitements au long cours associant ce type de médicaments devront être évités dans la mesure du possible.

##### **Salmétérol**

- **Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4**

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 µg par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (Concentration maximale (C<sub>max</sub>) augmentée d'un facteur 1,4 et aire sous la courbe (ASC) augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations, par rapport à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné de prolongation de la demie vie d'élimination du salmétérol ni son accumulation après administrations répétées.

Il convient d'éviter l'association de kétoconazole avec un traitement par salmétérol sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir).

- Inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 µg par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, mais non statistiquement significative, des concentrations plasmatiques du salmétérol (C<sub>max</sub> augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 1,2). Aucun effet indésirable grave n'a été associé à l'administration concomitante avec l'érythromycine.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

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

Non modifié

#### **4.8. Effets indésirables**

Non modifié

#### **4.9. Surdosage**

Non modifié

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Non modifié

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

#### **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 MARCHE**

Non modifié

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

Non modifié

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 THERMOUSOUEDES**

**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 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

**Seretide est un médicament contenant deux principes actifs, le salmétérol et le propionate de fluticasone:**

- Le salmétérol est un bêta-2 mimétique bronchodilatateur de longue durée d'action. Les bronchodilatateurs aident à garder les bronches ouvertes. Cela permet de faciliter l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons. L'effet dure au moins 12 heures.
- Le propionate de fluticasone est un corticoïde qui diminue l'inflammation et l'irritation dans les poumons.

#### Indications thérapeutiques

**Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour aider à prévenir certains troubles respiratoires tels que:**

- Asthme.

Vous devez utiliser Seretide tous les jours comme indiqué par votre médecin. Cela permettra de contrôler correctement votre asthme.

Seretide permet d'éviter la survenue d'essoufflement et de sifflement. Il n'agit pas lorsque vous avez déjà un essoufflement ou un sifflement. Dans ces cas, vous devez utiliser votre médicament bronchodilatateur dit « de secours » d'action rapide et de courte durée, comme le salbutamol.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER SERETIDE 250 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

##### Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela concerne les médicaments pour l'asthme et tout autre médicament y compris ceux obtenus

sans ordonnance. Ceci est dû au fait que Seretide peut ne pas être adapté à la prise simultanée d'autres médicaments.

Avant de commencer à utiliser Seretide, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants:

- Bêta-bloquants (tels que atenolol, propranolol, sotalol). Les bêta-bloquants sont surtout utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou pour d'autres maladies cardiaques.
- Traitements antiviraux ou antifongiques (tels que des médicaments contenant du ritonavir, du kétoconazole et de l'itraconazole). Certains de ces médicaments peuvent augmenter le taux de propionate de fluticasone ou de salmétérol dans votre organisme. Cela peut augmenter le risque d'avoir des effets indésirables avec Seretide, notamment des battements cardiaques irréguliers, ou rendre plus graves des effets indésirables.
- Corticoïdes (par voie orale ou injectable). Si vous avez pris ces médicaments récemment, il existe un risque que ce médicament exerce également un effet sur les glandes surrénales de votre organisme.

#### *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 250 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 250 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