



Optez pour le **DISKUS[®]**
et faites la différence

DZ/SFC/0021/NOV14

Pharmacovigilance

En cas d'événements indésirables veuillez contacter :

Tél. : 024 84 32 20 / 84 31 51 - Fax : 024 84 44 72

E-mail : pharmacovigilance.dz@gsk.com



COMPOSITION: Seretide® Diskus® 100 microgrammes /50 microgrammes par dose: 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate) pour une dose. Excipient: lactose monohydraté. **Seretide® Diskus® 250 microgrammes /50 microgrammes par dose:** 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate) pour une dose. Excipient: lactose monohydraté. **Seretide® Diskus® 500 microgrammes /50 microgrammes par dose:** 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate) pour une dose. Excipient: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour inhalation.

DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques: *Asthme:* Seretide® est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée: - chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée «à la demande», ou - chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Remarque: Le dosage Seretide® Diskus® 100 µg /50 µg/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. *Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO):* Seretide® Diskus® 500/50 µg/dose est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 50% de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. **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. 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 béclo méthasone (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:* - une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol, 2 fois par jour; ou - une inhalation de 250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol, 2 fois par jour; ou - une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 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 une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un 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 100 microgrammes /50 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:* - une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 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® Diskus® chez les enfants de moins de 4 ans. - *Broncho-pneumopathie chronique obstructive: Adultes:* une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour. *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. **Contre-indications:** Hypersensibilité (allergie) connue à l'un des principes actifs ou excipients (cf. Composition). **Mises en garde spéciales et précautions particulières 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. 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. Chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO, la prescription d'une corticothérapie complémentaire doit être prise en compte. Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide® ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une détérioration symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical. 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 (cf. Effets indésirables). 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® Diskus® et à un examen clinique du patient. Le traitement devra être réévalué pour envisager, le cas échéant, une thérapie alternative. Seretide® Diskus® contient jusqu'à 12,5 mg de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose. 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 ≥ 1 000 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 1 000 microgrammes. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire. L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux 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 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **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. 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 données documentant l'interaction avec la fluticasone administrée 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. **Grossesse et allaitement: Grossesse:** En clinique, il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du salmétérol et du propionate de fluticasone pendant la grossesse et l'allaitement pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique. Les études de reproduction menées chez l'animal ont mis en évidence une foetotoxicité des bêta-2 mimétiques et des glucocorticoïdes (cf. Données de sécurité précliniques). 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 suffisant des symptômes de l'asthme. **Allaitement:** En clinique humaine, aucune donnée n'est disponible

sur le passage dans le lait maternel. Chez le rat, le salmétérol et le propionate de fluticasone sont éliminés dans le lait. L'utilisation de Seretide® au cours de l'allaitement ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour l'enfant. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines:** Il n'y a pas eu d'étude évaluant les effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser des machines. **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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100), et très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés. 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. **Effets indésirables: Infections et Infestations:** Candidose buccale et pharyngée: Fréquent. **Troubles du système immunitaire:** Réactions d'hypersensibilité à type de: - Réactions cutanées d'hypersensibilité: Peu fréquent. - Angioedème (principalement oedème facial et oropharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme), réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique: Très rare. **Troubles endocriniens:** 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, cataracte, glaucome: Très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Hyperglycémie: Très rare. **Troubles psychiatriques:** Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement incluant hyperactivité et irritabilité (notamment chez les enfants): Très rare. **Troubles du système nerveux:** Maux de tête. *Très fréquent. Tremblements. Fréquent. **Troubles cardiaques:** Palpitations: Fréquent. Tachycardie: Peu fréquent. Arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles): Très rare. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** Gêne pharyngée: Fréquent. Raucité de la voix/dysphonie: Fréquent. Bronchospasme paradoxal: Très rare. **Troubles musculosquelettiques et systémiques:** Crampes musculaires: Fréquent. Arthralgies: Très rare. Myalgies: Très rare. * Rapportés fréquemment dans les groupes placebo. 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. Les effets indésirables associés au propionate de fluticasone sont 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 effets systémiques (syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde), inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome sont possibles (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Des hyperglycémies ont été très rarement rapportées (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir à la suite de l'inhalation (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Surdosage:** Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec Seretide®. Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs. Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Les antidotes de choix sont les agents bêta-bloquants cardioselectifs, mais ceux-ci doivent être utilisés avec grande prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme. Si le traitement par Seretide® doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux bêta-2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. Si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium. **Surdosage aigu:** l'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours, comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique. **Surdosage chronique:** se reporter à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi », risque d'inhibition surrénalienne: une surveillance pourra alors être nécessaire. En cas de surdosage en propionate de fluticasone, le traitement par Seretide® peut être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES: Propriétés pharmacodynamiques:** Classe pharmacothérapeutique: Adrénériques et autres médicaments anti-asthmiques. Code ATC: R03AK06. • **Études cliniques conduites avec l'association propionate de fluticasone/salmétérol dans l'asthme:** Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma control, GOAL) réalisée chez 3 416 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 asthmiques 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: **Pourcentage de patients atteignant le *Bon Contrôle (BC) et le **Contrôle Total (CT) de l'asthme sur 12 mois:** **Traitement avant inclusion dans l'étude:** Aucun CSI1 (B2 CDA2 seul): FP/Salmétérol: BC 78 %, CT 50 %; FP: BC 70 %, CT 40 %. CSI à faible dose (≤ 500 µg de BDP3 ou équivalent par jour): FP/Salmétérol: BC 75 %, CT 44 %; FP: BC 60 %, CT 28 %. CSI à dose moyenne (> 500-1 000 µg de BDP3 ou équivalent par jour): FP/Salmétérol: BC 62 %, CT 29 %; FP: BC 47 %, CT 16 %. **Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur):** FP/Salmétérol: BC 71 %, CT 41 %; FP: BC 59 %, CT 28 %. * 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. 1 CSI: Corticostéroïdes par voie inhalée. 2 B2 CDA: Bêta-2 agoniste de courte durée d'action. 3 BDP: Dipropionate de béclométhasone. 4 FP: Propionate de fluticasone. Les résultats de cette étude suggèrent que Seretide® Diskus® 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 (cf Posologie et mode d'administration). 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). **Études cliniques menées avec Seretide dans la BPCO:** Les études cliniques contrôlées à placebo sur 6 et 12 mois ont démontré que l'utilisation régulière de Seretide 50/500 microgrammes améliore les fonctions pulmonaires et réduit l'essoufflement et l'utilisation de médication d'urgence. Sur une période de 12 mois le risque d'exacerbation de la BPCO a été réduit de 1.42/année à 0.99/année comparé au placebo et le risque d'exacerbation nécessitant une corticothérapie orale a été réduit significativement de 0.81/année à 0.47/année comparé au placebo. **Mécanisme d'action:** Seretide® contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possèdent des modes d'action 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. **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 10 et 30% de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone a été observée chez les patients asthmiques ou atteints de BPCO. L'absorption est essentiellement pulmonaire. Elle est rapide dans un premier temps puis se poursuit plus lentement. Le reste de la dose peut être dégluti mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi inférieure à 1 %. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée. L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1 150 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 retrouvés 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. **Données de sécurité précliniques:** Les résultats des études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des produits. Au cours des études de reproduction menées chez l'animal, des malformations ont été observées après administration de glucocorticoïdes (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées. Les études menées chez l'animal avec le xinafoate de salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale seulement après exposition à de fortes doses. Après administration concomitante des deux principes actifs, il a été observé, chez des rats recevant des doses de glucocorticoïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES: Liste des excipients:** Lactose monohydraté. **Durée de conservation:** 18 mois. **Précautions particulières de conservation:** À conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C. **Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation:** Le Diskus® libère une poudre qui est inhalée dans le poumon. Sur le Diskus®, un compteur de doses indique le nombre de prises restantes. Pour des informations détaillées, consulter la notice patient. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** Liste I-Uniquement sur ordonnance. Médicament enregistré en Algérie sous les numéros: **SERETIDE® DISKUS® 100 microgrammes /50 microgrammes par dose** 03/20A 104/112 **SERETIDE® DISKUS® 250 microgrammes /50 microgrammes par dose** 03/20A 105/112 **SERETIDE® DISKUS® 500 microgrammes /50 microgrammes par dose** 03/20A 106/112 Titulaire en Algérie: Glaxo Wellcome UK limited, Stockley park west uxbridge Middlesex, UB11 1BT, Royaume Uni. Distribué en Algérie par: GlaxoSmithKline Algérie Zone Industrielle Boudouaou Est 35 400 Boumerdes, Algérie, numéro de téléphone: 024 84 32 20, numéro de fax: 024 84 44 72. Notification de cas de pharmacovigilance: numéro de fax: 024 84 44 72. e-mail: pharmacovigilance.dz@gsk.com