

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flutisacombio 25 mcg/50 mcg par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
Flutisacombio 25 mcg/125 mcg par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
Flutisacombio 25 mcg/250 mcg par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée (ex-valve) contient:

25 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 50 125 250 microgrammes de propionate de fluticasone. Ceci équivaut à une dose délivrée (ex-pulvérisateur) de 21 microgrammes de salmétérol et de 44 110 220 microgrammes de propionate de fluticasone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

La cartouche contient une suspension homogène.

Les cartouches sont insérées dans un pulvérisateur en plastique contenant un embout buccal atomisant et muni d'un opercule anti-poussière lilas.

Les cartouches sont insérées dans un pulvérisateur en plastique contenant un embout buccal atomisant et muni d'un opercule anti-poussière pourpre.

Les cartouches sont insérées dans un pulvérisateur en plastique contenant un embout buccal atomisant et muni d'un opercule anti-poussière violet.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Flutisacombio est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'utilisation d'une association de médicaments (β_2 -agoniste de longue durée d'action et corticostéroïde inhalé) est appropriée:

- des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et, « à la demande », la prise d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action par voie inhalée
ou
- des patients déjà suffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée associée à un β_2 -agoniste de longue durée d'action

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie d'administration: Voie inhalée.

Il conviendra d'informer le patient que pour obtenir un effet optimal du traitement, Flutisacombio doit être utilisé quotidiennement, même en l'absence de symptômes.

Les patients doivent être régulièrement réévalués par un médecin, pour que le dosage de Flutisacombio qu'ils reçoivent reste le dosage optimal et ne soit modifié que sur avis médical. **La dose doit être diminuée progressivement à la dose minimale permettant de maintenir un contrôle efficace des symptômes. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la plus faible posologie de l'association en deux administrations par jour, l'étape suivante pourrait inclure un test avec**

uniquement un corticostéroïde inhalé. Comme alternative, les patients nécessitant un β_2 -agoniste de longue durée d'action pourraient recevoir Flutisacombo une fois par jour, si selon l'avis du prescripteur, il serait adéquat de maintenir le contrôle de la maladie. En cas de prise journalière unique, si le patient a des antécédents de symptômes nocturnes, la dose sera administrée le soir et si le patient a des antécédents de symptômes principalement diurnes, la dose sera administrée le matin.

Les patients doivent recevoir la posologie de Flutisacombo contenant le dosage de propionate de fluticasone adapté à la sévérité de leur maladie. Note: le dosage 25 microgrammes/50 microgrammes de Flutisacombo ne convient pas aux adultes et enfants souffrant d'asthme sévère. Si un patient individuel a besoin de dosages ne correspondant pas aux posologies recommandées, des doses appropriées d'un β_2 -agoniste et/ou d'un corticostéroïde doivent être prescrites.

Doses recommandées

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

- Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone deux fois par jour.
- Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 125 microgrammes de propionate de fluticasone deux fois par jour.
- Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone deux fois par jour.

Salmétérol/propionate de fluticasone peut être envisagé comme traitement de maintien initial chez des adultes ou adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence chez ces patients d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il est essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est 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 corticostéroïde inhalé seul. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la réduction du traitement.

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Flutisacombo utilisé en traitement de maintien initial par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsqu'un ou deux des critères de sévérité ne sont pas présents. Pour la majorité des patients, les corticostéroïdes inhalés demeurent le traitement de première intention. Salmétérol/fluticasone n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 25 microgrammes/50 microgrammes de Flutisacombo ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère; il est recommandé d'établir la dose appropriée de corticostéroïdes inhalés avant de pouvoir utiliser une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique

Enfants de 4 ans et plus

- Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone deux fois par jour.

Chez l'enfant, la dose maximale autorisée de propionate de fluticasone, délivrée par l'inhalateur de Flutisacombo est de 100 microgrammes deux fois par jour.

Il n'y a aucune donnée disponible concernant l'utilisation de l'inhalateur de salmétérol/fluticasone chez les enfants en dessous de 4 ans.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber Plus[®] avec Flutisacombo est recommandée chez les patients qui ont ou qui sont susceptibles d'avoir des difficultés à coordonner l'inspiration et la délivrance de la dose (p. ex. enfants < 12 ans). Seulement la chambre d'inhalation AeroChamber Plus[®]

doit être utilisée avec Flutisacombo. Les autres chambres d'inhalation ne peuvent pas être utilisées avec Flutisacombo et les patients ne peuvent pas changer d'une chambre d'inhalation à une autre.

Une étude clinique a démontré que la population pédiatrique utilisant une chambre d'inhalation obtenait une exposition au médicament similaire à celle observée chez des adultes n'utilisant pas de chambre d'inhalation ou chez la population pédiatrique utilisant la poudre d'inhalation de salmétérol/fluticasone (Diskus), ce qui confirme le fait que les chambres d'inhalation permettent de compenser une mauvaise technique d'utilisation de l'inhalateur (voir rubrique 5.2).

Il faut apprendre aux patients comment utiliser et entretenir correctement leurs inhalateurs et chambre d'inhalation, et leur technique d'inhalation doit être contrôlée pour garantir une libération optimale du médicament inhalé dans les poumons. Les patients doivent utiliser la chambre d'inhalation recommandée car le passage à une chambre d'inhalation d'un autre type peut entraîner des modifications de la dose délivrée aux poumons (voir rubrique 4.4).

Après l'introduction d'une chambre d'inhalation ou un changement de chambre d'inhalation, il faut toujours retirer la dose jusqu'à atteindre la plus faible dose efficace.

Groupes de patients particuliers

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

Instructions d'utilisation

Les patients doivent utiliser la chambre d'inhalation **AeroChamber Plus**[®], car le passage à une chambre d'inhalation d'un autre type peut entraîner des modifications de la dose délivrée aux poumons. Durant l'inhalation, le patient doit de préférence être en position assise ou debout. L'inhalateur a été conçu pour un usage en position verticale.

Tester l'inhalateur:

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, les patients doivent vérifier s'il fonctionne. Les patients doivent retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression légère de chaque côté, tenir l'inhalateur entre les doigts et le pouce (le pouce se trouvant à la base) en dessous de l'embout buccal. Pour s'assurer que l'inhalateur fonctionne, le patient doit bien l'agiter, diriger l'embout buccal loin de lui, puis appuyez fermement sur la cartouche afin de libérer une bouffée dans l'air. Ces étapes doivent être répétées une seconde fois en secouant l'inhalateur avant de libérer une seconde bouffée dans l'air. Au total, deux bouffées doivent être libérées dans l'air avant d'utiliser l'inhalateur.

Si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, ou que l'inhalateur devient très froid (en dessous de 0°C), le patient doit retirer le capuchon de l'embout buccal, bien agiter l'inhalateur et libérer deux bouffées dans l'air.

Utilisation de l'inhalateur

1. Les patients doivent retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression légère de chaque côté.
2. Les patients doivent vérifier l'intérieur et l'extérieur de l'inhalateur, y compris de l'embout buccal, pour vérifier l'absence de corps étrangers.
3. Les patients doivent bien agiter l'inhalateur afin d'éliminer des corps étrangers éventuels et de mélanger le contenu de l'inhalateur de façon homogène.
4. Les patients doivent tenir l'inhalateur bien droit entre les doigts et le pouce avec leur pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Les patients doivent expirer autant que possible, puis placer l'embout buccal dans leur bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Il faut signaler aux patients qu'ils ne doivent pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche, les patients doivent appuyer fermement vers le bas sur le haut de l'inhalateur pour libérer salmétérol/fluticasone, tout en continuant à inspirer régulièrement et profondément.

7. Pendant qu'ils retiennent leur respiration, les patients retireront l'inhalateur de leur bouche et leur doigt du dessus de l'inhalateur. Les patients retiendront leur respiration autant que cela leur est possible.
8. Pour prendre une seconde inhalation, les patients doivent garder l'inhalateur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. Les patients doivent replacer le capuchon sur l'embout buccal immédiatement en appuyant fermement sur le capuchon et le plaçant dans la position correcte jusqu'au déclic. Cette opération ne nécessite pas de force excessive, le capuchon doit s'emboîter dans sa position.

IMPORTANT

Les patients ne doivent pas réaliser les étapes 5, 6 et 7 dans la précipitation. Il est important que les patients commencent à respirer le plus lentement possible juste avant l'utilisation de leur inhalateur. Les premières fois, les patients doivent s'entraîner devant un miroir. S'ils voient du "brouillard" provenant du haut de leur inhalateur ou des coins de leur bouche, ils doivent recommencer à l'étape 3.

Les patients doivent se rincer la bouche à l'eau et ensuite recracher l'eau, et/ou se brosser les dents après chaque prise du médicament, afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée et de raucité de la voix.

Nettoyage (également détaillé dans la notice d'information du patient)

Il convient de nettoyer votre inhalateur au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne séparez pas la cartouche de l'applicateur en plastique.
3. Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et l'applicateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir sec.
4. Replacer le capuchon de l'embout buccal correctement dans le bon sens. Cette opération ne nécessite pas de force excessive, le capuchon doit s'emboîter dans sa position.

NE LAVEZ PAS OU NE PLONGEZ PAS LES PIÈCES DE L'INHALATEUR DANS L'EAU.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Salmétérol/fluticasone ne peut pas être utilisé dans le traitement des symptômes aigus d'asthme qui nécessitent un traitement par un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Les patients seront informés qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur afin de pouvoir l'utiliser pour soulager une crise aiguë d'asthme.

Les patients ne peuvent pas débiter un traitement par salmétérol/fluticasone au cours d'une exacerbation, ni au cours d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme.

Des effets indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire au cours d'un traitement par salmétérol/fluticasone. On demandera aux patients de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin si les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés ou s'ils s'aggravent après l'instauration du traitement par salmétérol/fluticasone.

Une augmentation de la consommation de médicaments de secours (bronchodilatateurs de courte durée) ou une diminution de la réponse au médicament de secours est le signe d'une détérioration du contrôle de l'asthme et les patients devront être réévalués par un médecin.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital et le patient nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes d'asthme sont sous contrôle, on peut envisager de réduire progressivement la dose de salmétérol/fluticasone. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la réduction du traitement. La plus faible dose efficace doit être utilisée (voir rubrique 4.2). Le traitement ne devra pas être interrompu brusquement en raison du risque d'exacerbation. Le traitement devra être progressivement réduit sous la supervision d'un médecin.

Comme tous les autres médicaments contenant des corticostéroïdes à être administrés par voie inhalée, salmétérol/propionate de fluticasone doit être administré avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infections fongiques, virales ou autres des voies respiratoires. Un traitement approprié doit être instauré rapidement, si nécessaire.

Dans de rares cas, salmétérol/propionate de fluticasone peut occasionner des arythmies cardiaques, p. ex. de la tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles et de la fibrillation auriculaire, ainsi qu'une légère diminution transitoire du taux sérique de potassium à des doses thérapeutiques élevées. Flutisacombi doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients souffrant de diabète sucré, de thyrotoxicose, d'hypokaliémie non corrigée, ou chez les patients prédisposés à présenter des taux de potassium sérique faibles.

Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.8) et ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients ayant des antécédents de diabète sucré.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate de la respiration sifflante et de l'essoufflement à la suite de l'administration. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur à action rapide et doit être traité sans délai. Le traitement par Salmétérol/fluticasone doit immédiatement être arrêté, le patient examiné et une thérapie alternative instaurée, si nécessaire.

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements par β_2 -agoniste tels que tremblements, palpitations et céphalées ont été rapportés, mais tendent à être passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

Des effets systémiques peuvent survenir avec tout corticostéroïde inhalé, en particulier à des doses élevées prescrites pendant de longues périodes. La survenue de ces effets reste moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques probables incluent le syndrome de Cushing, un tableau cushingôïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux, y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir la sous-rubrique *Population pédiatrique* ci-dessous pour les informations sur les effets systémiques des corticostéroïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). **Il est dès lors important que le patient soit suivi régulièrement et que la dose de corticostéroïdes inhalés soit réduite à la dose minimale permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.**

Le traitement prolongé des patients avec des doses élevées de corticostéroïdes inhalés peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne et une crise surrénale aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et de crise surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1 000 microgrammes. Les situations susceptibles de déclencher une crise surrénale aiguë comprennent un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Les symptômes qui surviennent sont généralement vagues et peuvent comprendre l'anorexie, une douleur abdominale, une perte de poids, de la fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, une diminution de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il convient d'envisager un traitement supplémentaire par des corticostéroïdes systémiques pendant les périodes de stress ou en cas de chirurgie électorale.

L'absorption systémique de salmétérol et de propionate de fluticasone s'effectue essentiellement par les poumons. Comme l'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à un inhalateur-doseur peut augmenter la dose de médicament délivrée aux poumons, il convient de noter que ceci peut éventuellement entraîner une augmentation du risque d'effets secondaires systémiques.

Les avantages d'un traitement par le propionate de fluticasone inhalé devraient réduire au maximum le besoin de stéroïdes oraux, mais les patients qui ont été transférés des stéroïdes oraux à des stéroïdes inhalés peuvent toujours encourir le risque d'une insuffisance surrénale pendant une longue période. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec une prudence particulière et la fonction cortico-surrénalienne doit être régulièrement contrôlée. Les patients ayant déjà eu besoin de fortes doses de corticostéroïdes en urgence peuvent également encourir un risque. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénales doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et les situations électives susceptibles de déclencher du stress, et un traitement approprié par corticostéroïdes doit être considéré. La mesure dans laquelle la glande surrénale est altérée peut nécessiter l'avis d'un spécialiste avant de procéder à une intervention chirurgicale élective.

Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice potentiel pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter l'utilisation concomitante. Le risque d'effets systémiques augmente aussi en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

Une étude d'une durée de 3 ans menée sur des patients souffrant de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et recevant du salmétérol et du propionate de fluticasone en association fixe, administrée via la poudre d'inhalation de Salmeterol/Fluticasone (Diskus/Accuhaler), a montré une augmentation du nombre de cas rapportés d'infection des voies respiratoires inférieures (notamment de pneumonies et de bronchites) par rapport au placebo (voir la rubrique 4.8). Dans une étude concernant la BPCO d'une durée de 3 ans, les patients âgés, les patients ayant un indice de masse corporelle plus bas ($< 25 \text{ kg/m}^2$) et les patients très sévèrement atteints ($\text{VEMS}_1 < 30 \%$ des valeurs prédites) étaient le plus à risque de pneumonie et ce, indépendamment du traitement. Les médecins doivent rester vigilants quant au développement possible d'une pneumonie et d'autres infections des voies respiratoires inférieures chez les patients atteints de BPCO étant donné que les signes cliniques de ces infections se superposent souvent avec ceux d'une exacerbation. Lorsqu'un patient atteint de BPCO sévère a présenté une pneumonie, le traitement par salmétérol/fluticasone doit être réévalué. La sécurité et l'efficacité de salmétérol/fluticasone n'ont pas été établies chez les patients atteints de BPCO. Dès lors, l'utilisation de salmétérol/fluticasone n'est pas indiquée dans le traitement des patients atteints de BPCO.

Les données issues d'une étude clinique importante (le Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) ont suggéré que des patients afro-américains avaient un risque accru d'événements sévères ou de décès liés à la respiration lorsqu'ils utilisaient du salmétérol, par rapport au placebo (voir rubrique 5.1). On ne sait pas si ceci était dû à des facteurs pharmacogénétiques ou à d'autres facteurs. Par conséquent, on demandera aux patients d'origine africaine noire ou afro-caribbe de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin si les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés ou s'ils s'aggravent pendant le traitement par salmétérol/fluticasone.

L'utilisation concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition au salmétérol. Cela peut conduire à une augmentation de l'incidence des effets systémiques (p. ex. prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par salmétérol (voir rubrique 4.5).

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), décrits

avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Population pédiatrique

Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans prenant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement $\geq 1\ 000$ microgrammes par jour) peuvent être particulièrement à risque d'effets systémiques. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier à des doses élevées prescrites pendant de longues périodes. Les effets systémiques possibles incluent le syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, l'inhibition de la fonction surrénalienne, la crise surrénale aiguë, le retard de croissance chez les enfants et les adolescents et plus rarement divers effets psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, une dépression ou une agressivité. Il sera envisagé d'adresser l'enfant ou l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie.

Il est recommandé de régulièrement contrôler la taille des enfants qui reçoivent un traitement de longue durée avec des corticostéroïdes inhalés. La dose de corticostéroïde inhalé doit être réduite à la dose minimale permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.

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

Les β -bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les β -bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme, sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter d'un traitement par β_2 -agoniste. Une prudence particulière est conseillée dans les formes sévères et aiguës d'asthme, car cet effet pourrait être aggravé par un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques.

L'utilisation concomitante d'autres β -adrénergiques peut avoir un effet potentiellement additif.

Propionate de fluticasone

Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un métabolisme de premier passage important et d'une forte clairance systémique médiée par le cytochrome P450 3A4 dans l'intestin et le foie. Par conséquent, des interactions médicamenteuses cliniquement significatives médiées par le propionate de fluticasone sont improbables.

Dans une étude d'interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale, 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 de concentrations en cortisol plasmatique. Il n'y a pas d'informations concernant cette interaction pour le propionate de fluticasone inhalé, mais des augmentations significatives des taux plasmatiques de propionate de fluticasone sont attendues. Des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient d'éviter l'association, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Salmétérol

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 sujets sains pendant 7 jours

a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique du salmétérol (C_{\max} multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 15). Ceci peut entraîner une augmentation de l'incidence d'autres effets systémiques d'un traitement par salmétérol (p. ex. un allongement de l'intervalle QTc et des palpitations) par rapport à un traitement par salmétérol ou kétoconazole seul (voir rubrique 4.4).

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a augmenté ni la demi-vie d'élimination du salmétérol ni l'accumulation de salmétérol après administrations répétées.

L'administration concomitante de kétoconazole doit être évitée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par salmétérol. Il existe probablement un risque similaire d'interaction avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. l'itraconazole, la télichromycine, le ritonavir).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 sujets sains pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, mais non statistiquement significative, de l'exposition plasmatique du salmétérol (C_{\max} multipliée par 1,4 et ASC multipliée par 1,2). Une administration concomitante avec de l'érythromycine n'a pas été associée à des effets indésirables sévères.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

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

Grossesse

Un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1 000 grossesses) ne met en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né induit par l'association de salmétérol et de propionate de fluticasone. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration de β_2 -agonistes et de glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3).

L'administration de salmétérol/fluticasone à des femmes enceintes ne devra être envisagée que si le bénéfice prévu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

Il conviendra de toujours utiliser la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle satisfaisant de l'asthme dans le traitement des femmes enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si le salmétérol et le propionate de fluticasone/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

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

Un risque ne peut être exclu pour les nouveau-nés/bébés nourris au sein. Il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et les avantages du traitement pour la femme.

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

Salmétérol/fluticasone n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Comme Flutisacombo contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, on peut s'attendre à rencontrer le type et la sévérité des effets indésirables associés à chaque composé. Aucun effet indésirable supplémentaire n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux substances actives. Les effets indésirables liés à l'association de salmétérol/propionate de fluticasone sont donnés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences ont été issues des données des essais cliniques. L'incidence dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Candidose buccale et pharyngée Pneumonie Bronchite Candidose œsophagienne	Fréquent Fréquent ^{1,3} Fréquent ^{1,3} Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité avec les manifestations suivantes: Réactions cutanées d'hypersensibilité Angioedème (principalement œdème facial et oropharyngé) Symptômes respiratoires (dyspnée) Symptômes respiratoires (bronchospasme) Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	Peu fréquent Rare Peu fréquent Rare Rare
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse	Rare ⁴
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie	Fréquent ³ Peu fréquent ⁴
Affections psychiatriques	Anxiété Troubles du sommeil Modifications du comportement, incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants) Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées Tremblements	Très fréquent ¹ Peu fréquent
Affections oculaires	Cataracte Glaucome Vision floue	Peu fréquent Rare ⁴ Fréquence indéterminée ⁴
Affections cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinopharyngite Irritation de la gorge Raucité de la voix/dysphonie Sinusite	Très fréquent ^{2,3} Fréquent Fréquent Fréquent ^{1,3}

	Bronchospasme paradoxal	Rare ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusions	Fréquent ^{1,3}
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires Fractures traumatiques Arthralgie Myalgie	Fréquent Fréquent ^{1,3} Fréquent Fréquent

1. Rapportés fréquemment dans les groupes placebo
2. Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo
3. Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude BPCO
4. Voir rubrique 4.4

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements par β_2 -agoniste tels que tremblements, palpitations et céphalées ont été rapportés, mais tendent à être passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une augmentation immédiate de la respiration sifflante et de l'essoufflement à la suite de l'administration. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur à action rapide et doit être traité sans délai. Le traitement par salmétérol/fluticasone doit immédiatement être arrêté, le patient examiné et une thérapie alternative instaurée, si nécessaire.

En raison de la présence de propionate de fluticasone, une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée peuvent survenir chez certains patients. La raucité de la voix et la candidose peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage des dents après utilisation du produit. La candidose symptomatique peut être traitée par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Flutisacombo.

Population pédiatrique

Les effets systémiques possibles incluent le syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne et un ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.4). Les enfants peuvent également être sujets à de l'anxiété, des troubles du sommeil et des modifications comportementales, y compris de l'hyperactivité et de l'irritabilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec salmétérol/fluticasone. Néanmoins, les données de surdosage pour chacun des substances actives sont décrites ci-dessous:

Les signes et symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des étourdissements, des augmentations de la pression artérielle systolique, des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Si le traitement par salmétérol/fluticasone doit être interrompu en raison d'un surdosage par le β agoniste, un traitement de remplacement par un stéroïde approprié doit être pris en considération. De plus, une hypokaliémie peut apparaître et il y a donc lieu de surveiller la kaliémie. Un apport en potassium devra être envisagé.

Surdosage aigu: L'inhalation aiguë de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours, comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique.

Surdosage chronique en propionate de fluticasone inhalé: La réserve surrénalienne doit être surveillée et un traitement par corticostéroïde systémique peut être nécessaire. Après stabilisation, le traitement doit être poursuivi avec un corticostéroïde inhalé à la dose recommandée. Se référer à la rubrique 4.4: risque d'inhibition surrénalienne.

En cas de surdosage aigu ou chronique en propionate de fluticasone, le traitement par salmétérol/fluticasone doit être poursuivi à une posologie appropriée pour un contrôle des symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:	Adrénériques en association avec des corticostéroïdes ou d'autres médicaments à l'exclusion des anticholinergiques.
Code ATC:	R03AK06

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Flutisacombo contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possèdent des mécanismes d'action différents.

Les mécanismes d'action respectifs de ces deux substances actives sont présentés ci-dessous.

Salmétérol

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs β_2 -adrénériques possédant une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste au moins 12 heures et qui dure plus longtemps que celle observée avec les doses recommandées des β_2 -agonistes conventionnels de courte durée d'action.

Propionate de fluticasone

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses recommandées exerce une activité glucocorticoïde anti-inflammatoire conduisant à une réduction des symptômes et des exacerbations d'asthme ainsi qu'une diminution des effets indésirables comparativement à l'administration de corticostéroïdes par voie générale.

Efficacité et sécurité cliniques

Etudes cliniques sur l'asthme conduites avec la suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone

Une étude de douze mois (Gaining Optimal Asthma control, GOAL) réalisée chez 3 416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant a comparé la sécurité et l'efficacité de la suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone 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 que le

nombre de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme suite à un traitement par la suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone était supérieur à celui des patients traités par corticostéroïdes inhalés (CSI) seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticostéroïdes.

*Un Bon Contrôle de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par la suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone que par un CSI seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets atteignent leur première semaine individuelle de Bon Contrôle a été de 16 jours pour la suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone, par rapport à 37 jours pour le groupe des CSI. Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticostéroïdes, le temps pour atteindre une semaine de Bon Contrôle était de 16 jours après un traitement par la suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone, par rapport à 23 jours après un traitement par CSI.

Les résultats globaux de l'étude ont démontré ce qui suit:

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	Salmétérol/FP		FP	
	BC	CT	BC	CT
Aucun CSI (SABA seul)	78 %	50 %	70 %	40 %
CSI à faible dose (\leq 500 microgrammes de BDP ou équivalent par jour)	75 %	44 %	60 %	28 %
CSI à dose moyenne ($>$ 500 à 1 000 microgrammes de BDP ou équivalent par jour)	62 %	29 %	47 %	16 %
Résultats globaux à travers les 3 niveaux de traitement	71 %	41 %	59 %	28 %

*Bon contrôle de l'asthme; maximum 2 jours avec un score de symptômes supérieur à 1 (le score de symptômes 1 est défini comme « la présence de symptômes pendant une courte période sur la journée »), utilisation de SABA pendant maximum 2 jours et au maximum à 4 occasions par semaine, résultat supérieur ou égal à 80% de la valeur prédictive du débit expiratoire de pointe le matin, pas de réveils nocturnes, pas d'exacerbations et pas d'effets indésirables nécessitant une modification du traitement.

**Contrôle total de l'asthme; pas de symptômes, pas d'utilisation de SABA, résultat supérieur ou égal à 80 % de la valeur prédictive du débit expiratoire de pointe le matin, pas de réveils nocturnes, pas d'exacerbations et pas d'effets indésirables nécessitant une modification du traitement.

Les résultats de cette étude suggèrent que l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/100 microgrammes, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré pour lesquels un contrôle rapide de l'asthme est nécessaire (voir rubrique 4.2)

Une étude en double aveugle, randomisée, à groupes parallèles, sur 318 patients souffrant d'asthme persistant âgés de \geq 18 ans, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration deux fois par jour de deux inhalations de suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone (dose double), pendant deux semaines. L'étude a montré que le doublement des inhalations de chaque dosage de suspension pour inhalation en flacon pressuré de salmétérol et de fluticasone pendant 14 jours maximum s'accompagne d'une légère augmentation des effets indésirables liés aux β -agonistes (tremblements; 1 patient [1 %] vs 0, palpitations; 6 patients [3 %] vs 1 [$<$ 1 %], crampes musculaires; 6 patients [3 %] vs 1 [$<$ 1%]) et une incidence similaire d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes à inhaler (p. ex. candidose buccale : 6 patients [6 %] vs 16 [8 %], raucité de la voix: 2 patients [2 %] vs 4 [2 %]) par comparaison à une inhalation, deux fois par jour. Le médecin qui envisage de doubler la dose de suspension pour inhalation en flacon pressurisé de salmétérol et de fluticasone chez un adulte

nécessitant une corticothérapie complémentaire par voie inhalée à court terme (14 jours maximum) doit tenir compte de la légère augmentation des effets indésirables liés aux β -agonistes.

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

L'étude SMART était une étude américaine multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec des groupes parallèles d'une durée de 28 semaines, qui a randomisé 13 176 patients vers le salmétérol (50 μ g deux fois par jour) et 13 179 patients vers le placebo en plus du traitement d'asthme habituel du patient. Les patients étaient impliqués s'ils avaient l'âge de 12 ans ou plus, s'ils étaient atteints d'asthme et s'ils utilisaient des médicaments contre l'asthme (mais pas de LABA). L'utilisation initiale d'un ICS à l'entrée de l'étude a été enregistrée, mais n'était pas requise dans l'étude. Le critère d'évaluation principal dans l'étude SMART était le nombre combiné de décès pour cause respiratoire et d'événements respiratoires engageant le pronostic vital.

Principales constatations de l'étude SMART: critère d'évaluation principal

Groupe de patients	Nombre d'événements de critère d'évaluation principal/nombre de patients		Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
Tous les patients	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Patients utilisant des stéroïdes inhalés	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Patients n'utilisant pas de stéroïdes inhalés	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Patients afro-américains	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)

(Le risque en gras est statistiquement significatif au niveau de 95 %.)

Principales constatations de l'étude SMART en cas d'utilisation de stéroïdes inhalés à l'inclusion: critères secondaires

	Nombre d'événements de critère secondaire/nombre de patients		Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
Décès liés à la respiration			
Patients utilisant des stéroïdes inhalés	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Patients n'utilisant pas de stéroïdes inhalés	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Combinaison de décès liés à l'asthme ou d'une expérience mettant la vie en danger			
Patients utilisant des stéroïdes inhalés	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Patients n'utilisant pas de stéroïdes inhalés	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Décès liés à l'asthme			
Patients utilisant des stéroïdes inhalés	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Patients n'utilisant pas de stéroïdes inhalés	9/7 049	0/7 041	*

(* = n'a pas pu être calculé en raison de l'absence d'événements dans le groupe placebo. Le risque en gras est statistiquement significatif au niveau de 95 %. Les critères d'évaluation secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la signification statistique sur l'ensemble de la population.) Les critères d'évaluation secondaires de l'ensemble des causes de décès ou des expériences mettant la vie en danger, de tous les décès ou de toutes les hospitalisations n'ont pas atteint la signification statistique dans l'ensemble de la population.

Population pédiatrique

Dans l'étude SAM101667 menée chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans souffrant d'asthme symptomatique, l'association salmétérol/propionate de fluticasone s'est révélée aussi efficace qu'une double dose de propionate de fluticasone sur le contrôle des symptômes et la fonction pulmonaire. Cette étude n'a pas été conçue de manière à évaluer l'effet sur les exacerbations.

Dans une étude de 12 semaines dans laquelle des enfants âgés de 4 à 11 ans [n=428] étaient randomisés, un traitement par la poudre d'inhalation de salmétérol/propionate de fluticasone (Diskus) (50/100 microgrammes, une inhalation deux fois par jour) a été comparé à un traitement par salmétérol/propionate de fluticasone en aérosol-doseur (25/50 microgrammes, deux inhalations deux fois par jour). La moyenne ajustée du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory Flow) mesurée le matin à l'inclusion par rapport à sa valeur après 12 semaines de traitement était de 37,7 l/min pour le bras de la « poudre d'inhalation (Diskus) » et de 38,6 l/min pour le bras aérosol-doseur. Dans les deux groupes de traitement, des améliorations ont également été observées sur les symptômes et l'utilisation du traitement de secours aussi bien nocturne que diurne.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lorsque le salmétérol et le propionate de fluticasone étaient administrés en concomitance par voie inhalée, les paramètres pharmacocinétiques de chaque constituant étaient similaires à ceux observés lorsque les médicaments étaient administrés séparément. Chaque constituant peut donc être considéré séparément en ce qui concerne la pharmacocinétique.

Salmétérol

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol suite aux difficultés techniques rencontrées dans le dosage du produit dans le plasma suite aux concentrations plasmatiques très faibles observées aux doses thérapeutiques (environ 200 picogrammes/ml ou moins) après administration par voie inhalée.

Propionate de fluticasone

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

L'absorption systémique est essentiellement pulmonaire et est rapide dans un premier temps, puis se poursuit plus lentement. Le reste de la dose inhalée 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. La voie principale est la transformation en un métabolite acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également trouvés dans les fèces.

La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Une quantité inférieure à 5 % de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

Population pédiatrique

L'effet de 21 jours de traitement par salmétérol/fluticasone en aérosol-doseur 25/50 mcg (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par la poudre d'inhalation de salmétérol/fluticasone (Diskus) 50/100 mcg (1 inhalation deux fois par jour) a été évalué chez 31 enfants âgés de 4 à 11 ans souffrant d'asthme léger. L'exposition systémique au propionate de fluticasone était

similaire entre l'association salmétérol/fluticasone en aérosol-doseur avec chambre d'inhalation (107 pg.h/ml [95 % IC: 45,7; 252,2]) et la poudre d'inhalation de salmétérol/fluticasone (Diskus) (138 pg.h/ml [95 % IC: 69,3; 273,2]), mais était inférieure pour l'association salmétérol/fluticasone en aérosol-doseur (24 pg.h/ml [95 % IC: 9,6; 60,2]). L'exposition systémique au salmétérol était similaire entre l'inhalateur de l'association salmétérol/fluticasone en aérosol-doseur, l'association salmétérol/fluticasone en aérosol-doseur avec chambre d'inhalation et la poudre d'inhalation de salmétérol/fluticasone (Diskus) (126 pg.h/ml [IC 95%: 70; 225], 103 pg.h/ml [IC 95 %: 54; 200] et 110 pg.h/ml [IC 95 %: 55; 219], respectivement).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les seules préoccupations de sécurité pour l'utilisation humaine, issues des études effectuées chez l'animal portant sur le salmétérol et le propionate de fluticasone administrés séparément, étaient des effets associés à des actions pharmacologiques exagérées.

Au cours d'études de reproduction effectuées chez l'animal, il a été démontré que les glucocorticostéroïdes induisent des malformations (telles que fente palatine et malformations squelettiques). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas être pertinents chez l'homme aux doses recommandées. Les études effectuées chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale seulement après exposition à de fortes doses. Après administration concomitante des deux substances actives, il a été observé chez des rats recevant des doses de glucocorticostéroïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital. Ni le xinafoate de salmétérol ni le propionate de fluticasone n'ont montré de risque de toxicité génétique.

Il a été démontré que le propulseur sans CFC, le norflurane, n'a pas d'effet toxique chez un large éventail d'espèces animales exposées quotidiennement pendant deux ans à des concentrations de vapeur très élevées, bien supérieures à celles susceptibles d'être expérimentées par les patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gaz propulseur: norflurane (HFA 134a).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas l'exposer à des températures supérieures à 50°C et la protéger des rayons directs du soleil. Ne pas percer, ni brûler la cartouche, même si elle est vide.

Comme avec la plupart des médicaments à inhaler en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament peut être réduit lorsque la cartouche est froide.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension se trouve dans une cartouche pressurisée, en alliage d'aluminium, et scellée par une valve doseuse. Les cartouches sont insérées dans un applicateur en plastique contenant un embout buccal atomisant et muni d'un opercule anti-poussière. Une cartouche pressurisée délivre 120 doses.

Les dispositifs sont disponibles dans des boîtes cartonnées contenant:

1 x 120 pulvérisations.

3 x 120 pulvérisations.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flutisacombo 25 mcg/50 mcg par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé:
BE536693

Flutisacombo 25 mcg/125 mcg par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé:
BE536702

Flutisacombo 25 mcg/250 mcg par dose mesurée, suspension pour inhalation en flacon pressurisé:
BE536711

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

Date de première autorisation: 03/12/2018

Date de dernière autorisation : 24/08/2023

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2025

Date de mise à jour du texte: 08/2020