

Références	
NL	CIS
	6 937 653 5

Décision

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

**PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/
25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-9, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

SANDOZ

le 28 janvier 2016 ;

Vu l'engagement de conformité de traduction des annexes de l'Autorisation de Mise sur le Marché présenté par :

SANDOZ

le 28 décembre 2018 ;

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au médicament :

**PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/
25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

de

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5121-25 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5124-52 du même code.

Article 3

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.

Article 4

La substance active propionate de fluticasone (procédé III) entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1^{er} est fabriquée par :

Cette source fait l'objet d'un "Certificat de Conformité à la Pharmacopée européenne" :

Et

La substance active xinafoate de salmétérol entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1^{er} est fabriquée par :

Cette source fait l'objet d'un "Certificat de Conformité à la Pharmacopée européenne" :

Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1^{er} doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 6

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5121-45 du code de la santé publique.

Article 7

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale.

Article 8

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1^{er} doit être communiquée sans délai à l'Ansm par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit en outre respecter les obligations qui lui incombent en application de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique.

Article 9

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'Ansm avec la mention des numéros suivants:

Code Identifiant de Spécialité :

CIS : 6 937 653 5

Code identifiant de Présentation :

- 34009 301 720 4 9 : 1 flacon pressurisés (Aluminium) de 120 doses, avec valve doseuse et compteur de doses.

Fait, le 6 février 2019

La chef du pôle d'instruction
et notification des dossiers

Direction de la maîtrise des flux et des référentiels
Mouna MOUDON

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/
25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propionate de fluticasone 125 microgrammes
Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) 25 microgrammes
Pour une dose.

Soit :

Propionate de fluticasone 110 microgrammes
Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) 21 microgrammes
Pour une dose délivrée à la sortie de l'embout buccal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Le flacon contient une suspension blanche homogène.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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.

L'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'est pas recommandée chez les enfants.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie inhalée uniquement.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ est bien adapté à l'état clinique du patient et 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 de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ (125 microgrammes/25 microgrammes) en deux prises par jour, il pourra être envisagé de modifier le traitement par un dosage plus faible de propionate de fluticasone/salmétérol (50 microgrammes/25 microgrammes).

Pour les patients nécessitant un traitement par bêta-2 mimétique de longue durée d'action, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ pourra être prescrit en une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de la maintenir, pour le contrôle des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, la dose sera administrée le soir ; si elle est diurne, la dose sera administrée le matin.

Le dosage de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas à la nécessité d'ajustement de la posologie en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie :

Adultes :

- Deux inhalations de 125 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour,
ou
- Deux inhalations de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

Une courte période d'essai peut être envisagée en traitement d'initiation chez des adultes ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul.

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 ou 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. PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. La dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ a été étudié uniquement avec les chambres d'inhalation Volumatic® ou AeroChamber Plus®, donc ces dispositifs peuvent être utilisés (en fonction des directives nationales). Des données pharmacocinétiques à dose unique ont démontré que l'exposition systémique au salmétérol et au propionate de fluticasone peut être modifiée par l'utilisation de différentes chambres d'inhalation (voir rubrique 4.4).

Les patients devront être informés des modalités d'utilisation et d'entretien de leur dispositif d'inhalation et de leur chambre d'inhalation. Il conviendra également de vérifier que le patient utilise convenablement la chambre d'inhalation afin que le produit soit délivré de façon optimale jusqu'au poumon. **Les patients doivent continuer à utiliser le même type de chambre d'inhalation, le passage d'une chambre d'inhalation à une autre pouvant faire varier la dose de produit inhalé (voir rubrique 4.4).**

Lors de l'introduction ou du changement de chambre d'inhalation, il convient de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Population pédiatrique :

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les enfants.

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 PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Instructions pour l'utilisation :

Il convient d'informer le patient sur les modalités de fonctionnement de l'inhalateur doseur (voir la notice).

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

Vérification du fonctionnement du dispositif :

Avant la première utilisation, les patients doivent retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, tenir le dispositif entre les doigts en positionnant le pouce à la base du dispositif sous l'embout buccal et libérer 4 bouffées dans l'air pour s'assurer qu'il fonctionne. Bien agiter le dispositif juste avant de l'activer pour libérer chaque bouffée. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, retirer le capuchon de l'embout buccal ; le patient doit bien agiter l'inhalateur et libérer deux bouffées de produit dans l'air.

Utilisation de l'inhalateur :

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

IMPORTANT

Les étapes 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que le patient débute une respiration aussi lente que possible avant de déclencher son dispositif. Le patient devra s'entraîner les premières fois devant un miroir. S'il voit un peu de « fumée » sortir du haut de l'inhalateur doseur ou à la commissure des lèvres, il doit alors recommencer à partir de l'étape 3.

Les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau et la recracher, et/ou se brosser les dents après chaque dose de produit, afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée et d'enrouement.

Les patients doivent penser au remplacement de l'inhalateur doseur lorsque l'indicateur de doses affiche le nombre 40 et que l'indicateur change de couleur du vert au rouge. Le patient ne doit pas continuer à utiliser l'inhalateur quand l'indicateur affiche 0 car les bouffées qui sont encore présentes dans le dispositif pourraient ne pas être suffisantes pour une dose complète.

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

Nettoyage (également détaillé dans la notice) :

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

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

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

4.3. Contre-indications

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

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de l'asthme ; dans ce cas un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée doit être utilisé. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition son inhalateur destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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 PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation des médicaments pour traiter les crises (bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée), ou la diminution de la réponse aux médicaments pour traiter les crises indiquent une détérioration du contrôle de l'asthme et les patients doivent consulter un médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessiter une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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 PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ ne devra pas être interrompu brusquement en raison du risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical.

Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et des infections fongiques, virales ou autres des voies respiratoires. Un traitement approprié doit être rapidement mis en place si besoin.

Rarement, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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, un bronchospasme paradoxal peut se produire avec une augmentation immédiate de la respiration sifflante et de l'essoufflement après administration. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur à action rapide et doit être traité immédiatement. PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être interrompu immédiatement, si besoin, l'état du patient peut être évalué et une thérapie alternative pourra être mise en place.

Les effets indésirables pharmacologiques du traitement par un agoniste β_2 , tels que des tremblements, des palpitations et des maux de tête ont été signalés mais ces effets avaient tendance à être transitoires et à diminuer lors d'une thérapie régulière.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et plus rarement, des troubles psychologique ou comportementaux tels qu'une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, une dépression ou de l'agressivité (en particulier chez les enfants). **Il est donc important que le patient soit suivi régulièrement et la posologie minimale efficace de corticoïde inhalée, pour laquelle le contrôle de l'asthme est maintenu, devra toujours être recherchée.**

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne en favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et moins de 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.

Troubles visuels

Des troubles visuels ont été rapportés lors de l'utilisation de corticoïdes par voie systémique et topique. Si le patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, le patient devra consulter un ophtalmologue afin de rechercher les éventuelles causes, pouvant inclure une cataracte, un glaucome ou des maladies rares telles que les chorioretinopathies séreuses centrales (CSRC) qui ont été rapportées après l'utilisation de corticoïdes par voie systémique et topique.

Le propionate de fluticasone et le salmétérol sont essentiellement absorbés par voie pulmonaire. L'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à l'inhalateur-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 (chambres d'inhalation lavées dans une solution détergente et égouttées et séchées avant utilisation) ont mis en évidence une exposition systémique de salmétérol et propionate de fluticasone deux fois plus importante lorsque PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ est administré à l'aide de la chambre d'inhalation Volumatic® par rapport à la chambre d'inhalation AeroChamberPlus®.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux, 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. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec un soin particulier et leur fonction adénocorticale doit être régulièrement surveillée. 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, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie ; dans ce cas le patient devra être surveillé pour les effets indésirables systémiques des corticoïdes. 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, y compris les produits contenant du cobicistat (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 chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) traités par salmétérol et propionate de fluticasone en association fixe, par rapport à ceux recevant du placebo (voir rubrique 4.8). Dans cette étude, le risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, était le plus élevé chez les patients âgés, les patients ayant un faible index de masse corporelle ($< 25 \text{ kg/m}^2$) et ceux ayant une maladie très sévère (VEMS $< 30 \%$ de la valeur théorique). Il convient de rester vigilant sur la survenue possible d'une pneumonie ou d'autres infections respiratoires basses chez les patients atteints de BPCO car les manifestations cliniques d'une infection se confondent souvent avec une simple exacerbation. La survenue d'une pneumonie chez un sujet atteint de BPCO à un stade sévère doit conduire à réévaluer le traitement par salmétérol/fluticasone. La sécurité et l'efficacité de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'ont pas été démontrées chez les patients atteints de BPCO et PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'est donc pas indiqué dans le traitement des patients atteints de BPCO.

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

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

Les bêta-bloquants adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les bêta-bloquants sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter d'une thérapie bêta-2 agoniste. Une précaution particulière est recommandée dans l'asthme aigu sévère car cet effet peut être potentialisé par un traitement concomitant avec des dérivés de xanthine, des stéroïdes et des diurétiques.

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 pré-systémique 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. 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 tels que l'itraconazole et les produits contenant du cobicistat et d'inhibiteur modéré du cytochrome P450 3A4 tel que l'érythromycine. L'association doit être évitée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques de la corticothérapie, dans ce cas les patients doivent être contrôlés pour les effets indésirables systémiques de la corticothérapie.

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_{max}) 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 demi-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 télichromycine, 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_{max} 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une quantité modérée de données obtenues chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 cas de grossesses dont l'issue est connue) ne rapporte pas de toxicité malformative ou fœto-néonale du salmétérol et du propionate de fluticasone. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des bêta-2-mimétiques et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

Chez la femme enceinte, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme.

Allaitement

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

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

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

Fertilité

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

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

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Comme PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, le type et la gravité des effets indésirables associés à chacun des composés peuvent être attendus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu suite à l'administration conjointe des deux principes actifs.

Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et indéterminée (ne peuvent être estimées à partir des données disponibles). Les fréquences proviennent des données des études cliniques. L'incidence du placebo n'a pas été prise en compte.

Classes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent ^{1,3}
	Bronchite	Fréquent ^{1,3}
	Candidose oropharyngée	Rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de :	
	Réactions cutanées d'hypersensibilité	Peu fréquent
	Angioœdème (principalement œdème facial et oropharyngé)	Rare
	Symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
	Symptômes respiratoires (bronchospasme)	Rare
	Réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique	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	Rare ⁴
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Fréquent ³
	Hyperglycémie	Peu fréquent ⁴
Troubles psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Modifications du comportement incluant hyperactivité et irritabilité (notamment chez les enfants)	Rare
	Dépression, agressivité (notamment chez les enfants)	Indéterminée
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Très fréquent ¹
	Tremblements	Peu Fréquent

Classes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Troubles oculaires	Cataracte	Peu Fréquent
	Glaucome	Rare ⁴
	Vision trouble (voir également rubrique 4.4)	Indéterminée
Troubles cardiaques	Palpitations	Peu Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Rare
	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhino-pharyngite	Très fréquent ^{2, 3}
	Gêne pharyngée	Fréquent
	Raucité de la voix/dysphonie	Fréquent
	Sinusite	Fréquent ^{1, 3}
	Bronchospasme paradoxal	Rare ⁴
Troubles cutanés et sous-cutanés	Contusions	Fréquent ^{1, 3}
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Fractures traumatiques	Fréquent ^{1,3}
	Arthralgies	Fréquent
	Myalgies	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 dans la BPCO.

4. Voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

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

Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire, conduisant après administration à une augmentation immédiate de la respiration sifflante et un essoufflement. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur d'action rapide et doit être traité immédiatement. PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être interrompu immédiatement, l'état du patient sera évalué et un traitement mis en place si nécessaire.

Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée et rarement de l'œsophage peuvent survenir chez certains patients. Elles peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau ou le brassage des dents après utilisation du produit. Les candidoses symptomatiques de la bouche et du pharynx peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en continuant le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun surdosage de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'a été décrit dans les essais cliniques.

Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs.

Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des vertiges, une augmentation de la tension artérielle systolique, des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Si le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux bêta-2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. De plus, une hypokaliémie peut apparaître, le taux de potassium plasmatique doit donc être contrôlé. Un apport adapté de potassium doit être considéré.

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 de propionate de fluticasone par voie inhalée : la réserve surrénalienne doit être surveillée et le traitement par un corticoïde systémique peut être nécessaire. Se reporter à la rubrique 4.4 : risque d'inhibition surrénalienne.

En cas de surdosage en propionate de fluticasone, le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ peut être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires ; Adrénérgiques en association avec des corticostéroïdes et d'autres principes actifs, à l'exclusion des anticholinergiques

Code ATC: R03AK06

Mécanisme d'action

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possèdent des modes d'actions différents.

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

Salmétérol

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs bêta-2 adrénérgiques. 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.

Études cliniques d'efficacité et de sécurité

Essai clinique dans l'asthme

Une étude de 12 mois (*Gaining Optimal Asthma control*, GOAL) réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité du propionate de fluticasone (FP)/salmétérol à une corticothérapie inhalée seule (FP) 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 FP/salmétérol 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 FP/salmétérol 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 FP/salmétérol et de 37 jours pour ceux traités par corticostéroïdes inhalés (CSI). Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (FP/salmétérol) 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	FP ⁴ /Salmétérol		FP ⁴	
	BC	CT	BC	CT
Aucun CSI (β2 CDA seul)	78 %	50 %	70 %	40 %
CSI à faible dose (≤ 500 µg de BDP ou équivalent par jour)	75 %	44 %	60 %	28 %
CSI à dose moyenne (> 500-1000 µg de BDP ou équivalent par jour)	62 %	29 %	47 %	16 %
Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)	71 %	41 %	59 %	28 %

* Bon contrôle de l'asthme : 2 jours ou moins avec un score de symptômes supérieur à 1 (score de symptôme 1 défini comme « symptômes durant une courte période pendant la journée ») l'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action sur 2 jours ou moins et pour 4 fois par semaine ou moins avec un débit expiratoire maximal prévu le matin de 80 % ou plus, 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, débit expiratoire maximal du matin supérieure ou égale à 80 %, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

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

Une étude en double aveugle, randomisée en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de FP/salmétérol pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de FP/salmétérol (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 (par exemple : 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 FP/salmétérol chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

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

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

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

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

(le risque en gras est statistiquement significatif à 95 %)

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

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

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

Les risques en gras sont statistiquement significatifs à 95 %. Les critères secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la significativité statistique dans l'ensemble de la population étudiée). Les critères secondaires de « décès ou menaces vitales toutes causes confondues », « décès toutes causes confondues » ou « hospitalisation toutes causes confondues » n'ont pas atteint la significativité statistique sur l'ensemble de la population étudiée.

Population pédiatrique

Dans l'essai SAM101667, chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans avec des symptômes de l'asthme, l'association de propionate de fluticasone/salmétérol est aussi efficace que de doubler la dose de propionate de fluticasone pour le contrôle des symptômes et de la fonction pulmonaire. Cette étude n'a pas été conçue pour étudier l'effet sur les exacerbations.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Salmétérol :

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

Propionate de fluticasone :

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

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

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

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

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

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 fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 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.

L'expérimentation animale, menée en administration quotidienne pendant deux ans, n'a pas mis en évidence d'effet toxique du gaz propulseur, le norflurane, lorsqu'il était administré à des doses nettement supérieures à celles qui peuvent être utilisées en thérapeutique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propulseur : Norflurane (HFA 134a).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture de la poche : 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient un liquide pressurisé.

Le flacon ne doit pas être percé, ni cassé ou brûlé même si celui-ci semble vide.

Comme pour la plupart des produits inhalés en flacon pressurisé, l'effet thérapeutique peut être diminué quand le flacon est froid.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur se compose d'un flacon en aluminium muni d'une valve doseuse et d'une cartouche en polypropylène avec un compteur de dose et est équipé d'un bouchon anti-poussière dans une poche scellée avec un sachet de gel de silice.

Chaque flacon est rempli pour délivrer 120 doses.

Les dispositifs sont présentés dans des boîtes contenant :

1 flacon de 120 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 301 720 4 9 : 1 flacon pressurisés (Aluminium) de 120 doses, avec valve doseuse et compteur de doses.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

SALUTAS PHARMA GMBH
OTTO-VON-GUERICKE-ALLEE 1, SACHSEN-ANHALT
39179 BARLEBEN
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Norflurane (HFA 134a).....

Pour une dose

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/
25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Propionate de fluticasone/Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Propionate de fluticasone 125 microgrammes
Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) 25 microgrammes

Pour une dose.

Soit :

Propionate de fluticasone 110 microgrammes
Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) 21 microgrammes

Pour une dose délivrée à la sortie de l'embout buccal.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Propulseur : Norflurane (HFA 134a).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

1 flacon de 120 doses.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Conserver le flacon dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient un liquide pressurisé.

Ne pas percer, casser ou brûler la cartouche même si celle-ci semble vide.

Ne pas réfrigérer ou congeler.

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

Sans objet.

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Exploitant

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro} [code CIP]

SN : {numéro} [numéro de série]

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

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Petits conditionnements primaires

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

**PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/
25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Propionate de fluticasone/Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol).

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 x 120 doses

6. AUTRES

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

Conserver le flacon dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient un liquide pressurisé.

Ne pas percer, casser ou brûler la cartouche même si celle-ci semble vide.

Ne pas réfrigérer ou congeler.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

**PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/
25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Propionate de fluticasone/Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol)

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?
3. Comment utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires ; Adrénergiques en association avec des corticostéroïdes et d'autres principes actifs, à l'exclusion des anticholinergiques

Code ATC: R03AK06

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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.

L'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ chez les enfants n'est pas recommandée.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour aider à prévenir certains troubles respiratoires tels que l'asthme.

Vous devez utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ tous les jours comme indiqué par votre médecin. Cela permettra de contrôler correctement votre asthme.

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 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. Vous devez toujours avoir sur vous votre bronchodilatateur dit « de secours » d'action rapide et de courte durée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?

N'utilisez jamais PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé :

- si vous êtes allergique au salmétérol, au propionate de fluticasone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé si vous avez :

- une maladie du cœur, y compris un rythme cardiaque irrégulier ou trop rapide,
- une hyperactivité de la thyroïde,
- une pression artérielle élevée,
- du diabète (PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ peut augmenter le taux de sucre dans votre sang),
- un faible taux de potassium dans votre sang,
- une tuberculose actuellement en cours d'évolution ou survenue dans le passé ou une autre infections des poumons.

Contactez votre médecin si vous avez une vision trouble ou d'autres problèmes visuels.

Autres médicaments et PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela concerne les médicaments pour l'asthme et tout autre médicament y compris ceux obtenus sans ordonnance. Ceci est dû au fait que PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ peut ne pas être adapté à la prise simultanée d'autres médicaments.

Avant de commencer à utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- bêta-bloquants (tels que aténolol, propranolol, sotalol). Les bêta-bloquants sont surtout utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou pour d'autres maladies cardiaques,
- traitements des infections y compris les médicaments pour traiter le VIH (tels que le ritonavir, le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole et l'érythromycine). 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 PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ, notamment des battements cardiaques irréguliers, ou rendre plus graves des effets indésirables. Votre médecin peut souhaiter vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments,
- 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,
- diurétiques, utilisés pour une pression artérielle élevée,
- d'autres bronchodilatateurs (tel que salbutamol),
- les médicaments à base de xanthine. Ils sont souvent utilisés dans le traitement de l'asthme.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ n'a pas de raison d'affecter la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

3. COMMENT UTILISER PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- Utilisez PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ tous les jours, jusqu'à avis contraire de votre médecin. Ne prenez pas plus que la dose prescrite. Vérifiez avec votre médecin ou pharmacien si vous n'êtes pas sûr,
- N'arrêtez pas de prendre PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ ou ne réduisez pas la dose de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ sans en parler auparavant avec votre médecin,
- PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ doit être inhalé par la bouche, vers les poumons.

La posologie recommandée est :

Adulte

- 2 inhalations deux fois par jour.

Vos symptômes doivent être bien contrôlés en utilisant PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ deux fois par jour. Si c'est le cas, votre médecin peut alors décider de réduire votre dose à une prise par jour. Votre dose pourrait donc être réduite à :

- une prise le soir si vous avez des symptômes **pendant la nuit**
ou
- une prise le matin si vous avez des symptômes **pendant la journée**.

Il est très important de suivre les indications données par votre médecin sur le nombre de bouffées à inhaler ou l'intervalle de temps entre chaque prise de votre médicament.

Si vous utilisez PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ pour le traitement de votre asthme, votre médecin souhaitera vérifier régulièrement vos symptômes.

Si votre asthme ou votre essoufflement s'aggrave, consultez votre médecin immédiatement. Si vous entendez des sifflements bronchiques plus importants, si vous vous sentez plus souvent oppressé au niveau de la poitrine ou si vous avez plus souvent besoin d'utiliser votre traitement bronchodilatateur de secours, continuez à utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ sans augmenter le nombre de bouffées. Votre état respiratoire pourrait s'aggraver et vous pourriez alors être davantage malade. Dans ce cas, consultez votre médecin, car il se peut que vous ayez besoin d'un traitement supplémentaire.

Utilisation chez les enfants

L'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ chez les enfants n'est pas recommandée.

Instructions d'utilisation

- votre médecin ou votre pharmacien devra vous montrer comment utiliser votre dispositif d'inhalation. Ils vérifieront comment vous l'utilisez à chaque visite. Ne pas utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ correctement ou comme vous l'a prescrit votre médecin pourrait limiter son efficacité pour traiter votre asthme,
- le médicament est contenu dans une cartouche pressurisée insérée dans un applicateur en plastique muni d'un embout buccal,
- un indicateur de doses positionné au dos du dispositif vous indique le nombre de doses restantes dans le dispositif. Au fur et à mesure que vous utilisez l'inhalateur, l'indicateur de dose tourne, habituellement toutes les cinq à sept bouffées vers le prochain nombre décroissant. L'indicateur de dose indiquera le nombre approximatif de bouffées restantes dans l'inhalateur.
- Faites attention à ne pas laisser tomber le dispositif, car cela pourrait déclencher un décompte sur l'indicateur.

Vérification du fonctionnement du dispositif

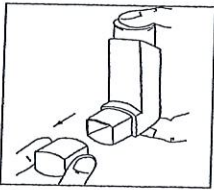
1. Lorsque vous utilisez le dispositif pour la première fois, testez son bon fonctionnement. Retirez le capuchon de l'embout buccal en pressant doucement les côtés, entre le pouce et l'index et tirez-le.
2. Afin de s'assurer qu'il fonctionne, agitez-le bien, éloignez l'embout buccal de vous et appuyez sur la cartouche pour libérer quatre bouffées dans l'air, en agitant bien le dispositif avant de libérer chaque bouffée, jusqu'à ce que l'indicateur indique le nombre 120, le nombre de bouffées contenu dans l'inhalateur. Si vous n'avez pas utilisé votre dispositif depuis une semaine ou plus, libérez deux bouffées de produit dans l'air.

Utilisation du dispositif

Il est important de commencer à respirer le plus lentement possible juste avant d'utiliser le dispositif.

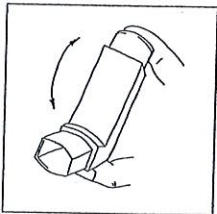
1. Tenez-vous debout ou assis quand vous utilisez votre dispositif.
2. Retirez le capuchon de l'embout buccal (comme décrit dans l'étape 1 de la vérification du fonctionnement du dispositif. Vérifiez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal afin de vous assurer que celui-ci est propre et ne contient pas de corps étranger (figure A).

Figure A :



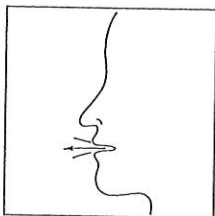
3. Agitez l'appareil 4 à 5 fois afin d'éliminer tout corps étranger et d'assurer le mélange des composants de la suspension contenue dans le flacon (figure B).

Figure B :



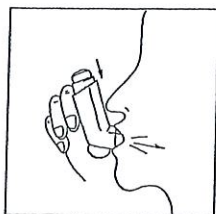
4. Tenez l'appareil bien à la verticale en plaçant le pouce à la base, sous l'embout buccal. Expirez autant que vous le pouvez (figure C).

Figure C :



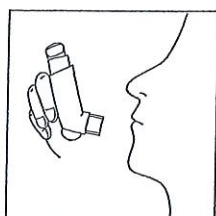
5. Placez l'embout buccal dans votre bouche entre les dents. Fermez les lèvres autour. Ne mordez pas l'embout buccal (figure D).

Figure D :



- Inspirez par la bouche. Juste après avoir commencé à inspirer à travers le dispositif, appuyez fermement vers le bas sur le haut de l'appareil pour libérer une bouffée de médicament, tout en inspirant régulièrement et profondément (figure D).
- Pendant que vous retenez votre respiration, retirez le dispositif de votre bouche et vos doigts du haut de l'appareil. Continuez à retenir votre respiration durant quelques secondes, autant que vous le pouvez (figure E).

Figure E :



- Entre chaque bouffée de votre médicament, attendez environ 30 secondes puis répétez les étapes 3 à 7.
- Ensuite, rincez votre bouche à l'eau, recrachez l'eau et/ou lavez-vous les dents. Ceci permettra d'éviter l'apparition d'une candidose ou d'une voix rauque.
- Après utilisation, remettez toujours immédiatement le capuchon en place pour protéger l'embout buccal de la poussière. Quand le capuchon est fixé convenablement on peut entendre un « clic ». Si vous n'entendez pas de clic, tournez le capuchon dans l'autre sens et réessayez sans forcer.

Les étapes 4, 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que vous respiriez le plus lentement possible juste avant d'utiliser votre inhalateur. Les premières fois, vous devez utiliser votre inhalateur debout devant un miroir. Si vous voyez de la « fumée » sortir du haut de votre inhalateur ou à la commissure des lèvres, vous devez recommencer à partir de l'étape 3.

Si vous trouvez que l'utilisation de l'inhalateur est compliquée, votre médecin ou un autre professionnel de santé pourra vous recommander l'utilisation d'une chambre d'inhalation telle que le Volumatic® ou l'AeroChamber Plus® (en fonction des directives nationales) avec votre inhalateur. Votre médecin, pharmacien ou autre professionnel de santé vous montrera comment utiliser la chambre d'inhalation avec votre inhalateur, comment en prendre soin et répondra à toutes vos questions. Si vous utilisez une chambre d'inhalation avec votre inhalateur, n'arrêtez pas de l'utiliser sans en parler avec votre médecin. Il est également important de ne pas modifier le type de chambre d'inhalation sans en parler avec votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser une chambre d'inhalation ou que vous changez de type de chambre d'inhalation, votre médecin devra peut-être modifier la dose de médicament nécessaire pour contrôler votre asthme.

Parlez-en toujours avec votre médecin avant d'effectuer de modification de votre traitement de l'asthme.

Les personnes ayant peu de force dans les mains peuvent trouver plus facile de tenir l'inhalateur avec les deux mains. Mettez les deux index sur le dessus de l'inhalateur et les deux pouces sur le dessous sous l'embout buccal.

Vous devez envisager le renouvellement de votre médicament lorsque l'indicateur affiche le nombre 40 et la couleur sur l'indicateur de dose changera du vert au rouge. Arrêtez d'utiliser l'inhalateur quand l'indicateur affiche 0 car la quantité du médicament délivrée dans les bouffées éventuellement restantes risque d'être insuffisante pour être efficace. N'essayez jamais de modifier les chiffres sur le compteur de doses ou de détacher le compteur de la cartouche métallique. L'indicateur ne peut être remis à zéro et est en permanence attaché à la cartouche métallique.

Nettoyage du dispositif

Pour son bon fonctionnement, le dispositif doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

Pour nettoyer le dispositif :

- Retirez le capuchon de l'embout buccal.
- Ne séparez jamais la cartouche métallique de l'applicateur en plastique.
- Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et l'applicateur plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
- Remettez le capuchon sur l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic » indiquant que celui-ci est fixé convenablement. Si vous n'entendez pas de clic, tournez le capuchon dans l'autre sens et réessayez sans forcer.

Ne pas plonger la cartouche métallique dans l'eau.

Si vous avez utilisé plus de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé que vous n'auriez dû

Il est important d'utiliser le dispositif comme votre médecin vous l'a montré. Si vous avez pris accidentellement une dose plus élevée que la dose recommandée, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pouvez remarquer une accélération du rythme cardiaque et des tremblements. Vous pouvez également ressentir des étourdissements, des maux de tête, une faiblesse musculaire et des douleurs articulaires.

Si vous avez pris des doses importantes pendant une longue période, vous devez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien. Des doses élevées de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ administrées au long cours peuvent entraîner une diminution des hormones stéroïdiennes sécrétées par les glandes surrénales.

Si vous oubliez d'utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez d'utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Il est très important que vous preniez PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ tous les jours comme indiqué par votre médecin. **Continuez votre traitement jusqu'à l'avis contraire de votre médecin. N'arrêtez pas ou ne réduisez pas les doses de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ subitement.** Cela pourrait aggraver votre essoufflement.

De plus, si vous arrêtez subitement de prendre PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ ou si vous réduisez votre dose, cela peut (très rarement) entraîner des problèmes avec votre glande surrénale (insuffisance surrénalienne) qui peut être à l'origine d'effets indésirables.

Ces effets indésirables peuvent comprendre l'un des effets suivants :

- douleurs d'estomac,
- fatigue et perte d'appétit, sensation de malaise,
- nausée et diarrhée,
- perte de poids,
- maux de tête ou somnolence,
- diminution du taux de sucre dans votre sang,
- baisse de tension artérielle et survenue de convulsions.

L'insuffisance surrénale peut s'aggraver et vous pourriez avoir l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus lorsque vous êtes soumis à un stress comme de la fièvre, un traumatisme (comme un accident de voiture), une infection ou une intervention chirurgicale.

Si vous avez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Pour éviter l'apparition de ces symptômes, votre médecin peut vous prescrire un traitement supplémentaire par corticoïdes (tels que la prednisolone).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Afin de prévenir l'apparition d'effets indésirables, votre médecin vous prescrira la dose la plus faible possible contrôlant votre asthme.

Réactions allergiques : vous pouvez constater que votre essoufflement s'aggrave subitement après avoir utilisé PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ. Vous pouvez percevoir des sifflements bronchiques et tousser ou être à court de souffle. Vous pouvez également ressentir des démangeaisons, une éruption cutanée (urticaire) et remarquer un gonflement (généralement au niveau du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge) ou vous pouvez soudainement sentir que votre cœur bat trop vite ou vous pouvez ressentir des vertiges ou la tête qui tourne (ce qui peut provoquer un évanouissement ou une perte de conscience). **Si vous ressentez ces symptômes ou s'ils apparaissent subitement après avoir utilisé PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ, parlez-en à votre médecin immédiatement.** Les réactions allergiques à PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ sont peu fréquentes (elles affectent moins de 1 personne sur 100).

Les autres effets indésirables sont décrits ci-dessous :

Effets très fréquents (peut affecter plus d'une personne sur 10) :

- maux de tête diminuant généralement à la poursuite du traitement,
- une augmentation du nombre de rhumes a été rapportée chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Effets fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- candidose de la bouche et de la gorge (plaques jaune-crème, douloureuses et irritées). Egalement langue douloureuse, voix rauque et gorge irritées. Rincer votre bouche avec de l'eau et la cracher immédiatement et/ou se brosser les dents après chaque prise peut permettre d'éviter ces effets. Votre médecin peut vous prescrire un traitement antifongique pour soigner la candidose,
- douleur et inflammation des articulations et douleur musculaire,
- crampes musculaires.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés chez des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) :

- pneumonie et bronchite (infection respiratoire). Informez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants : quantité des crachats augmentée, modification de la coloration des crachats, fièvre, frissons, augmentation de la toux, augmentation de la gêne respiratoire,
- ecchymoses (bleus sur la peau) et fractures,
- inflammation des sinus (sensation de tension ou de pesanteur au niveau du nez, des joues et derrière les yeux; parfois accompagnée d'une douleur pulsatile),
- diminution de la quantité de potassium dans votre sang (qui peut se manifester par des palpitations, une faiblesse musculaire, des crampes).

Effets peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans votre sang (hyperglycémie). Si vous avez un diabète, un contrôle plus fréquent du taux de sucre dans votre sang est possible et un ajustement possible de votre traitement habituel contre le diabète peut être nécessaire,
- cataracte (opacification du cristallin de l'œil),
- accélération rapide du rythme cardiaque (tachycardie),
- sensation de tremblement et battements cardiaques rapides ou irréguliers (palpitations), ces symptômes sont habituellement sans danger et s'estompent avec la poursuite du traitement,
- douleur dans la poitrine,
- sentiment d'inquiétude (cet effet survient principalement chez l'enfant),
- trouble du sommeil,

- éruption cutanée allergique.

Effets rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- **survenue brutale d'une difficulté à respirer ou de sifflements bronchiques juste après la prise de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ.** Dans ce cas, **arrêtez d'utiliser PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ.** Utilisez votre médicament bronchodilatateur dit « de secours » pour vous aider à respirer et **prévenez votre médecin immédiatement.**
- PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ peut affecter la production normale d'hormones stéroïdiennes par l'organisme, particulièrement si vous l'avez pris à des doses élevées et sur de longues périodes. Les effets incluent :
 - un ralentissement de la croissance de l'enfant et de l'adolescent,
 - un amincissement de la trame osseuse,
 - un glaucome,
 - une prise de poids,
 - un arrondissement (aspect en forme de lune) du visage (Syndrome de Cushing).

Votre médecin s'assurera régulièrement que vous ne présentez pas ces effets indésirables et que vous utilisez PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ à la plus faible dose permettant de contrôler votre asthme.

- changement du comportement, comme être inhabituellement actif ou irritable (ces effets surviennent principalement chez l'enfant),
- irrégularité du rythme cardiaque (arythmies). Prévenez votre médecin, mais il n'y a pas lieu d'interrompre PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ sauf si votre médecin vous demande d'arrêter.
- Infection fongique dans l'œsophage qui peut provoquer des difficultés à avaler.

Fréquence indéterminée, mais peut également survenir :

- Dépression ou agressivité. Ces effets surviennent principalement chez l'enfant
- Vision trouble.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après première ouverture de la poche : 3 mois

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

Conserver le flacon dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient un liquide pressurisé.

Le flacon ne doit pas être percé, ni cassé ou brûlé même si celui-ci semble vide.

Comme pour la plupart des produits inhalés en flacon pressurisé, l'effet thérapeutique peut être diminué quand le flacon est froid.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

- Les substances actives sont :

Propionate de fluticasone 125 microgrammes
Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol)..... 25 microgrammes

Pour une dose.

Soit :

Propionate de fluticasone..... 110 microgrammes
Salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol)..... 21 microgrammes

Pour une dose délivrée à la sortie de l'embout buccal.

- L'autre composant est : le norflurane (HFA 134a) comme propulseur.

Qu'est-ce que PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL SANDOZ 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur se compose d'un flacon en aluminium muni d'une valve doseuse et d'une cartouche en polypropylène avec un compteur de dose et est équipé d'un bouchon anti-poussière dans une poche scellée avec un sachet de gel de silice.

Le flacon contient une suspension homogène.

Chaque flacon est rempli pour délivrer 120 doses.

Les dispositifs sont présentés dans des boîtes contenant :

1 flacon de 120 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Fabricant

SALUTAS PHARMA GMBH

OTTO-VON-GÜERICKE-ALLEE 1, SACHSEN-ANHALT
39179 BARLEBEN
ALLEMAGNE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).