

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (au niveau de l'embout buccal) de 229 microgrammes de propionate de fluticasone et de 45 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol), ce qui correspond à une dose mesurée de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et de 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol).

### Excipient à effet notoire

Chaque dose délivrée contient environ 13 milligrammes de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Dispositif en plastique moulé contenant un ruban en aluminium avec 60 blisters, placés à intervalles réguliers. Chaque blister contient une dose mesurée d'une poudre pour inhalation blanche à blanc cassé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA est indiqué chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

### Asthme

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA 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  $\beta_2$  agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur  $\beta_2$  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  $\beta_2$  agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Remarque : le dosage PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA 100 microgrammes/50 microgrammes/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de

l'adulte et de l'enfant.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

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

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par ?2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA sera administré le soir ; si elle est diurne, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA sera administré le matin.

Le dosage de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA 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 aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, des ?2 agonistes et/ou des corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Doses recommandées :

### Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

- Une inhalation de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol deux fois par jour.

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est d'une inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et de 50 microgrammes de salmétérol, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement.

Il n'a pas été établi de bénéfice évident par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsqu'un à deux 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 ZENTIVA n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 100 microgrammes/50 microgrammes de

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA ne convient pas aux adultes et aux enfants présentant un asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients présentant un asthme sévère.

### Population pédiatrique

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. La sécurité et l'efficacité de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

### Groupes particuliers de patients

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### **Mode d'administration**

Voie inhalée.

### Formation requise

FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA doit être utilisé correctement pour permettre un traitement efficace. Il convient donc de recommander aux patients de lire attentivement la notice et de se conformer au mode d'emploi qui y est détaillé. Le professionnel de santé prescripteur doit fournir au patient les instructions adaptées pour une utilisation correcte de FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA, notamment s'il utilise le dispositif d'inhalation pour la première fois. Il s'agit de vérifier qu'il utilise correctement l'inhalateur.

L'utilisation de FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA consiste en trois étapes simples qui sont décrites ci-dessous :

1. Le dispositif doit être ouvert en appuyant sur le bouton de sécurité rouge et être amorcé en faisant glisser le couvercle de l'embout buccal rose jusqu'à entendre un déclic.
2. Le patient doit d'abord expirer. L'embout buccal doit être placé dans la bouche et les lèvres doivent être resserrées autour de lui. Il doit inspirer profondément par la bouche et aussi fort que cela est possible. Le patient doit ensuite retirer l'inhalateur de sa bouche et retenir sa respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps qu'il le peut sans être gêné(e).
3. Le patient doit ensuite expirer doucement et fermer le couvercle de l'inhalateur jusqu'à entendre un déclic.

Le patient doit ensuite se rincer la bouche avec de l'eau puis recracher cette eau et/ou se brosser les dents.

### **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**

#### **Détérioration de la maladie**

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de l'asthme qui relèvent d'un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient d'avertir le patient de la nécessité d'avoir toujours son inhalateur à disposition pour soulager une crise d'asthme aiguë.

Le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA ne doit pas être initié pendant une exacerbation d'asthme ou au cours d'une période d'aggravation importante ou de dégradation 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 ZENTIVA. 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 ZENTIVA, ils doivent poursuivre leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de médicaments bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée (dit « médicaments de secours ») ou une diminution de la réponse à ceux-ci est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

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

### **Arrêt du traitement**

Chez les patients asthmatiques, le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical.

### **Précautions avec certaines maladies associées**

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

### **Effets cardiovasculaires**

Rarement, PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA 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. PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou à risque d'hypokaliémie.

### **Hyperglycémie**

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 présentant des antécédents de diabète.

### **Bronchospasme paradoxal**

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser immédiatement toute administration de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

### **Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques**

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements  $\beta_2$  agonistes, tels que tremblements, palpitations et céphalées ont été rapportés, mais ces manifestations sont généralement transitoires et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

### **Excipients**

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA contient environ 13 mg/dose de lactose monohydraté. Cette quantité ne cause normalement pas de problèmes chez les personnes intolérantes au lactose. L'excipient lactose contient de petites quantités de protéines de lait, qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

### **Effets systémiques de la corticothérapie**

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, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant) (voir la sous-rubrique Population pédiatrique ci-dessous pour plus d'informations sur les effets systémiques des corticoïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace assurant un contrôle efficace de l'asthme devra toujours être recherchée.

### **Fonction surrénalienne**

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénalienne aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1 000 microgrammes. Les crises d'insuffisance surrénalienne aiguë 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, céphalées, 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 doit être envisagée.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution et leur fonction cortico-surrénalienne 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. L'ampleur de l'insuffisance surrénalienne peut nécessiter l'avis d'un spécialiste avant des interventions non urgentes.

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

Le ritonavir peut considérablement augmenter la concentration plasmatique de propionate de fluticasone. Par conséquent, il convient d'éviter d'administrer ces médicaments de façon concomitante, sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Le risque d'effets indésirables systémiques est également accru lorsque le propionate de fluticasone est associé à d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

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, allongement de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du 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 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 corticoïdes par voie systémique ou locale.

### **Population pédiatrique**

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2).

Les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ? 1 000 microgrammes/jour) sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'adolescent et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Il convient alors d'adresser l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie.

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

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

Les  $\beta$ -bloquants adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les  $\beta$ -bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme, sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut survenir suite à un traitement par agoniste  $\beta_2$ . Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme aigu sévère en raison du risque d'aggravation de cette hypokaliémie par l'administration d'un traitement concomitant à base de dérivés de la xanthine, de stéroïdes et de diurétiques.

L'administration concomitante d'autres  $\beta$ -adrénergiques peut potentialiser les effets  $\beta_2$ -mimétiques.

### **Propionate de fluticasone**

Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un effet de premier passage présystémique important (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, des interactions cliniquement significatives avec d'autres substances actives médiées par le propionate de fluticasone sont peu probables.

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 CYP3A4) 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 de propionate de fluticasone est attendue. Des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie.

Une étude de faible effectif menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole, inhibiteur un peu moins puissant du CYP3A4, 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 CYP3A4 (par exemple, itraconazole et médicaments contenant du cobicistat) et d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple, érythromycine). L'administration concomitante doit être évitée, sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticoïdes.

### **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 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 allongement de l'intervalle QTc 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 CYP3A4 (par exemple, itraconazole, télithromycine, 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 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 d'érythromycine.

### **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 propionate de fluticasone ou du salmétérol sur la fertilité.

#### **Grossesse**

Une quantité importante de données obtenues chez la femme enceinte (plus de 1 000 cas de grossesses documentées) ne rapportent pas de toxicité malformative ou fœto-néonale en relation avec le propionate de fluticasone et le salmétérol. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des œstrogènes et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA 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 propionate de fluticasone et du salmétérol et de leurs métabolites n'est pas connu.

Des études ont mis en évidence que le propionate de fluticasone et le salmétérol, 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 ZENTIVA sera établie en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant face à celui du traitement pour la femme qui allaite.

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

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA contient du propionate de fluticasone et du salmétérol dont les effets indésirables (type et sévérité) associés à chacune de ces substances actives sont attendus. Aucun événement indésirable nouveau n'est observé après l'administration concomitante des deux substances actives.

Les événements indésirables attribués à l'association propionate de fluticasone/salmétérol sont indiqués ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences ont été définies sur la base des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Événement indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Candidose ?sophagienne	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de :	
	Réactions cutanées d'hypersensibilité	Peu fréquent
	Angi?dème (principalement ?dème facial et oropharyngé)	Rare
	Symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
	Symptômes respiratoires (bronchospasme)	Rare
	Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique	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 <sup>2</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Hyperglycémie	Peu fréquent <sup>4</sup>
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants)	Rare
	Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Fréquence indéterminée

Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent <sup>1</sup>
	Tremblements	Peu fréquent
Affections oculaires	Cataracte	Peu fréquent
	Glaucome	Rare <sup>2</sup>
	Vision floue (voir également rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée <sup>4</sup>
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Rare
	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Gêne pharyngée	Fréquent
	Raucité de la voix/dysphonie	Fréquent
	Bronchospasme paradoxal	Rare <sup>2</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgies	Fréquent
	Myalgies	Fréquent

<sup>1</sup> Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.

<sup>2</sup> Voir rubrique 4.4.

### **Description de certains effets indésirables**

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques  $\beta_2$  mimétiques, tels que tremblements, palpitations et céphalées, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée et, rarement, œsophagienne, peuvent survenir chez certains patients. La raucité et l'incidence de la candidose peuvent être soulagées par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage des dents après utilisation du produit. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en poursuivant le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA.

### **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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### **4.9. Surdosage**

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA. Néanmoins, des informations relatives au surdosage avec chacune des substances actives sont décrites ci-dessous :

#### **Salmétérol**

Les signes et les symptômes d'un surdosage avec le salmétérol incluent sensations vertigineuses, augmentations de la pression artérielle systolique, tremblements, céphalées et tachycardies. L'instauration d'une corticothérapie de substitution adaptée doit être envisagée s'il s'avère nécessaire d'interrompre le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA en raison d'un surdosage du ? agoniste contenu dans le médicament. Une hypokaliémie est également possible, ce qui peut nécessiter la surveillance des taux sériques de potassium et éventuellement une supplémentation en potassium.

#### **Propionate de fluticasone**

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 en propionate de fluticasone inhalé : la fonction surrénalienne doit être surveillée et un traitement à base de corticoïde systémique peut alors être nécessaire. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée. Se reporter à la rubrique 4.4 : risque d'inhibition surrénalienne.

En cas de surdosage aigu ou chronique en propionate de fluticasone, le traitement par PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA doit 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 : Adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK06.**

#### **Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques**

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA contient du propionate de fluticasone et du salmétérol, qui ont des modes d'action différents. Les mécanismes d'action

respectifs de ces deux substances actives sont présentés ci-après.

### Salmétérol :

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant au moins 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les  $\beta_2$  mimétiques de courte durée d'action, administrés aux posologies recommandées.

### Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses recommandées 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.

### Efficacité clinique et tolérance

Les études décrites ci-dessous (GOAL et SMART) ont été réalisées avec cette même association à doses fixes de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol, mais avec un produit préalablement autorisé ; les études décrites n'ont pas été réalisées avec la spécialité PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA.

Etudes cliniques conduites avec le propionate de fluticasone/salmétérol dans l'asthme

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma control, GOAL) réalisée chez 3 416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité du propionate de fluticasone/salmétérol à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme. La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le contrôle total\*\* ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par propionate de fluticasone/salmétérol que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés (CI) 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 propionate de fluticasone/salmétérol que chez les patients traités par un CI 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 propionate de fluticasone/salmétérol et de 37 jours pour ceux traités par CI. Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (propionate de fluticasone/salmétérol) et de 23 jours (CI).

Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :

<b>Pourcentage de patients atteignant le Bon Contrôle (BC)* et le Contrôle Total** (CT) de l'asthme sur 12 mois</b>				
<b>Traitement avant inclusion dans l'étude</b>	<b>PF/salmétérol</b>		<b>PF</b>	
	<b>BC</b>	<b>CT</b>	<b>BC</b>	<b>CT</b>
Aucun CI ( $\beta_2$ CDA seul)	78 %	50 %	70 %	40 %
CI à faible dose (? 500 microgrammes de BDP ou équivalent par jour)	75 %	44 %	60 %	28 %

CI à dose moyenne (> 500 à 1 000 microgrammes 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 par semaine maximum avec un score des symptômes supérieur à 1 (un score des symptômes de 1 est défini comme « présence de symptômes pendant une courte période pendant la journée»), utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action : 2 jours maximum par semaine et 4 fois maximum par semaine, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin ? 80 % de la valeur théorique, pas de 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, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

Les résultats de cette étude suggèrent que le propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 microgrammes/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients présentant 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 propionate de fluticasone/salmétérol pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de propionate de fluticasone/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 événements 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 événements indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], raucité de la voix : 2 [2 %] vs 4 [2 %]). La faible augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêta-mimétique doit être prise en considération s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de propionate de fluticasone/salmétérol chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

## **Asthme**

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

L'étude SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) était une étude de 28 semaines réalisée aux Etats-Unis chez des patients adultes et adolescents afin d'évaluer la sécurité du salmétérol par rapport au placebo ajouté au traitement habituel. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée pour le critère d'évaluation principal, critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, l'étude a montré une augmentation significative du nombre de décès liés à l'asthme chez les patients recevant du salmétérol (13 décès chez les 13 176 patients traités par salmétérol par rapport à 3 décès chez les 13 179 patients recevant le placebo). L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'impact des corticoïdes inhalés administrés en parallèle ; à l'inclusion, l'utilisation de CI n'a été rapportée que chez 47 % des patients.

## Sécurité et efficacité de l'association PF/salmétérol versus PF en monothérapie dans l'asthme

Deux études multicentriques de 26 semaines ont été réalisées afin de comparer la sécurité et l'efficacité de l'association PF/salmétérol versus PF en monothérapie : l'une chez des patients adultes et adolescents (étude AUSTRI) et l'autre chez des patients pédiatriques âgés de 4 à 11 ans (étude VESTRI). Pour les deux études, les patients inclus présentaient un asthme persistant modéré à sévère, associé à des antécédents d'hospitalisations liées à l'asthme ou à des épisodes d'exacerbation au cours de l'année précédente. L'objectif principal de chaque étude consistait à déterminer si l'ajout de LABA au traitement par CI (PF/salmétérol) était non-inférieur au CI (PF) administré seul en termes de risque d'événements indésirables graves liés à l'asthme (hospitalisation due à l'asthme, intubation endotrachéale et décès). L'objectif d'efficacité secondaire de ces études consistait à évaluer si l'association CI/LABA (PF/salmétérol) était supérieure au traitement par CI seuls (PF) en termes d'exacerbation sévère de l'asthme (définie comme une détérioration de l'asthme nécessitant l'utilisation de corticoïdes par voie systémique pendant au moins 3 jours ou bien une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgences pour un asthme qui requiert l'utilisation de corticoïdes par voie systémique).

Un total de respectivement 11 679 et 6 208 patients ont été randomisés afin de recevoir le traitement défini dans le cadre des études AUSTRI et VESTRI. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation, une non-infériorité a été démontrée dans les deux études (voir tableau ci-dessous).

### Événements indésirables graves liés à l'asthme rapportés dans les études de 26 semaines AUSTRI et VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	PF/salmétérol (n = 5 834)	PF en monothérapie (n = 5 845)	PF/salmétérol (n = 3 107)	PF en monothérapie (n = 3 101)
Critère d'évaluation composite (hospitalisation liée à l'asthme, intubation endotrachéale ou décès)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Rapport de risque PF-salmétérol/PF (IC à 95 %)	1,029 (0,638?1,662) a		1,285 (0,726?2,272) b	
Décès	0	0	0	0
Hospitalisation liée à l'asthme	34	33	27	21
Intubation endotrachéale	0	2	0	0

<sup>a</sup> L'obtention d'une estimation supérieure de l'IC à 95 % du risque relatif inférieure à 2,0 a permis de conclure à une non-infériorité.

<sup>b</sup> L'obtention d'une estimation supérieure de l'IC à 95 % du risque relatif inférieure à 2,675 a permis de conclure à une non-infériorité.

Pour le critère d'évaluation secondaire, une réduction du délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec l'association PF/salmétérol par rapport au PF seul a été observée dans les deux études, cependant cette réduction n'a été statistiquement significative que dans

## l'étude AUSTRI.

	AUSTRI		VESTRI	
	PF/salmétérol (n = 5 834)	PF en monothérapie (n = 5 845)	PF/salmétérol (n = 3 107)	PF en monothérapie (n = 3 101)
Nombre de sujets présentant une exacerbation de leur asthme	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Rapport de risque PF- salmétérol/PF (IC à 95 %)	0,787 (0,698 ; 0,888)		0,859 (0,729 ; 1,012)	

## Population pédiatrique

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2). Les études décrites ci-dessous ont été réalisées avec un produit préalablement autorisé ; les études décrites n'ont pas été réalisées avec PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA.

Dans l'étude SAM101667, conduite chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme symptomatique, l'association propionate fluticasone/salmétérol était aussi efficace qu'une double dose de propionate de fluticasone sur le contrôle des symptômes et sur la fonction pulmonaire. Cette étude n'était pas conçue pour l'étude de l'effet sur les exacerbations.

Dans une étude de 12 semaines conduite chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 257] traités par l'association propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 microgrammes 2 fois par jour ou par salmétérol 50 microgrammes et propionate de fluticasone 100 microgrammes 2 fois par jour, une augmentation moyenne de 14 % du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak expiratory flow rate) ainsi qu'une amélioration des scores de sévérité des symptômes et une diminution de la consommation de traitement dit « de secours » (salbutamol) ont été observées dans les 2 groupes comparés. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement. De même, aucune différence n'a été démontrée entre les 2 groupes de traitement en termes de tolérance.

Une étude de 12 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance, a été menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 203] présentant un asthme persistant et qui restaient symptomatiques malgré un traitement par corticoïde inhalé. Les enfants ont reçu soit l'association propionate de fluticasone/salmétérol (100/50 microgrammes) soit du propionate de fluticasone (100 microgrammes) seul, à raison de deux prises par jour. Deux enfants du groupe propionate de fluticasone/salmétérol et 5 enfants du groupe propionate de fluticasone seul ont interrompu l'étude en raison de l'aggravation de leur asthme. Après 12 semaines, aucun des enfants des deux groupes de traitement n'avait de taux anormaux d'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. Il n'y avait pas de différence de profil de tolérance entre les deux groupes de traitement.

## Médicaments anti-asthmatiques contenant du propionate de fluticasone utilisés pendant la grossesse

Une étude de cohorte épidémiologique rétrospective observationnelle a été réalisée sur la base de dossiers médicaux électroniques émanant du Royaume-Uni afin d'évaluer le risque de MCM (malformations congénitales majeures) suite à l'exposition au PF inhalé seul et à l'association

PF/salmétérol comparativement à un traitement par CI ne contenant pas de PF, pendant le premier trimestre de la grossesse. Aucun comparateur par placebo n'a été inclus dans cette étude.

Au sein de la cohorte « asthme » de 5 362 grossesses exposées aux CI au cours du premier trimestre, 131 MCM diagnostiquées ont été identifiées ; 1 612 (30 %) grossesses ont été exposées au PF ou à l'association PF/salmétérol, parmi lesquelles 42 MCM diagnostiquées ont été identifiées. Les « odds ratio » ajustés pour les MCM diagnostiquées en un an étaient de 1,1 (IC à 95 % ; 0,5 ? 2,3) pour les femmes présentant un asthme modéré et exposées au PF par rapport à un traitement par CI sans PF et de 1,2 (IC à 95 % ; 0,7 ? 2,0) pour les femmes présentant un asthme important à sévère. Aucune différence dans le risque de MCM n'a été identifiée suite à l'exposition au PF en monothérapie pendant le premier trimestre de la grossesse par rapport à l'association PF/salmétérol. Les risques absolus de MCM, quel que soit le degré de sévérité de l'asthme, se situaient entre 2,0 et 2,9 pour 100 grossesses exposées au PF, ce qui est comparable aux résultats d'une étude portant sur 15 840 grossesses non exposées à un traitement de l'asthme d'après la « General Practice Research Database » (2,8 MCM pour 100 grossesses).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de chaque composant peut être considérée séparément.

### Salmétérol

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés aux effets thérapeutiques. 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 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 de 5 à 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.

### Absorption

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.

### Distribution

L'élimination du propionate de fluticasone se caractérise par une forte clairance plasmatique (1 150 mL/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 L) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

### Biotransformation

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

## Elimination

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.

### Population pédiatrique

PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans. Les études décrites ci-dessous ont été réalisées avec un produit préalablement autorisé ; les études décrites n'ont pas été réalisées avec PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA.

Dans une analyse pharmacocinétique de population regroupant les données de 9 études cliniques contrôlées, conduites avec différents dispositifs d'inhalation (inhalateur à poudre sèche, inhalateur doseur) et incluant 350 patients atteints d'asthme âgés de 4 à 77 ans (dont 174 patients âgés de 4 à 11 ans), l'exposition systémique au propionate de fluticasone après traitement par fluticasone/salmétérol 100/50 était plus élevée par rapport à l'inhalateur à poudre sèche de propionate de fluticasone 100.

Rapport de la moyenne géométrique [IC à 90 %] pour l'inhalateur à poudre sèche de propionate de fluticasone/salmétérol par rapport au propionate de fluticasone. Comparaison dans la population enfant par rapport à la population adulte/adolescent.

Traitement (testé par rapport à la référence)	Population	ASC	C <sub>max</sub>
Inhalateur à poudre sèche de propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 Inhalateur à poudre sèche de propionate de fluticasone 100	Enfants (4-11 ans)	1,20 [1,06 ? 1,37]	1,25 [1,11 ? 1,41]
Inhalateur à poudre sèche de propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 Inhalateur à poudre sèche de propionate de fluticasone 100	Adolescent/Adulte (? 12 ans)	1,52 [1,08 ? 2,13]	1,52 [1,08 ? 2,16]

L'effet de 21 jours de traitement par inhalateur de fluticasone/salmétérol 50/25 microgrammes (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par inhalateur à poudre sèche de fluticasone/salmétérol 100/50 microgrammes (1 inhalation deux fois par jour) a été évalué chez 31 enfants âgés de 4 à 11 ans présentant un asthme léger. L'exposition systémique au salmétérol était similaire pour l'inhalateur de fluticasone/salmétérol (126 picogrammes/h/mL [IC à 95 % : 70 ; 225]), l'inhalateur sans chambre d'inhalation de fluticasone/salmétérol (103 picogrammes/h/mL [IC à 95 % : 54 ; 200]) et l'inhalateur à poudre sèche de

fluticasone/salmétérol (110 picogrammes/h/mL [IC à 95 % : 55 ; 219]). L'exposition systémique au propionate de fluticasone était similaire pour l'inhalateur sans chambre d'inhalation de fluticasone/salmétérol (107 picogrammes /h/mL [IC à 95 % : 45,7 ; 252,2]) et pour l'inhalateur à poudre sèche de fluticasone/salmétérol (138 picogrammes/h/mL [IC à 95 % : 69,3 ; 273,2]) mais plus faible pour l'inhalateur de fluticasone/salmétérol (24 picogrammes/h/mL [IC à 95 % : 9,6 ; 60,2]).

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

Les effets observés dans les études menées chez l'animal sont en rapport avec des effets pharmacologiques exacerbés du propionate de fluticasone et du salmétérol administrés séparément lors de l'utilisation chez l'Homme.

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 substances actives, 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. Ni le propionate de fluticasone ni le xinafoate de salmétérol n'ont montré d'effet potentiel en termes de toxicité génétique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

La poudre pour inhalation est contenue dans des blisters formés dans un ruban d'aluminium/OPA/PVC recouvert d'une feuille en film PETP/papier/PVC décollable. Ce ruban est contenu dans un dispositif en plastique moulé blanc avec le couvercle de l'embout buccal coulissant rose, avec un bouton de sécurité rouge.

L'inhalateur est conditionné dans un sachet en aluminium laminé à trois couches composé d'un film de polyester/ADH/aluminium/ADH/polyéthylène.

Les dispositifs en plastique se présentent dans des boîtes en carton contenant :

1 x 60 doses de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA

ou 2 x 60 doses de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA

ou 3 x 60 doses de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA

ou 10 x 60 doses de PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA délivre une poudre qui est inhalée dans les poumons. Un indicateur de dose sur FLUTICASONE/SALMETEROL ZENTIVA indique le nombre de doses restantes. Pour des informations détaillées concernant l'utilisation, consulter la notice patient. 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**

ZENTIVA FRANCE  
35 RUE DU VAL DE MARNE  
75013 PARIS

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

- 34009 302 229 4 2 : Dispositif en plastique contenant 60 récipients unidoses (Aluminium /OPA/PVC).
- 34009 302 229 5 9 : Dispositif en plastique contenant 60 récipients unidoses (Aluminium /OPA/PVC). Boîte de 2.
- 34009 302 229 6 6 : Dispositif en plastique contenant 60 récipients unidoses (Aluminium /OPA/PVC). Boîte de 3.
- 34009 550 799 0 3 : Dispositif en plastique contenant 60 récipients unidoses (Aluminium /OPA/PVC). Boîte de 10.

## **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.