

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

propionate de fluticasone/salmétérol

SERETIDE 50 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

1 flacon de 120 doses (CIP : 34009 356 586 6 1)

SERETIDE 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

1 flacon de 120 doses (CIP : 34009 356 587 2 2)

SERETIDE 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

1 flacon de 120 doses (CIP : 34009 356 588 9 0)

SERETIDE DISKUS 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

Boîte de 1 distributeur de 60 doses (CIP : 34009 354 593 5 0)

SERETIDE DISKUS 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

Boîte de 1 distributeur de 60 doses (CIP : 34009 354 597 0 1)

SERETIDE DISKUS 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

Boîte de 1 distributeur de 60 doses (CIP : 34009 354 735 4 7)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC (2017)	R03AK06 (Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>✓ SERETIDE et SERETIDE DISKUS</p> <p>« Asthme</p> <p>SERETIDE est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de</p>

longue durée d'action est justifiée :

· chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande"

ou

· chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »

Remarque : le dosage SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

✓ SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose

« **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

SERETIDE est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : SERETIDE DISKUS : 26/06/2000 SERETIDE : 28/03/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénergiques pour inhalation R03AK Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03AK06 Salmétérol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 17/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités SERETIDE et SERETIDE DISKUS était important dans l'asthme et que le SMR de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (seul dosage adapté au traitement de la BPCO) était modéré dans la BPCO.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 SERETIDE et SERETIDE DISKUS

« Asthme

SERETIDE est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou
- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »

Remarque : le dosage SERETIDE Diskus 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

3.1.2 Gamme SERETIDE DISKUS

« Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)¹

¹ NB : seul le dosage SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose est adapté au traitement de la BPCO.

SERETIDE est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. »

03.2 Posologie

3.2.1 SERETIDE et SERETIDE DISKUS

« Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus:

Deux inhalations de 50 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol 2 fois par jour *ou*

Deux inhalations de 125 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol 2 fois par jour *ou*

Deux inhalations de 250 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol 2 fois par jour [...]

Enfants de 4 ans et plus:

Deux inhalations de 50 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour. [...]

Populations à risque:

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de SERETIDE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. »

3.2.2 SERETIDE DISKUS

« Bronchopneumopathie chronique obstructive

Adultes: Une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité dans l'asthme :

- deux études d'évaluation de l'efficacité de l'association fixe propionate de fluticasone/salmétérol par rapport à un traitement par propionate de fluticasone seul chez les adultes² et chez les enfants³ ayant un asthme persistant.

et dans la BPCO :

- une méta-analyse ayant pour objectif l'analyse de l'efficacité et de la tolérance de l'association corticostéroïde inhalé (CSI)/béta 2 agoniste à longue durée d'action (LABA) en comparaison aux LABA en monothérapie chez des adultes avec une BPCO stable⁴,
- une méta-analyse ayant pour objectif la comparaison des différentes classes médicamenteuses dans la BPCO⁵,

² Katial Rohit K, Bernstein David, Prazma Charlene M. Long-term treatment with fluticasone propionate/salmeterol via Diskus improves asthma control versus fluticasone propionate alone. Allergy Asthma Proc 2011; 32:127-36.

³ Vaessen-Verberne Anna APH, van den Berg Norbert J, van Nierop Jan C. Combination Therapy Salmeterol/Fluticasone Versus Doubling Dose of Fluticasone in Children With Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1221-7.

⁴ Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.

- une méta-analyse ayant pour objectif la comparaison de l'effet des bronchodilatateurs de longue durée d'action sur la mortalité des patients atteints de BPCO⁶, ne permettant pas de conclure sur l'amélioration de la survie des patients atteints de BPCO, quel que soit leur traitement.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/11/2009 au 31/10/2014). Les candidoses œsophagiennes ont été nouvellement identifiées comme risque potentiel et ajoutées au « reference safety information » des spécialités.

► Le risque de survenue de pneumonie lors d'un traitement par corticoïde inhalé chez les patients atteints de BPCO est connu et avait été évalué en 2007 suite à la publication d'une étude⁷. Suite à de nouvelles données disponibles, le PRAC avait démarré, à l'initiative de la Commission européenne, une évaluation de classe afin d'évaluer l'impact du risque de pneumonie sur le rapport bénéfice/risque des corticoïdes inhalés utilisés dans la BPCO. En avril 2016, l'EMA a confirmé l'existence du risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO traités par corticoïdes inhalés, sans mise en évidence de différence entre les molécules concernées et a confirmé que le rapport bénéfice/risques des médicaments à base de corticoïdes inhalés indiqués dans la BPCO restait favorable⁸.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » ont été réalisées (cf. annexe).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM en cumul mobile annuel Automne 2017, le nombre de prescriptions a été de 1 749 763 pour SERETIDE DISKUS et 256 509 pour SERETIDE.

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans l'asthme (59% des prescriptions) et les maladies pulmonaires obstructives chroniques sans précisions (20% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme^{9,10,11} et la BPCO^{12,13} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

⁵ Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.:CD010844. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.

⁶ Kliber A., Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Research 2010, 11:56.

⁷ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine 2007;356(8):775-89.

⁸ European Medicines Agency. EMA completes review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. Review finds no differences between products in risk of pneumonia. EMA/488280/2016 14/07/2016

⁹ Haute Autorité de Santé. Bon Usage du Médicament. Quelle place pour les associations fixes corticoïde / bêta-2 mimétique longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme persistant ? Février 2015.

¹⁰ Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long). Revue des Maladies Respiratoires 2016; 33 : 279 - 325.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 juillet 2012, la place de SERETIDE et de SERETIDE DISKUS dans la stratégie thérapeutique de l'asthme et de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la BPCO n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 juillet 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Asthme

- ▶ L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de fond des patients âgés de plus de 4 ans atteints d'asthme persistant modéré.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit de médicaments de deuxième intention. Le traitement par ces spécialités devra être instauré :
 - chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un β2 stimulant inhalé d'action brève à la demande,
 - ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SERETIDE et SERETIDE DISKUS reste important dans l'asthme.

5.1.2 BPCO (SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose)

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO chez des patients ayant un VEMS pré-bronchodilatateur < 60 %, ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.
- ▶ Du fait de la faible quantité d'effet associée à l'adjonction d'un corticoïde inhalé à dose élevée à un bronchodilatateur de longue durée d'action et du risque infectieux (notamment pneumonies) dans une population fragile (patients âgés, tabagiques, avec co-morbidités) le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, dans un groupe restreint de patients. Par conséquent, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est très limitée. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

¹¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative Against Asthma (GINA), 2016.

¹² Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010; 27: 522-48.

¹³ From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose reste modéré dans la BPCO.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DEPUIS LE DERNIER EXAMEN PAR LA COMMISSION

RCP au dernier renouvellement	RCP dépôt du 12/07/2013
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Voie inhalée uniquement.</p> <p>Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.</p> <p>Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.</p> <p>Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Par exemple, administrés par voie inhalée, 100 microgrammes de propionate de fluticasone sont approximativement équivalents à 200 microgrammes de dipropionate de béclométazone (BDP) (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Voie d'administration : Voie inhalée.</p> <p>Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.</p> <p>Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par β_2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.</p> <p>Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Par exemple, administrés par voie inhalée, 100 microgrammes de propionate de fluticasone sont approximativement équivalents à 200 microgrammes de dipropionate de béclométazone (BDP) (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, β_2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.</p>

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol
2 fois par jour

ou

une inhalation de 250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol
2 fois par jour

ou

une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol
2 fois par jour

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

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Seretide utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 des critères de sévérité évoqués ci-dessus ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 100 microgrammes/50 microgrammes de Seretide ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Enfants de 4 ans et plus :

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol
2 fois par jour

ou

une inhalation de 250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol
2 fois par jour

ou

une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol
2 fois par jour

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

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Seretide utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 des critères de sévérité évoqués ci-dessus ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 100 microgrammes/50 microgrammes de Seretide ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique

Enfants de 4 ans et plus :

<p>une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour.</p> <p>Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.</p> <p>Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.</p> <p><u>Bronchopneumopathie chronique obstructive</u></p> <p><i>Adultes :</i></p> <p>une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour.</p> <p><u>Populations à risque :</u></p> <p>Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.</p> <p><u>Utilisation du Diskus</u></p> <p>Après ouverture du dispositif, pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres, la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.</p>	<p>une inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.</p> <p>Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.</p> <p>Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.</p> <p><u>Bronchopneumopathie chronique obstructive</u></p> <p><i>Adultes :</i></p> <p>une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour.</p> <p><u>Populations à risque :</u></p> <p>Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.</p> <p><u>Utilisation du Diskus</u></p> <p>Après ouverture du dispositif, pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres, la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>L'adaptation d'un traitement anti-asthmatique se fait par palier en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire.</p> <p>Seretide n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée paroxystique. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.</p> <p>Le traitement par Seretide ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.</p> <p>Des évènements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Seretide. Il convient d'informer les</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Seretide n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée paroxystique. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.</p> <p>Le traitement par Seretide ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.</p> <p>Des évènements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Seretide. Il convient d'informer les</p>

patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin. Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. De même, si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite d'un traitement par Seretide, une consultation médicale est nécessaire.

Chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO, la prescription d'une corticothérapie complémentaire doit être prise en compte.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Seretide doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Seretide doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une détérioration symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

Rarement, Seretide peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. Par conséquent, Seretide doit être utilisé avec

patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de médicaments bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée (dit « médicament 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 aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Seretide doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Seretide doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par corticoïdes systémiques est habituellement indiqué chez les patients souffrant d'exacerbations de leur BPCO ; par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par Seretide.

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une détérioration symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme les autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide 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.

Rarement, Seretide peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de

prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères, de troubles du rythme cardiaque, de diabète, d'hyperthyroïdie, d'hypokaliémie non corrigée ou chez les patients à risque d'hypokaliémie.

Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de la poudre, doit conduire à l'arrêt du traitement par Seretide Diskus et à un examen clinique du patient. Le traitement devra être réévalué pour envisager le cas échéant, une thérapeutique alternative.

Seretide Diskus contient jusqu'à 12,5 mg de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose.

Des précautions devront être prises lors du relais de la corticothérapie générale par Seretide notamment chez les patients susceptibles de présenter une fonction surrénalienne altérée.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome.

En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.

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

pathologies cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou chez 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 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 Seretide Diskus, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements β_2 agoniste, tels que tremblements, palpitations et maux de tête ont été rapportés, mais ces manifestations sont généralement transitoires passagères et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

Seretide Diskus contient jusqu'à 12,5 mg de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose.

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 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. **Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥ 1000 µg par jour) peuvent être particulièrement à risque.** Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 microgrammes. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.

Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (voir rubrique 4.5).

Une augmentation des cas d'infections respiratoires basses (en particulier pneumonie et bronchite) a été observée dans l'étude TORCH chez des patients atteints de BPCO traités par Seretide par rapport à ceux recevant du

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 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.

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 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, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (voir rubrique 4.5).

Une augmentation des cas d'infections respiratoires basses (en particulier pneumonie et bronchite) a été observée dans l'étude TORCH chez des patients atteints de BPCO traités par Seretide **500 microgrammes/50**

placebo (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Dans cette étude, le risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, était le plus élevé chez les patients âgés, les patients ayant un faible indice de masse corporelle (< 25kg/m²) et ceux ayant une maladie très sévère (VEMS < 30% de la valeur théorique). Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie ou d'autres infections respiratoires basses chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) car les manifestations cliniques de ce type d'infection et d'une simple exacerbation sont souvent confondues. La survenue d'une pneumonie chez un sujet atteint de BPCO à un stade sévère doit conduire à réévaluer le traitement par Seretide.

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

L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple : prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (voir rubrique 4.5).

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

microgrammes/dose deux fois par jour, par rapport à ceux recevant du placebo, ainsi que dans les études SCO40043 et SCO100250 qui ont comparé une dose plus faible de Seretide non approuvée dans la BPCO, de 250 microgrammes/50 microgrammes/dose deux fois par jour contre, 50 microgrammes deux fois par jour de salmétérol seul (voir rubriques 4.8 et 5.1). Une incidence similaire de cas de pneumonie a été observée dans les groupes Seretide de toutes les études. Dans l'étude TORCH, le risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, était le plus élevé chez les patients âgés, les patients ayant un faible indice de masse corporelle (< 25kg/m²) et ceux ayant une maladie très sévère (VEMS < 30% de la valeur théorique). Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie ou d'autres infections respiratoires basses chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) car les manifestations cliniques de ce type d'infection et d'une simple exacerbation sont souvent confondues. La survenue d'une pneumonie chez un sujet atteint de BPCO à un stade sévère doit conduire à réévaluer le traitement par Seretide.

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

L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple : prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (voir rubrique 4.5).

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

[Population pédiatrique](#)

	<p>Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥ 1000 microgrammes par 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'enfant et 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'enfant ou l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie.</p> <p>La croissance des enfants 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.</p>
--	--

4.8. Effets indésirables

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.

Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été décrits dans les essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération. Les effets indésirables « très rares » sont issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classes organiques	Effets indésirables	Fréquence
Troubles cardiaques	Palpitations	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arrhythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Très rare
Troubles du système nerveux	Maux de tête	*Très fréquent
	Tremblements	Fréquent
Affections oculaires	Cataracte, glaucome	Très rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhino-pharyngite	**# Très fréquent
	Gêne pharyngée	Fréquent
	Raucité de la voix/dysphonie	Fréquent
	Sinusite	*# Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Bronchospasme paradoxal	Très rare
	Contusions	*# Fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Fractures traumatiques	*# Fréquent

4.8. Effets indésirables

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.

Les effets secondaires associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et 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.

Classes organiques	Effets indésirables	Fréquence
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent ^{1,3,5}
	Bronchite	Fréquent ^{1,3}
	Candidose Oesophagienne	Rare
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de :	Peu fréquent
	- Réactions cutanées d'hypersensibilité	
	- Angioœdème (principalement œdème facial et oropharyngé)	
	- Symptômes respiratoires (dyspnée)	
Troubles endocriniens	- Symptômes respiratoires (bronchospasme)	Rare
	- Réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique	Rare
	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

	Arthralgies	Très rare
	Myalgies	Très rare
Troubles endocriniens	Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie	# Fréquent Très rare
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée Pneumonie Bronchite	Fréquent *# Fréquent *# Fréquent
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de : - Réactions cutanées d'hypersensibilité - Angioœdème (principalement œdème facial et oropharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme), réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique.	Peu fréquent Très rare
Troubles psychiatriques	Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement incluant hyperactivité et irritabilité (<i>notamment</i> chez les enfants)	Très rare

*Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.

**Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo.

#Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude dans la BPCO.

Effets indésirables associés au salmétérol :

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

Effets indésirables associés au propionate de fluticasone :

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie	Fréquent ³ Peu fréquent ⁴
Troubles psychiatriques	Anxiété Troubles du sommeil Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (<i>principalement</i> chez les enfants) Dépression, agressivité (<i>principalement</i> chez les enfants)	Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Maux de tête Tremblements	Très fréquent ¹ Peu fréquent
Troubles oculaires	Cataracte Glaucome	Peu fréquent Rare ⁴
Troubles cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhino-pharyngite Gêne pharyngée Raucité de la voix/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Très fréquent ^{2,3} Fréquent Fréquent Fréquent ^{1,3} Rare ⁴
Troubles cutanés et sous cutanés	Contusions	Fréquent ^{1,3}
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires Fractures traumatiques Arthralgies Myalgies	Fréquent Fréquent ^{1,3} Fréquent Fréquent

1. Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.

Une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée peuvent survenir chez certains patients. Elles peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau après utilisation de Seretide. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide Diskus.

Des pneumonies ont été rapportées dans des études menées chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO (voir rubrique 5.1).

Les effets systémiques (Syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde), inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome sont possibles (voir rubrique 4.4).

Des hyperglycémies ont été très rarement rapportées (voir rubrique 4.4).

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir à la suite de l'inhalation (voir rubrique 4.4).

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.
5. Voir rubrique 5.1.

Description de certains effets indésirables

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

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après 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 Seretide Diskus, 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 oesophagienne, peuvent survenir chez certains patients. Les candidoses buccales et pharyngées peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage des dents après utilisation de Seretide. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par des antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide.

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 – voir Annexe V.