

# SERETIDE ACCUHALER/DISKUS™

Salmétérol/Propionate de fluticasone

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dispositif en plastique renfermant une bande d'aluminium de 28 ou 60 blisters régulièrement espacés, contenant chacun 50 microgrammes de salmétérol (sous forme xinafoate) et 100 microgrammes de propionate de fluticasone.

Dispositif en plastique renfermant une bande d'aluminium de 28 ou 60 blisters régulièrement espacés, contenant chacun 50 microgrammes de salmétérol (sous forme xinafoate) et 250 microgrammes de propionate de fluticasone.

Dispositif en plastique renfermant une bande d'aluminium de 28 ou 60 blisters régulièrement espacés, contenant chacun 50 microgrammes de salmétérol (sous forme xinafoate) et 500 microgrammes de propionate de fluticasone.

## FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

## DONNEES CLINIQUES

### Indications

#### **Asthme (Maladie Obstructive Réversible des Voies Respiratoires)**

*SERETIDE* est indiqué en traitement continu de l'asthme.

Cela peut inclure:

Des patients bien contrôlés par la prise de bêta-2 agoniste à longue durée d'action et de corticoïdes inhalés.

Des patients qui présentent des symptômes sous l'actuelle corticothérapie inhalée.

Des patients sous traitement bronchodilatateur régulier qui ont besoin d'une corticothérapie inhalée.

#### **Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)**

*SERETIDE* est indiqué dans le traitement d'entretien de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), y compris la bronchite chronique, l'emphysème et a montré une réduction de la mortalité toutes causes confondues.

## **Posologie et administration**

Voie inhalée uniquement.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimum, *SERETIDE* Accuhaler/Diskus doit être administré régulièrement même lorsque les symptômes ont disparu.

Le médecin devra régulièrement vérifier que le dosage prescrit de *SERETIDE* est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

### **Asthme (Maladie Obstructive Réversible des Voies Respiratoires)**

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par l'administration de *SERETIDE*, deux fois jour, la recherche de la posologie minimale efficace peut comprendre l'administration de *SERETIDE* une fois par jour.

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.

Si un patient n'est pas bien contrôlé par une corticothérapie inhalée seule, la substitution par *SERETIDE* à une dose thérapeutique équivalente de corticoïdes peut conduire à une amélioration dans le contrôle de l'asthme. Pour les patients bien contrôlés par une corticothérapie seule, la substitution avec *SERETIDE* peut permettre une réduction de la dose de corticoïde tout en conservant le contrôle de l'asthme. Voir rubrique « *Pharmacodynamie* ».

Posologie recommandées :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus:

Une inhalation (de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone), 2 fois par jour.

ou

Une inhalation (de 50 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone), 2 fois par jour.

ou

Une inhalation (de 50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone), 2 fois par jour.

Enfants de 4 ans et plus :

Une inhalation (de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone), 2 fois par jour.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de *SERETIDE* chez les enfants de moins de 4 ans.

## **Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)**

Pour les adultes, la posologie recommandée est une inhalation de 50/250 à 50/500 microgrammes de salmétérol et de propionate de fluticasone, 2 fois par jour. A une dose de 50/500 microgrammes, 2 fois par jour, *SERETIDE* a montré une réduction de la mortalité toutes causes confondues (*voir Etudes Cliniques*).

### **Populations particulières:**

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

### **Contre-indications**

*SERETIDE* est contre-indiqué chez les patients présentant un antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants (*voir Liste des excipients*)

### **Mises en garde et Précautions**

*SERETIDE* n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée paroxystique. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. Egalement, le médecin doit réévaluer le patient, lorsque le dosage actuel de *SERETIDE* ne donne pas un contrôle adéquat de l'asthme. 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.

Une augmentation des cas de pneumonie a été observée dans une étude chez des patients atteints de BPCO traités par *SERETIDE* (*voir Effets indésirables*). Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO car les manifestations cliniques de la pneumonie et d'une simple exacerbation sont souvent confondues. Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, *SERETIDE* doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

*SERETIDE* doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.

Des effets cardiovasculaires, comme une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque peuvent être occasionnellement observés avec tous les agents sympathomimétiques, particulièrement s'ils sont administrés à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Pour cette raison, *SERETIDE* doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante. A des doses thérapeutiques élevées, les agents sympathomimétiques peuvent entraîner une baisse transitoire de la kaliémie. Par conséquent, *SERETIDE* doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque d'hypokaliémie.

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 (*voir Surdosage*). Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Il est important donc d'ajuster la posologie du corticoïde inhalé à la plus faible dose permettant de conserver une maîtrise efficace de l'asthme.

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 et une corticothérapie adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis (*voir Surdosage*). Il est recommandé de surveiller régulièrement le poids des enfants recevant une corticothérapie inhalée prolongée.

En raison de la possibilité d'une inhibition des fonctions surrénaliennes, les patients qui passent d'une corticothérapie par voie orale au propionate de fluticasone en inhalation doivent être traités avec précaution et la fonction corticosurrénalienne doit être régulièrement surveillée.

Après l'introduction du propionate de fluticasone, le retrait de la thérapie systémique doit être progressif et les patients encouragés à porter une carte indiquant qu'il pourrait avoir besoin d'un supplément de corticoïdes en cas de stress. Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (*voir Effets indésirables*). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.

Pendant l'utilisation post-marketing, des interactions cliniquement significatives ont été rapportées chez les patients recevant du propionate de fluticasone et du ritonavir, entraînant des effets systémiques des corticoïdes comme le syndrome de Cushing et une inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque de survenue d'effets indésirables systémiques des corticoïdes (*voir Interactions*)

Les données d'une vaste étude contrôlée menée aux Etats-Unis (SMART) comparant l'innocuité du *SEREVENT* (un composant de *SERETIDE*) à celle d'un placebo, pris en plus du traitement habituel, révèlent une augmentation des décès liés à l'asthme chez les patients recevant le *SEREVENT*. Les données de cette étude suggèrent que les patients afro-américains peuvent être à plus grand risque d'évènements respiratoires graves ou de décès d'origine respiratoire lorsqu'ils utilisent *SEREVENT* comparé au placebo. Il n'a pas

pu déterminer si ces observations étaient d'origine pharmacogénétique ou d'autres facteurs. Cette étude SMART ne permet pas de déterminer si l'utilisation concomitante de corticoïdes inhalés modifie le risque de décès liés à l'asthme (*voir Etudes Cliniques*) L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition au *SEREVENT* pouvant entraîner une prolongation de l'intervalle QTc. La prudence est recommandée lorsque les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (le kétoconazole par exemple) sont co-administrés avec *SEREVENT*. (*voir Interactions, et Pharmacocinétiques*).

Comme avec tout autre traitement par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par un accroissement immédiat de la respiration sifflante après l'administration. Ceci doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de *SERETIDE* Diskus ou aérosol, de réévaluer l'état du patient et, au besoin, d'instituer une thérapie alternative (*Voir Effets indésirables*).

Des effets secondaires d'un traitement par des beta-2 agonistes, comme des tremblements, palpitations et céphalées, ont été rapportés. Ces effets sont passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier (*voir Effets indésirables*)

## **Interactions**

Les bêta-bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme sauf nécessité absolue.

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 important et d'une forte clairance plasmatique médiée par le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible Une étude d'interaction réalisée chez des volontaires sains a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques du cortisol. Depuis que le produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques des corticostéroïdes, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone par inhalation et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

Des études ont montré que d'autres inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Néanmoins, la prudence est conseillée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

L'administration concomitante de kétoconazole et de *SEREVENT* augmente de manière significative l'exposition plasmatique du salmétérol (1,4 fois la  $C_{max}$  et 15 fois l'ASC) pouvant entraîner une prolongation de l'intervalle QTc. (*voir Mises en garde et Précaution et Pharmacocinétique*).

## **Grossesse et Allaitement**

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'homme. Les études menées sur les animaux n'ont révélé aucun effet du propionate de fluticasone ou du xinafoate de salmétérol sur la fécondité des hommes ou des femmes.

Il existe peu de données concernant les femmes enceintes. L'utilisation des médicaments pendant la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

Les résultats d'une étude épidémiologique rétrospective n'ont pas établi un risque plus accru de malformations congénitales majeures (MCM) à la suite d'une exposition au propionate de fluticasone par rapport à d'autres corticostéroïdes inhalés, au cours du premier trimestre de la grossesse (*Voir Pharmacodynamie*).

Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal, soit en monothérapie ou en association, ont montré des effets attendus sur le fœtus à des niveaux d'exposition systémique excessive d'un puissant agoniste bêta-2 adrénergique et de glucocorticostéroïde.

Une expérience clinique plus vaste avec des médicaments de ces classes n'a révélé aucune évidence que ces effets sont pertinents à des doses thérapeutiques.

Les concentrations plasmatiques de salmétérol et de propionate de fluticasone après inhalation de doses thérapeutiques sont très faibles et par conséquent les concentrations dans le lait maternel devraient être également faibles. Cela est supporté par des études effectuées au cours de la lactation chez l'animal, où de faibles concentrations ont été mesurées dans le lait maternel. Il n'y a pas de données disponibles pour le lait maternel.

L'administration lors de l'allaitement ne devrait être envisagée que si les avantages attendus pour la mère l'emportent sur les éventuels risques pour l'enfant.

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

Il n'y a pas d'études spécifiques sur les effets du *SERETIDE* sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Mais la pharmacologie des deux médicaments n'a montré aucun effet.

## **Effets indésirables**

Tous les effets secondaires associés aux constituants individuels, le salmétérol et le propionate de fluticasone sont cités ci-dessous. Il n'y a pas d'effets indésirables

additionnels attribués à l'association lorsqu'ils sont comparés aux profils d'effets indésirables des constituants individuels.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ). La majorité des fréquences ont été définies sur la base des données groupées d'essais cliniques de 23 études sur l'asthme et 7 études sur le BPCO. Tous les effets indésirables n'ont pas été rapportés à partir d'essais cliniques. Pour ces effets, la fréquence a été calculée sur la base des données spontanées.

## **Données d'essais cliniques**

### **Infections et infestations**

Fréquent: Candidose buccale et pharyngée, pneumonie (chez les patients de BPCO).

Rare: Candidose œsophagienne

### **Troubles du système immunitaire**

Réactions d'hypersensibilité:

Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité cutanée, dyspnée.

Rare: Réactions anaphylactiques

### **Troubles endocriniens**

Les effets systémiques possibles comprennent (*voir Mises en garde et Précautions*):

Peu fréquent: Cataracte

Rare: Glaucome

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition.**

Peu fréquent: Hyperglycémie.

### **Troubles psychiatriques**

Peu fréquent: Anxiété, troubles du sommeil.

Rare: Modifications du comportement incluant hyperactivité et irritabilité (principalement chez les enfants).

### **Troubles du système nerveux**

Très fréquent: Céphalées (*voir Mises en garde et Précautions*).

Peu fréquent: Tremblements (*voir Mises en garde et Précautions*).

### **Troubles cardiaques**

Peu fréquent: Palpitations (*voir Mises en garde et Précautions*), tachycardie, fibrillation auriculaire.

Rare: Arythmies cardiaques y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles.

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Fréquent: Enrouement/dysphonie.

Peu fréquent: Irritation de la gorge.

### **Troubles cutanés et sous-cutanés**

Peu fréquent: Contusions.

### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Fréquent: Crampes musculaires, arthralgie.

### **Données après commercialisation**

#### **Troubles du système immunitaire**

Réactions d'hypersensibilité se manifestant comme:

Rare: Angioœdème (principalement facial et œdème oropharyngé) et bronchospasme.

#### **Troubles endocriniens**

Des possibles effets systémiques comprennent (*voir Mises en garde et Précautions*):

Rare: Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse.

#### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Rare: Bronchospasme paradoxal (*voir Mises en garde et Précautions*)

### **Surdosage**

Les informations disponibles sur le surdosage avec *SERETIDE*, le salmétérol et/ou le propionate de fluticasone sont présentées ci-dessous:

Les signes et les symptômes habituels d'un surdosage de salmétérol sont caractéristiques d'une stimulation excessive des récepteurs bêta-2 adrénergiques, notamment tremblements, céphalées, tachycardie, élévations de la tension artérielle systolique, arythmies et hypokaliémie. Il n'existe pas de traitement spécifique pour un surdosage de



salmétérol et de propionate de fluticasone. Le cas échéant, il convient d'instaurer un traitement de soutien et de surveiller l'état du patient s'il y a lieu. L'inhalation de doses excessives de propionate de fluticasone peut entraîner une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Aucune mesure spéciale d'urgence n'est habituellement nécessaire, puisque la fonction surrénalienne redevient normale en quelques jours.

Si des doses supérieures à celles approuvées de *SERETIDE* sont prises pendant de longues périodes, une suppression corticosurrénalienne importante pourrait s'ensuivre. On a observé de très rares cas de crise aiguë d'insuffisance surrénalienne chez des enfants exposés à des doses plus élevées que les doses approuvées (plusieurs mois ou années) ; les caractéristiques observées comprennent l'hypoglycémie associée à un état de conscience réduite et/ou de convulsions. Les situations qui pourraient déclencher une crise aiguë d'insuffisance surrénalienne comprennent l'exposition à un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute réduction rapide de la posologie du propionate de fluticasone en inhalation.

Il n'est pas recommandé que des patients reçoivent des doses plus élevées que celles approuvées de *SERETIDE*. Il est important de revoir régulièrement le traitement et de réduire la posologie à la dose minimale approuvée permettant d'avoir un contrôle efficace de la maladie (voir *Posologie et administration*).

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Pharmacodynamie**

#### **Essais cliniques de SEREVENT**

##### **Asthme**

L'étude SMART (Sameterol Multi-center Asthma Research) était une importante étude réalisée aux Etats-Unis, dans le but de comparer l'innocuité de *SEREVENT* à celle d'un placebo, ajoutés au traitement antiasthmatique habituel. Il n'y avait pas de différences significatives dans le critère d'évaluation principal du nombre combiné de décès et de manifestations menaçant le pronostic vital attribuables à des troubles respiratoires. L'étude a montré une augmentation significative des décès liés à l'asthme chez les patients recevant du *SEREVENT* (13 sur 13 176 de patients traités par *SEREVENT* pendant 28 semaines contre 3 décès sur 13 179 patients sous placebo). L'étude n'avait pas pour but d'évaluer l'impact de l'utilisation concomitante des corticostéroïdes inhalés. Toutefois, les analyses *a posteriori* des groupes de traitement n'ont pas montré de différence significative sur les décès liés à l'asthme pour les patients qui prenaient des corticostéroïdes au départ (4/6127 sur *SEREVENT* contre 3/6138 sous placebo). Le nombre de décès liés à l'asthme dans les groupes de patients qui ne prenaient pas de corticostéroïdes inhalés était de 9/7049 sous *SEREVENT* contre 0/7041 sous placebo.

De plus, une méta-analyse de 42 études cliniques incluant 8030 patients sous *SERETIDE* et 7925 patients sous *FLIXOTIDE* n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le *SERETIDE* et le *FLIXOTIDE* pour les effets indésirables respiratoires graves ou des hospitalisations liées à l'asthme.

## Essais cliniques *SERETIDE*

### Asthme

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) réalisée chez 3416 patients asthmatiques a comparé la tolérance et l'efficacité de *SERETIDE* à une corticothérapie inhalée seule. La posologie était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le contrôle total<sup>##</sup> ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. Le contrôle devait être conservé au moins 7 des 8 dernières semaines de traitement. L'étude a montré:

- 71% des patients traités avec *SERETIDE* ont atteint 'Bon contrôle'<sup>#</sup> de l'asthme comparé à 59% de patients sous corticothérapie inhalée seule.
- 41% des patients traités avec *SERETIDE* ont atteint 'Contrôle Total'<sup>#</sup> de l'asthme comparé à 28% de patients sous corticothérapie inhalée seule. Ces effets ont été observés plus tôt avec *SERETIDE* comparé à la corticothérapie inhalée seule et à faible dose.

L'étude GOAL a également montré que:

- Le taux d'exacerbations était 29% inférieur avec *SERETIDE* comparé à la corticothérapie inhalée seule.
- L'obtention de 'Bon contrôle' et 'Contrôle Total' s'est traduite par une amélioration de la qualité de vie (QdV). 61% des patients ont signalé une diminution voire inexistante de leur qualité de vie, évaluée à l'aide d'un questionnaire spécifique sur la qualité de vie de l'asthme, après traitement avec *SERETIDE* comparativement à 8% des patients au début de l'étude.

Asthme bien contrôlé<sup>#</sup>; au moins 2 jours avec score symptôme supérieur à 1 (score symptôme 1 est défini comme 'symptômes se manifestant pendant un brève période de la journée'), l'utilisation d'un beta-2 agoniste de courte durée d'action au moins 2 jours et jusqu'à 4 occasions/semaine, débit expiratoire matinal inférieur ou égal à 80% de la valeur théorique, aucun réveil nocturne, aucune exacerbation et aucun effet indésirable entraînant la modification du traitement. Contrôle total de l'asthme<sup>##</sup>; pas de symptômes, pas d'utilisation d'un beta-2 agoniste de courte durée d'action, DEP matinal supérieur ou égal à 80% de la valeur théorique, aucun réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant la modification du traitement.

Deux autres études ont montré des améliorations dans la fonction pulmonaire, pourcentage de jours sans symptômes et réduction dans l'utilisation de médicament de secours, à une dose de corticostéroïdes inhalés 60% inférieure avec *SERETIDE* comparativement au traitement avec un corticostéroïde seul, même si le contrôle de l'inflammation des voies respiratoires, mesuré par une biopsie bronchique et un lavage broncho-alvéolaire, a été maintenu.

Des études additionnelles ont montré que le traitement avec *SERETIDE* améliore de manière significative les symptômes de l'asthme, la fonction pulmonaire et réduit

l'utilisation des médicaments de secours comparativement au traitement avec les constituants seuls ou le placebo. Les résultats de l'étude GOAL montre que les améliorations vues avec *SERETIDE*, dans ces critères, sont maintenus jusqu'au moins 12 mois.

## **BPCO**

Patients présentant des symptômes de BPCO sans restriction à 10% de réversibilité à un bêta-2 agoniste à courte durée d'action :

Des essais cliniques contrôlés à placebo, de plus de 6 mois, a montré que la prise régulière de *SERETIDE* 50/250 et 50/500 microgrammes améliore rapidement et de manière significative la fonction respiratoires, réduit significativement la dyspnée et la consommation de médicaments destinés au traitement des symptômes aigus. Il y avait également des améliorations significatives de l'état de santé.

Patients présentant des symptômes de BPCO à moins de 10% de réversibilité à un beta-2 agoniste à courte durée d'action:

Les études cliniques contrôlées contre placebo, d'une durée de 6 ou 12 mois, ont montré qu'une prise régulière de *SERETIDE* 50/500 microgrammes améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et la consommation des médicaments destinés au traitement des symptômes aigus. Il y avait également des améliorations de l'état de santé. *SERETIDE* 50/500 microgrammes était efficace dans l'amélioration de la fonction respiratoire, l'état de santé et la réduction du risque d'exacerbations du BPCO, aussi bien chez les actuels que les anciens fumeurs.

### Etude TORCH (TOWARDS A REVOLUTION IN COPD HEALTH):

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par *SERETIDE* Diskus 500 µg/50 µg/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 µg/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 µg/dose 2 fois par jour ou par placebo chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO présentant à l'inclusion, un VEMS (pré-bronchodilatateur) < 60 % de la valeur théorique ont été randomisés pour recevoir les traitements médicamenteux en double aveugle.

Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser leur traitement habituel de la BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie systémique au long cours. La survie à 3 ans a été déterminée pour l'ensemble des patients y compris ceux ayant arrêté le traitement en cours d'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité globale à 3 ans avec *SERETIDE* par rapport au placebo.

	Placebo N = 1524	Salmétérol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	<i>SERETIDE</i> 50/500 N = 1533
Mortalité globale à 3 ans				
Nombre de décès (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risque relative vs Placebo (IC) valeur du « p »	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Risque relatif <i>SERETIDE</i> 50/500 vs constituants (IC) valeur du « p »	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. P valeur déterminée après ajustement prenant en compte les 2 analyses intermédiaires sur le critère principal d'efficacité- Analyse log-rank stratifiée en fonction du degré de tabagisme.

*SERETIDE* a réduit le risque de décès à tout moment pendant les 3 ans de 17, 5% par rapport au placebo (Risque relative 0,825 (IC 95%, 0,68 à 1,00 p=0.052; tout ajusté pour les analyses intermédiaires). Il y avait une diminution de 12% des risques de décès toutes causes confondues à tout moment pendant les 3 ans pour le salmétérol par rapport au placebo (p=0,180 et une augmentation de 6% pour le FP par rapport au placebo (p=0,525). Une analyse d'appui à l'aide du modèle du risqué proportionnel de Cox a donné un risqué relative de 0,811 (IC 95% : 0,670 à 0,982, p=0,0031) pour *SERETIDE* par rapport au placebo représentant une diminution de 19% du risqué de décès à tout moment pendant les 3 ans. Le modèle a été ajusté pour les facteurs importants (statut du fumeur, âge, sexe, religion, DEP de base et indice de masse corporelle). Il n'y a pas eu de preuve que ces facteurs soient affectés par le traitement. Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à leur BPCO durant les 3 ans était de 6,0% pour le placebo, 6,1% pour le salmétérol, 6,9% pour le FP et 4,7% pour *SERETIDE*.

*SERETIDE* a réduit le taux d'exacerbations modérées à sévères de 25% (95% IC: 19% à 31%; p<0.001) par rapport au placebo 12% par rapport au salmétérol (95% IC: 5% à 19%, p=0.002) et 9% par rapport au FP (95% IC: 1% à 16%, p=0.024). Le taux d'exacerbations avec le salmétérol et le propionate de fluticasone était significativement diminué par rapport au placebo, respectivement de 15% (95% IC: 7% à 22%; p<0.001) et 18% (95% IC: 11% à 24%; p<0.001).

La qualité de vie, mesurée à l'aide du Questionnaire Respiratoire de l'Hôpital St George (SGRQ), a été améliorée dans chacun des groupes des traitements actifs comparativement au placebo. Dans le groupe de patients traités par *SERETIDE*, l'amélioration moyenne sur 3 ans était de -3,1 unités (IC 95 % [-4,1 à -2,1], p<0,001) par rapport au placebo, de -2,2 unités (p<0,001) par rapport au salmétérol et de -1,2 unités par rapport à FP (p=0,017). Au cours de la période de traitement de 3 ans, les valeurs FEV<sub>1</sub> étaient supérieures chez les sujets traités par *SERETIDE* par rapport à ceux traités par le placebo

(différence moyenne sur 3 ans, 92ml, IC à 95% : 75 à 108 ml ;  $p < 0,001$ ). *SERETIDE* était également plus efficace que le salmétérol ou le FP dans l'amélioration du FEV<sub>1</sub>. (différence moyenne de 50 ml,  $p < 0,001$  pour le salmétérol et 44 ml,  $p < 0,001$  pour le propionate de fluticasone).

La probabilité estimée dans l'étude sur 3 ans, de la survenue d'une pneumonie rapportée en tant qu'évènement indésirable était de 12,3 % pour le placebo ; 13,3% pour le salmétérol ; 18,3 % pour le propionate de fluticasone et 19,6 % pour *SERETIDE* (Risque relatif pour *SERETIDE* vs placebo : 1,64 (IC 95 % [1,33 à 2,01],  $p < 0,001$ )). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité en relation avec la survenue de pneumonies. Le nombre de cas où la cause principale du décès a été attribuée à la survenue d'une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour *SERETIDE*. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le pourcentage d'apparition de fracture osseuse (placebo : 5,1 % ; salmétérol : 5,1 % ; FP : 5,4 % et *SERETIDE* : 6,3 % - Risque relatif pour *SERETIDE* vs placebo : 1,22 (IC 95 % [0,87 à 1,72],  $p = 0,248$ ). L'incidence des effets secondaires oculaires, osseux et des troubles de l'axe HPA était faible et aucune différence n'a été observée entre les traitements. Il n'y avait aucune preuve d'une augmentation des effets secondaires cardiaques dans les groupes de traitement recevant le salmétérol.

### **Utilisation pendant la grossesse de médicaments de l'asthme contenant du propionate de fluticasone**

Une étude épidémiologique rétrospective d'observation de cohortes utilisant des dossiers médicaux électroniques du Royaume-Uni a été réalisée pour évaluer le risque de MCM à la suite du premier trimestre d'exposition au PF inhalé seul et au *SERETIDE* relatif au non- PF contenant le CSI. Aucun contrôle par placebo n'a été inclus dans cette étude.

Dans la cohorte d'asthme des 5362 grossesses du premier trimestre exposées au CSI, 131 MCM diagnostiquées ont été identifiées ; 1612 (30%) ont été exposées au PF ou au *SERETIDE* desquelles 42 MCM diagnostiquées ont été identifiées. Le rapport de cotes ajusté des MCM diagnostiquées pour 1 an était 1,1 (95% CI : 0,5 – 2,3) pour les femmes exposées au PF par rapport aux femmes non exposées au PF CSI atteintes d'asthme modéré et 1,2 (95% CI : 0,7 – 2,0) pour les femmes atteintes d'un asthme considérable à grave. Aucune différence dans le risque de MCM n'a été identifiée après le premier trimestre d'exposition au PF seul par rapport au *SERETIDE*. Les risques absolus de MCM dans les strates de sévérité de l'asthme vont de 2,0 à 2,9 pour 100 grossesses exposées au PF, ce qui est comparable aux résultats d'une étude de 15.840 grossesses non exposées aux traitements contre l'asthme dans la Base de données de recherches de médecine générale (2,8 cas de MCM pour 100 grossesses).

## **Mécanisme d'action:**

*SERETIDE* contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possède des modes d'action différents. Le salmétérol protège contre les symptômes et le propionate de fluticasone améliore la fonction respiratoire et prévient des exacerbations de la maladie. *SERETIDE* peut se révéler plus pratique chez les patients tenus de prendre en concomitance un bêta-2 agoniste et une corticothérapie inhalée. Le mécanisme d'action de chacun de ces médicaments est expliqué ci-dessous :

### **Salmétérol:**

Le salmétérol est un agoniste sélectif à longue durée d'action (12 heures) des récepteurs bêta-adrénergiques possédant une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur. Ces propriétés pharmacologiques du salmétérol offrent une protection plus efficace contre la broncho-constriction provoquée par l'histamine et produit un effet bronchodilatateur qui dure plus longtemps, soit au moins 12 heures comparativement aux doses recommandées de bêta-2 agonistes classiques à courte durée d'action. Des études *in vitro* ont montré que le salmétérol est un inhibiteur puissant et à action prolongée de la libération, à partir du poumon humain, des médiateurs des mastocytes, comme l'histamine, les leucotriènes et la prostaglandine D<sub>2</sub>.

Chez l'humain, le salmétérol inhibe les réactions immédiates et retardée aux allergènes inhales. La réaction retardée est inhibée durant plus de 30 heures après la prise d'une seule dose, même lorsque l'effet bronchodilatateur a disparu. L'importance clinique de ces résultats n'est pas encore élucidée. L'action du salmétérol est différente de l'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes.

### **Propionate de Fluticasone:**

Le propionate de fluticasone est un glucocorticostéroïde anti-inflammatoire puissant. Inhalé aux doses thérapeutiques, il exerce une forte action anti-inflammatoire directe dans les poumons, entraînant une réduction des symptômes et des exacerbations de l'asthme, sans provoquer autant d'effets indésirables que les corticostéroïdes à action systémique.

Chez les enfants et les adultes, la production journalière d'hormones corticosurrénales restent habituellement dans les normes pendant le traitement chronique avec le propionate de fluticasone, même aux plus fortes doses recommandées. Après le transfert à partir d'autres stéroïdes inhalés, la production journalière s'améliore progressivement malgré l'utilisation intermittente ancienne et présente de stéroïdes oraux, démontrant ainsi le retour de la fonction surrénalienne à la normale avec le propionate de fluticasone inhalé. La réserve surrénale reste également normale pendant le traitement chronique, telle que mesurée par une augmentation normale sur un test de simulation. Cependant, toute insuffisance résiduelle de la réserve surrénalienne d'un traitement peut persister pendant un temps considérable et doit être gardée à l'esprit (*voir Mises en garde et Précautions*)

## Pharmacocinétiques

Rien n'indique que l'inhalation concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone modifie le comportement pharmacocinétique de ces substances chez l'animal ou chez l'être humain.

La pharmacocinétique peut donc être considérée séparément.

Dans le cadre d'une étude croisée, contrôlée par placebo, évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse chez 15 sujets sains, l'administration concomitante de *SEREVENT* (50 mcg deux fois par jour par inhalation) et de kétoconazole (400 mg une fois par jour par voie orale), pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol ( $C_{max}$  1,4 fois plus élevée et ASC 15 fois plus élevée). Aucune hausse de l'accumulation de salmétérol n'a été observée lors de l'administration d'une dose répétée. Trois sujets ont cessé de prendre *SEREVENT* en association avec le kétoconazole en raison de la prolongation de l'intervalle QTc ou à de palpitations accompagnées de tachycardie sinusale. Dans le cas des 12 autres sujets, l'administration concomitante de *SEREVENT* et de kétoconazole n'a pas entraîné un effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque, la kaliémie ou la durée de l'intervalle QTc. (voir *Mises en garde et Précautions, et Interactions*)

### Salmétérol:

Le salmétérol agit localement au niveau des poumons ; les concentrations plasmatiques ne permettent donc pas de prédire l'effet thérapeutique. De plus, les données disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol sont limitées en raison de la difficulté technique du dosage plasmatique du médicament due aux faibles concentrations plasmatiques (environ 200 picogrammes/ml) atteintes après inhalation de doses thérapeutiques. Après administration régulière de salmétérol, l'acide hydroxynaphthoïque peut être décelé dans la circulation systémique, atteignant à l'état d'équilibre des concentrations d'environ 100 nanogrammes/ml. Ces concentrations sont jusqu'à 1000 fois plus faibles que les niveaux observés à l'état d'équilibre dans les études de toxicité. Aucun effet néfaste n'a été observé après l'administration régulière à long terme (plus de 12 mois) chez les patients présentant une obstruction des voies aériennes.

Une étude *in vitro* a montré que le salmétérol est en majeure partie métabolisé en  $\alpha$ -hydroxysalmétérol (oxydation aliphatique) par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Une étude sur l'administration d'une dose répétée de salmétérol et d'érythromycine chez des volontaires sains n'a pas révélé de modifications cliniquement significatives des effets pharmacodynamiques à des doses de 500 mg d'érythromycine, trois fois par jour. Toutefois, une étude évaluant le potentiel d'interaction entre le salmétérol et le kétoconazole a donné une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (voir *Mises en garde et Précautions et Interactions*).

### Propionate de fluticasone :

La biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone selon le dispositif d'inhalation disponible a été estimée en comparant les données pharmacocinétiques de cet agent administré par voie inhalée et par voie intraveineuse. Chez les sujets adultes sains, la

biodisponibilité absolue a été estimée pour le propionate de fluticasone Accuhaler/Dikus (7,8%), le propionate de fluticasone Diskhaler (9,0%), le propionate de fluticasone evohaler (10,9%), le salmétérol-propionate de fluticasone Evohaler (5,3%) et salmétérol-propionate de fluticasone Accuhaler/Diskus (5,5%) respectivement. Chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO un degré moindre d'exposition systémique au propionate de fluticasone inhalé a été observée. L'absorption systémique se fait en grande partie par les poumons. Elle est rapide au début, puis prolongée par la suite. Le reste de la dose inhalée peut être dégluti mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage, entraînant ainsi une biodisponibilité inférieure à 1%. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée. L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 ml/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 litres) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevée (91%). Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation sanguine, essentiellement métabolisé, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, en un dérivé acide carboxylique inactif. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (<0,2%) et moins de 5% de la dose est excrétée sous forme de métabolites. Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs connus du cytochrome P450 3A4, car il existe un risque d'augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone.

### **Populations particulières**

#### ***SERETIDE***

##### **Accuhaler/Diskus:**

L'analyse de la pharmacocinétique de la population a été effectuée en utilisant des données de patients asthmatiques (neuf études cliniques pour le propionate de fluticasone et cinq études pour le salmétérol). Cette analyse a montré les résultats suivants :

- Une exposition plus élevée au propionate de fluticasone a été observée après administration de *SERETIDE* (50/100 microgrammes) par rapport au propionate de fluticasone seul (100 microgrammes) chez les adultes et les adolescents (ratio de 1,52 [IC à 90% 1,08 à 2,13]) et chez les enfants (ratio de 1,20 [IC à 90% 1,06 à 1,37]).
- Une exposition plus élevée au propionate de fluticasone a été observée chez les enfants prenant du *SERETIDE* (50/100 microgrammes) par rapport aux adultes et aux adolescents (ratio 1,63 [IC à 90% ; 1,35 à 1,96]).
- La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Cependant, aucune différence dans les effets de l'axe HHS n'a été observée dans des études cliniques jusqu'à 12 semaines, comparant *SERETIDE* (50/100 microgrammes) et le propionate de fluticasone (100 microgrammes) chez les adultes et adolescents et chez les enfants.



- L'exposition au propionate de fluticasone était similaire à la dose supérieure de *SERETIDE* 50/500 microgrammes par rapport à la dose équivalente de propionate de fluticasone.
- Une exposition plus élevée au salmétérol a été observée chez les enfants prenant du *SERETIDE* (50/100 microgrammes) par rapport aux adultes et adolescents ((ratio de 1,23 [IC à 90% ; 1,10 à 1,38]).
- La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Cependant, aucune différence n'a été signalée dans les effets cardiovasculaires ou le rapport de tremblement entre les adultes, les adolescents et les enfants dans des études cliniques jusqu'à 12 semaines.

## **Données de sécurité préclinique**

Le xinafoate de salmétérol et le propionate de fluticasone ont été largement évalués dans des études de toxicité chez l'animal. Des toxicités significatives surviennent uniquement à des doses supérieures aux doses recommandées pour l'usage humain et ces toxicités étaient celles attendues avec les puissants bêta-2 agonistes et les glucocorticoïdes. Ni le xinafoate de salmétérol, ni le propionate de fluticasone n'ont démontré aucun risque potentiel pour la génotoxicité.

Au cours d'études à long terme, le xinafoate de salmétérol a provoqué l'apparition de tumeurs bénignes du muscle lisse du mésovarium chez la rate et de l'utérus chez la souris.

Les rongeurs sont sensibles à la formation de ces tumeurs induites par les médicaments. Le salmétérol n'est pas considéré comme une substance présentant un risque oncogène significatif chez l'homme.

L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone a abouti à certaines interactions cardiovasculaires à fortes doses. Chez les rats, une légère myocardite auriculaire et une artérite coronaire focale transitoires ont été observées et sont réversibles avec un dosage régulier. Chez les chiens, l'augmentation de la fréquence cardiaque était plus marquée après administration concomitante par rapport au salmétérol seul. La pertinence clinique des ces effets indésirables cardiaques graves n'a pas été observée chez l'homme. Chez les animaux, l'administration concomitante n'a pas modifié les autres toxicités relatives aux classes thérapeutiques.

## **DONNES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Lactose monohydraté (contenant des protéines de lait)).

### **Incompatibilités**

Sans objet.

## **Durée de conservation**

La date de péremption est indiquée sur l'emballage.

## **Précautions particulières de conservation**

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

Conserver dans un endroit sec.

Si votre Accuhaler/Diskus est fourni enveloppé avec une feuille d'aluminium, celle-ci doit être jetée après la première utilisation de votre Accuhaler/Diskus

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

Comme enregistré localement.

## **Précautions particulières d'utilisation/de manipulation**

Votre Accuhaler/Diskus peut être fourni scellé dans une enveloppe en aluminium qui donne une protection contre l'humidité. Si c'est le cas, la feuille d'aluminium ne doit être ouverte que lorsque vous êtes prêt pour utiliser l'Accuhaler/Diskus pour la première fois. Cette feuille d'aluminium doit être jetée dès qu'elle est retirée/ouverte.

Le Accuhaler/Diskus libère une poudre qui est inhalée à travers les poumons.

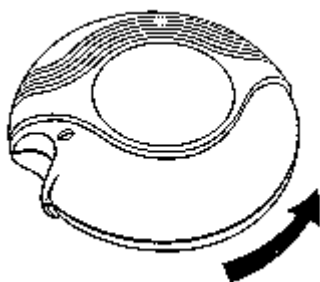
Le dispositif est ouvert et amorcé en faisant glisser le levier. L'embout buccal est ensuite placé dans la bouche et serré autour par les lèvres. La dose peut être inhalée et le dispositif fermé.

Un compteur de doses positionné sur le Accuhaler/Diskus indique le nombre de doses restantes.

## **Instructions pour l'utilisation de votre *SERETIDE* Accuhaler/Diskus**

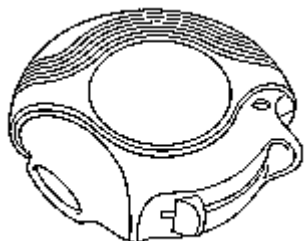
### **FERME**

Quand vous sortez votre Accuhaler/Diskus de sa boîte et retirez toute enveloppe en aluminium, il est en position fermée.



## **OUVERTE**

Lorsqu'il est neuf, l'Accuhaler/Diskus contient 28 ou 60 doses présentées sous forme de poudre et emballées individuellement. Le compteur de doses vous indique le nombre de doses restantes.



Chaque dose est mesurée avec précision et protégée dans un emballage hygiénique. Le dispositif n'exige ni entretien ni recharge.

Le compteur de doses positionné sur le dessus du Diskus vous indique le nombre de doses restantes. Les chiffres 5 à 0 apparaîtront en rouge pour vous avertir qu'il reste peu de doses. L'Accuhaler/Diskus est prêt à être utilisé. Quand vous devez prendre une dose, il vous suffit juste de suivre les cinq étapes illustrées ci-dessous:

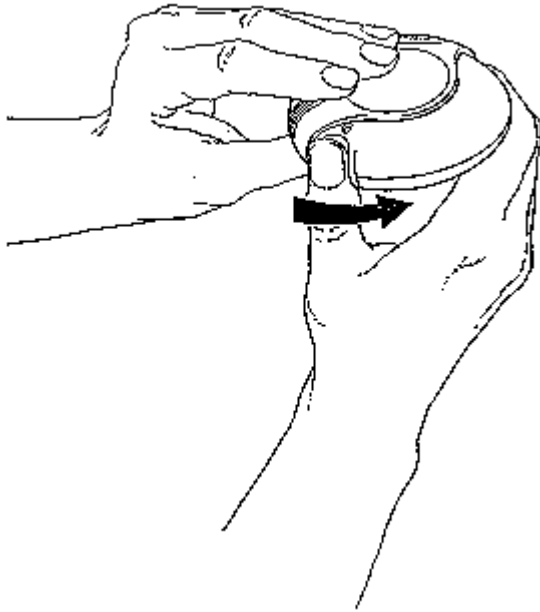
1. Ouvrir.
2. Pousser.
3. Inhaler.
4. Fermer.
5. Rincer.

### **Comment marche votre Accuhaler/Diskus**

Quand vous appuyez sur le levier de votre Accuhaler/Diskus, une petite ouverture apparaît dans l'embout buccal et une dose est libérée, prête pour l'inhalation. Lorsque vous fermez l'Accuhaler/Diskus, le levier revient automatiquement à sa position initiale, et le dispositif est prêt pour votre prochaine dose quand vous en aurez besoin. Le boîtier protège l'Accuhaler/Diskus lorsqu'il n'est pas utilisé.

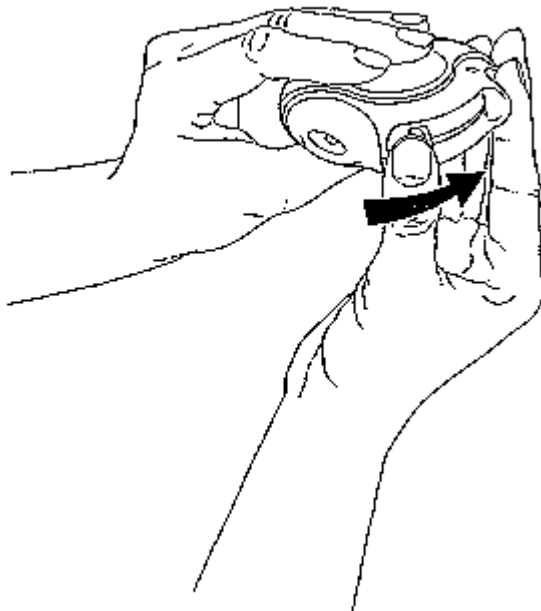
1. Ouvrir – Comment utiliser l'Accuhaler/Diskus.

Pour ouvrir votre Accuhaler/Diskus, tenez le boîtier dans une main et placez le pouce de l'autre main dans l'emplacement prévu à cet effet. Déplacez votre pouce vers l'arrière, jusqu'à ce que vous entendiez un clic.



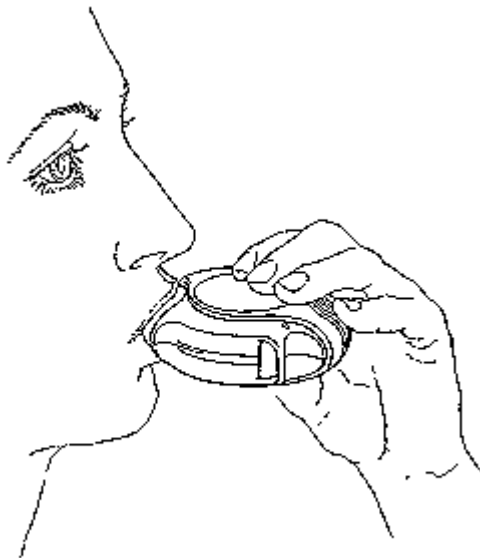
## 2. Pousser.

Tenez votre Accuhaler/Diskus avec l'embout buccal tourné vers vous. Poussez le levier vers l'arrière jusqu'à ce vous entendiez un autre clic. Votre Accuhaler/Diskus est maintenant prêt à être utilisé. Chaque fois que vous poussez le levier vers l'arrière, une dose est libérée en vue de l'inhalation, et le compteur de doses affiche un nouveau chiffre. Ne jouez pas avec ce levier, car cela libère des doses qui seront gaspillées.



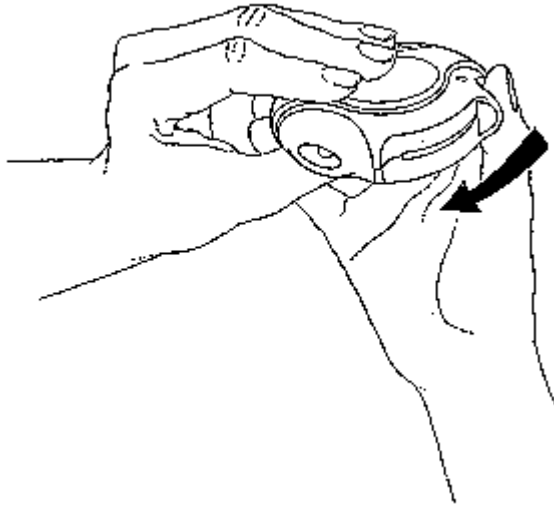
### 3. Inhaler

- Prenez le temps de lire attentivement cette section avant de commencer à inhaler votre dose de médicament.
- Eloignez l'Accuhaler/Diskus de votre bouche. Retenez votre respiration aussi longtemps que possible. Souvenez-vous de ne jamais expirer dans votre Accuhaler/Diskus.
- Placez l'embout buccal dans votre bouche et serrez les lèvres autour. Inspirez régulièrement et profondément par la bouche à travers l'Accuhaler/Diskus, et non par le nez.
- Retirer l'Accuhaler/Diskus de votre bouche.
- Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez.
- Expirez lentement.



### 4. Fermer

Pour fermer votre Accuhaler/Diskus, placez votre pouce dans l'emplacement prévu à cet effet, et ramenez votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un clic. Le levier retourne automatiquement à sa position initiale. Votre Accuhaler/Diskus est maintenant prêt pour une prochaine utilisation.



## 5. Rincer

Rincez-vous la bouche et gargarisez-vous avec de l'eau après chaque utilisation.

Si vous devez prendre deux inhalations, vous devez fermer l'Accuhaler/Diskus et répéter les étapes 1 à 4.

### **RAPPEL**

Gardez votre Accuhaler/Diskus sec.

Gardez-le fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

N'expirez dans votre Accuhaler/Diskus.

Poussez uniquement le levier lorsque vous êtes prêt à prendre une dose.

Ne dépassez pas la dose prescrite

Gardez hors de la portée des enfants.

Toutes les présentations ne sont disponibles dans tous les pays.

**Numéro de version : GDS33/IP118**

**Date de publication: 30 Mar 2015**

*SERETIDE, ACCUHALER, DISKUS* sont des marques commerciales des sociétés du groupe GlaxoSmithKline.