

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrSEREVENT DISKUS

xinafoate de salmétérol en poudre sèche pour inhalation
50 µg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate)/coque

Bronchodilatateur
(stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques)

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de l'approbation initiale :
25 octobre 1994

Date de révision :
2 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243734

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ⁴

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | INDICATIONS | 4 |
| 1.1 | Enfants | 5 |
| 1.2 | Personnes âgées | 5 |
| 2 | CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 | ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 6 |
| 4 | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 7 |
| 4.1 | Considérations posologiques | 7 |
| 4.2 | Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 9 |
| 4.4 | Administration | 9 |
| 4.5 | Dose oubliée..... | 9 |
| 5 | SURDOSAGE | 9 |
| 6 | FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 10 |
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 10 |
| 7.1 | Populations particulières..... | 14 |
| 7.1.1 | Femmes enceintes | 14 |
| 7.1.2 | Femmes qui allaitent | 15 |
| 7.1.3 | Enfants..... | 15 |
| 7.1.4 | Personnes âgées..... | 15 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables | 15 |
| 8.2 | Effets indésirables observés au cours des essais cliniques | 16 |
| 8.2.1 | Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants..... | 20 |
| 8.5 | Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation..... | 21 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 22 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 22 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 22 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 24 |
| 10.1 | Mode d'action | 24 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 24 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 25 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 26 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 26 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | | 27 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 27 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 28 |
| | 14.1 Méthodes et données démographiques | 28 |
| | 14.2 Résultats des études | 31 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 38 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | | 42 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Asthme

SEREVENT DISKUS (xinafoate de salmétérol) est indiqué pour le traitement de l'asthme en appoint seulement à une corticothérapie en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) chez les patients de 4 ans et plus souffrant de maladie obstructive réversible des voies respiratoires, y compris les patients qui souffrent d'asthme nocturne.

L'administration de corticostéroïdes ne doit pas être interrompue lorsqu'un patient reçoit du salmétérol.

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le salmétérol, l'ingrédient actif contenu dans SEREVENT DISKUS, accroissent le risque de décès lié à l'asthme (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'utilisation de SEREVENT DISKUS pour le traitement de l'asthme est contre-indiquée en l'absence de traitement concomitant par un corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). On ne doit prescrire SEREVENT DISKUS à des patients asthmatiques qu'en tant que médicament d'appoint lorsque l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante.

Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. On demandera au patient de cesser le traitement par SEREVENT DISKUS si la maîtrise de l'asthme peut être conservée avec le corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) seul. Il ne convient pas d'utiliser SEREVENT DISKUS chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide d'un corticostéroïde en inhalation à dose faible ou modérée.

SEREVENT DISKUS est un stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques à longue durée d'action et à action lente et ne doit pas être utilisé comme médicament de secours. Pour le soulagement des symptômes d'asthme soudains, on doit avoir recours à un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (comme le salbutamol).

Enfants et adolescents

Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les enfants et les adolescents asthmatiques dont l'état nécessite l'ajout d'un BALA à un corticostéroïde en inhalation, une association médicamenteuse à dose fixe comprenant un corticostéroïde en inhalation et un BALA doit généralement être employée pour assurer l'observance de chaque traitement. Lorsque l'administration d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA en deux dispositifs distincts est indiquée sur le plan clinique, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer l'observance de chaque traitement. Dans les cas où on ne peut assurer l'observance thérapeutique, une association médicamenteuse à dose fixe composée d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA est recommandée.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

SEREVENT DISKUS, administré deux fois par jour (matin et soir), est indiqué pour :

- le traitement d'entretien à long terme des bronchospasmes et pour le soulagement de la dyspnée associés à la MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème.

SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé comme médicament de secours.

1.1 Enfants

Enfants (< 4 ans) : L'usage du xinafoate de salmétérol chez les enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandé à l'heure actuelle, étant donné le peu de données cliniques dont on dispose à ce sujet.

1.2 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées, par ailleurs en bonne santé.

2 CONTRE-INDICATIONS

- SEREVENT DISKUS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des composants du produit, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou du contenant ou à des composés adrénergiques. Pour obtenir une liste complète, voir [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) .
- Les patients souffrant de tachyarythmie.
- La préparation SEREVENT DISKUS (xinafoate de salmétérol) en poudre sèche pour inhalation contient du lactose (qui renferme des protéines du lait) et est contre-indiquée chez les patients allergiques au lactose ou au lait.
- Les patients ayant des antécédents de choc anaphylactique, de réaction anaphylactique ou d'œdème de Quincke associés au xinafoate de salmétérol ou à un ingrédient du médicament.
- En raison du risque de décès et d'hospitalisation liés à l'asthme, l'utilisation de SEREVENT DISKUS pour le traitement de l'asthme est contre-indiquée en l'absence de traitement concomitant par un corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

DÉCÈS LIÉS À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le salmétérol, l'ingrédient actif contenu dans SEREVENT DISKUS, accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis comparant l'innocuité du salmétérol (SEREVENT en aérosol pour inhalation) à celle d'un placebo, pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, révèlent une augmentation des décès liés à l'asthme dans le groupe salmétérol (13 décès chez 13 176 patients sous salmétérol versus 3 décès chez 13 179 patients sous placebo sur une période de 28 semaines). Les analyses a posteriori des données de l'étude SMART donnent à penser que le risque pouvait être moindre chez les patients qui prenaient des corticostéroïdes en inhalation (CSI) lors de leur admission à l'étude. Toutefois, ces résultats d'analyses ne sont pas concluants (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), Étude SMART [*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*]). Les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si l'usage concomitant d'un CSI atténue l'accroissement du risque de décès lié à l'asthme associé aux BALA.

En raison de ce risque, l'utilisation de SEREVENT DISKUS pour le traitement de l'asthme est contre-indiquée en l'absence de traitement concomitant par un corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

On ne doit prescrire SEREVENT DISKUS à des patients asthmatiques qu'en tant que médicament d'appoint lorsque l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante.

Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. On demandera au patient de cesser le traitement par SEREVENT DISKUS si la maîtrise de l'asthme peut être conservée avec le corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) seul. Il ne convient pas d'utiliser SEREVENT DISKUS chez les patients dont l'asthme est maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide d'un corticostéroïde en inhalation à dose faible ou modérée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Enfants et adolescents

Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Chez les enfants et les adolescents asthmatiques dont l'état nécessite l'ajout d'un BALA à un corticostéroïde en inhalation, une association médicamenteuse à dose fixe comprenant un corticostéroïde en inhalation et un BALA doit généralement être employée pour assurer l'observance de chaque traitement. Lorsque l'administration d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA en deux dispositifs distincts est indiquée sur le plan clinique, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer l'observance de chaque traitement. Dans les cas où on ne peut assurer l'observance thérapeutique, une association médicamenteuse à dose fixe composée d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA est recommandée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Asthme

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le salmétérol, l'ingrédient actif contenu dans SEREVENT DISKUS, accroissent le risque de décès lié à l'asthme (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). **En raison de ce risque, l'utilisation de SEREVENT DISKUS pour le traitement de l'asthme est contre-indiquée en l'absence de traitement concomitant par un corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours)** (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). On ne doit prescrire SEREVENT DISKUS à des patients asthmatiques qu'en tant que médicament d'appoint lorsque l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante.

Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. On demandera au patient de cesser le traitement par SEREVENT DISKUS si la maîtrise de l'asthme peut être conservée avec le corticostéroïde en inhalation (médicament pour la maîtrise de l'asthme au long cours) seul. Il ne convient pas d'utiliser SEREVENT DISKUS chez les patients dont l'asthme est maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide d'un corticostéroïde en inhalation à dose faible ou modérée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Enfants et adolescents (4 à 17 ans) : Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Chez les patients asthmatiques de moins de 18 ans dont l'état nécessite l'ajout d'un BALA à un corticostéroïde en inhalation, une association médicamenteuse à dose fixe comprenant un corticostéroïde en inhalation et un BALA doit généralement être employée pour assurer l'observance de chaque traitement. Lorsque l'administration d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA en deux dispositifs distincts est indiquée sur le plan clinique, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer l'observance de chaque traitement. Dans les cas où on ne peut assurer l'observance thérapeutique, une association médicamenteuse à dose fixe composée d'un corticostéroïde en inhalation et d'un BALA est recommandée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'usage du xinafoate de salmétérol chez les enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandé à l'heure actuelle, étant donné le peu de données cliniques dont on dispose à ce sujet. À la lumière des données publiées, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du salmétérol chez les enfants. La gravité de l'asthme chez les enfants et les adolescents peut varier avec l'âge. Une réévaluation périodique de l'état de ces patients doit être envisagée afin de déterminer si la poursuite du traitement d'entretien par SEREVENT DISKUS est toujours indiquée.

Un traitement par SEREVENT DISKUS (xinafoate de salmétérol) ne doit pas être amorcé chez les patients dont l'asthme se détériore considérablement ou rapidement, car il s'agit de situations pouvant mettre en danger la vie du patient (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

SEREVENT DISKUS ne remplace pas un traitement par les corticostéroïdes oraux ou en inhalation; il constitue plutôt un complément à ce traitement. Il faut donc prévenir les patients de ne pas interrompre leur traitement par des anti-inflammatoires ou de ne pas réduire la dose de ces médicaments (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes soudains. Il est essentiel d'en informer le patient et de lui prescrire un bêta₂-agoniste à action rapide et à courte durée d'action pour soulager ces symptômes. L'utilisation de SEREVENT DISKUS réduit habituellement le besoin de recourir à un bronchodilatateur symptomatique supplémentaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients devraient consulter un médecin s'ils remarquent que leur bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action devient moins efficace ou s'ils doivent l'utiliser plus qu'à l'habitude.**

Les bronchodilatateurs ne doivent pas constituer le seul ou le principal traitement de l'asthme modéré ou sévère, ou de l'asthme instable. Les patients souffrant d'asthme sévère doivent être surveillés périodiquement à cause du risque de complications mortelles. Ces patients nécessiteront une corticothérapie par voie orale ou par inhalation à doses élevées. Une aggravation soudaine des symptômes peut nécessiter une dose plus élevée de corticostéroïdes, l'administration devant être faite sous surveillance médicale.

Un traitement régulier par SEREVENT DISKUS, deux fois par jour, procure une bronchodilatation qui dure 24 heures, et peut remplacer l'administration régulière d'un bronchodilatateur par inhalation à action rapide et à courte durée d'action (4 heures) et par voie orale (p. ex., salbutamol), lorsqu'on a recours à un traitement optimal par des corticostéroïdes.

Afin d'obtenir l'effet thérapeutique maximal, il est recommandé d'utiliser SEREVENT DISKUS de façon régulière pour traiter l'obstruction réversible des voies respiratoires.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

La première étape du traitement des patients atteints de MPOC doit être de leur conseiller de cesser de fumer et de leur offrir le soutien nécessaire. L'arrêt du tabagisme entraîne des bienfaits sur le plan des symptômes et de la survie, en ralentissant ou en arrêtant la progression de la bronchite chronique et de l'emphysème.

Utilisation concomitante de bronchodilatateurs à action rapide et à courte durée d'action : Lorsqu'on amorce le traitement par SEREVENT DISKUS, on doit indiquer au patient atteint de MPOC qu'il doit utiliser son bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action selon les recommandations de son médecin traitant, à la plus faible dose permettant de soulager les symptômes. L'administration régulière de SEREVENT DISKUS, deux fois par jour, devrait permettre de réduire le recours excessif aux bronchodilatateurs en inhalation à action rapide et à courte durée d'action.

Considérations d'ordre général – Traitement de l'asthme et de la MPOC

Comme l'administration de doses excessives peut entraîner des effets indésirables graves, on ne doit pas augmenter la dose ni la fréquence d'administration de SEREVENT DISKUS. SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé plus de deux fois par jour.

Personnes âgées et patients présentant une atteinte hépatique ou rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées par ailleurs en bonne santé, ni chez les patients présentant une atteinte rénale. Le salmétérol étant éliminé principalement par métabolisme hépatique, on doit surveiller étroitement les patients accusant une affection hépatique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Asthme

Traitement d'entretien

Patients âgés de 4 ans et plus : Une coque (50 µg de salmétérol, sous forme de xinafoate) 2 fois par jour.

MPOC

Une coque (50 µg de salmétérol, sous forme de xinafoate) 2 fois par jour.

4.4 Administration

SEREVENT DISKUS ne doit être administré que par inhalation.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie d'inhaler une dose, il doit prendre la dose manquée dès qu'il constate cet oubli. **Toutefois**, si l'heure de la prochaine dose habituelle arrive bientôt, il doit attendre ce moment puis suivre l'horaire d'administration habituel. Il ne faut pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

Ne pas dépasser la dose recommandée : Comme tout autre bêta₂-adrénergique en inhalation, SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé plus souvent qu'à la fréquence prescrite ni à des doses plus élevées que celles recommandées. Des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation. L'administration de doses élevées de salmétérol par voie orale ou en inhalation (de 12 à 20 fois la dose recommandée) a été associée à une prolongation cliniquement significative de l'intervalle QTc, situation qui risque de provoquer une arythmie ventriculaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire).

Les signes et les symptômes habituels d'un surdosage de salmétérol sont caractéristiques d'une stimulation excessive des récepteurs bêta₂-adrénergiques, notamment tremblements, céphalées, tachycardie, élévations de la tension artérielle systolique, arythmies, hypokaliémie, hypertension ou hypotension, acidose métabolique (rarement) et, dans les cas extrêmes, mort subite. Il n'existe pas de traitement spécifique pour un surdosage de salmétérol. Le cas échéant, il convient d'instaurer un traitement de soutien et de surveiller l'état du patient s'il y a lieu. On peut envisager d'utiliser un bêtabloquant cardioselectif avec précaution, en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut provoquer un bronchospasme.

Des décès ont été signalés à la suite d'un usage abusif de préparations en aérosol renfermant des amines sympathomimétiques; la cause exacte de ces décès est inconnue. Plusieurs cas d'arrêt cardiaque ont également été signalés.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Voie d'administration, formes pharmaceutiques/teneurs et ingrédients non médicinaux

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/teneur | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|------------------------------|
| Inhalation | Poudre sèche pour inhalation/50 µg de salmétérol/coque | Lactose et protéines du lait |

SEREVENT DISKUS est un nouveau dispositif d'inhalation de poudre sèche de salmétérol micronisé (sous forme de sel de xinafoate). Il renferme également du lactose (sucre du lait), y compris des protéines du lait, comme véhicule. Il comporte 60 doses, contenant chacune l'équivalent de 50 µg de salmétérol.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.

Traitement de l'asthme

Renseignements importants

Le traitement par SEREVENT DISKUS (xinafoate de salmétérol) ne doit pas être amorcé chez les patients dont l'asthme se détériore considérablement ou rapidement, car il s'agit de situations pouvant mettre en danger la vie du patient. Des troubles respiratoires aigus graves, ayant entraîné le décès dans certains cas, ont été signalés de par le monde lorsqu'un traitement par SEREVENT a été amorcé dans de telles situations.

Bien qu'il soit impossible, à partir des rapports obtenus, de déterminer si SEREVENT a contribué à la survenue de ces événements ou s'il n'est simplement pas parvenu à soulager l'asthme qui se détériorait, l'usage de SEREVENT DISKUS n'est pas approprié dans de telles conditions.

Dans la plupart des cas, ces troubles sont survenus chez des patients qui souffraient d'asthme sévère (p. ex., patients qui présentaient des antécédents de dépendance aux corticostéroïdes, qui accusaient une fonction pulmonaire faible, qui avaient été hospitalisés à plusieurs reprises ou qui avaient subi une intubation, une ventilation mécanique ou des épisodes antérieurs d'exacerbations aiguës de l'asthme menaçant le pronostic vital) ou dont l'asthme s'était détérioré rapidement (p. ex., patients qui ne répondaient pas aux médicaments habituels, qui avaient davantage besoin de bêta₂-agonistes en inhalation à action rapide et à courte durée d'action ou de corticostéroïdes à action générale, qui avaient connu une aggravation importante de leurs symptômes, qui avaient effectué des consultations récentes à l'urgence ou dont la fonction pulmonaire s'était subitement ou progressivement détériorée). Dans quelques cas, cependant, les patients souffraient d'asthme moins sévère. Rien n'indique que SEREVENT DISKUS est plus efficace que les bêta₂-agonistes en inhalation à action rapide et à courte durée d'action ou qu'il exerce un effet s'ajoutant à celui de ces derniers chez les patients dont l'asthme se détériore.

Généralités

SEREVENT DISKUS ne remplace pas les corticostéroïdes administrés par voie orale ou en inhalation.

On doit informer tous les patients asthmatiques qu'ils doivent également prendre des corticostéroïdes s'ils emploient SEREVENT DISKUS. L'administration de corticostéroïdes ne doit pas être interrompue ni réduite lorsqu'un traitement par SEREVENT DISKUS est entrepris.

Il n'existe pas de données qui démontrent que SEREVENT exerce des effets anti-inflammatoires cliniques et qu'il pourrait remplacer les corticostéroïdes ou permettre de réduire la dose de ces derniers. Il faut prévenir les patients asthmatiques de ne pas interrompre leur traitement par des corticostéroïdes ni d'en réduire la dose, même s'ils se sentent mieux en prenant SEREVENT DISKUS. Toute modification de la dose de corticostéroïde doit TOUJOURS être précédée d'une évaluation clinique.

Le rôle des corticostéroïdes en inhalation dans le traitement de la MPOC est moins bien établi. Aussi SEREVENT DISKUS pourrait-il être administré avec ou sans corticostéroïdes concomitants. L'usage de corticostéroïdes oraux ou en inhalation doit être établi par le médecin traitant.

SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes d'asthme ou de MPOC soudains.

Il est essentiel d'en informer le patient et de lui prescrire un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action pour le soulagement de ces symptômes soudains. L'usage d'un bronchodilatateur doit être établi par le médecin traitant.

Rôle des bêta₂-agonistes à longue durée d'action dans la prise en charge de l'asthme et de la MPOC

La prise en charge de l'asthme doit normalement s'inscrire dans une démarche thérapeutique par étapes, et *la réponse du patient au médicament doit être suivie en clinique et à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires*. Une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de mettre la vie du patient en danger. En cas de détérioration, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager d'accroître la dose de corticostéroïdes. *L'évaluation quotidienne du débit expiratoire de pointe doit être envisagée chez les patients à risque. Ces patients doivent recevoir des instructions précises pour déterminer si les variations du débit expiratoire de pointe se situent à l'intérieur des limites acceptables.*

Un besoin croissant en bêta₂-agonistes en inhalation à action rapide et à courte durée d'action constitue un signe de déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation de l'état du patient. On doit alors envisager de modifier le traitement et d'y inclure notamment un corticostéroïde administré par inhalation ou à action générale.

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action représentent un complément possible au traitement des patients atteints d'asthme modéré dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal à l'aide d'un corticostéroïde en inhalation, surtout s'ils présentent des symptômes nocturnes.

Avant d'amorcer un traitement faisant appel à un bêta₂-agoniste à longue durée d'action, on doit informer adéquatement le patient sur la façon d'utiliser ce médicament et sur ce qu'il doit faire en cas d'aggravation rapide de l'asthme.

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action sont utilisés comme traitement d'appoint chez les patients atteints de MPOC qui nécessitent une maîtrise prolongée des symptômes.

Utilisation concomitante de bronchodilatateurs à action rapide et à courte durée d'action

On doit aviser les patients asthmatiques qui ont utilisé quotidiennement un bêta₂-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action d'interrompre l'usage régulier de ce médicament lorsqu'ils amorcent un traitement par SEREVENT DISKUS. Ils doivent recevoir des instructions claires à l'effet qu'ils ne doivent utiliser les bêta₂-agonistes en inhalation à action rapide et à courte durée d'action que pour le soulagement symptomatique de l'asthme lorsqu'ils prennent SEREVENT DISKUS.

Lorsqu'on amorce le traitement par SEREVENT DISKUS, on doit indiquer au patient atteint de MPOC qu'il doit utiliser son bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action selon les recommandations de son médecin traitant, à la plus faible dose permettant de soulager les symptômes. L'administration régulière de SEREVENT DISKUS deux fois par jour devrait permettre de réduire le recours excessif aux bronchodilatateurs en inhalation à action rapide et à courte durée d'action.

Appareil cardiovasculaire

On a signalé des effets indésirables qui étaient prévisibles sur le plan pharmacologique après la prise de bêta₂-agonistes, notamment des palpitations. En général, ces effets sont passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une faible augmentation de l'intervalle QTc a été relevée lors de l'administration de doses thérapeutiques de salmétérol. L'administration de doses élevées de salmétérol par voie orale ou en inhalation (de 12 à 20 fois la dose recommandée) a été associée à une augmentation cliniquement significative de l'intervalle QTc, situation qui risque de provoquer une arythmie ventriculaire. Des décès ont été signalés à la suite d'un usage abusif de préparations en aérosol renfermant des amines sympathomimétiques; la cause exacte de ces décès est inconnue. Plusieurs cas d'arrêt cardiaque ont également été signalés.

Le profil d'innocuité du salmétérol et celui du salbutamol administrés dans le traitement de l'asthme ont été comparés au cours d'une très vaste étude de pharmacovigilance menée au Royaume-Uni chez plus de 24 000 patients. Le taux global de mortalité cardiovasculaire a été de 0,17 % pour le salmétérol et de 0,12 % pour le salbutamol ($p = 0,308$). La distribution de la mortalité cardiovasculaire dans les différents groupes selon la gravité de l'asthme est indiquée dans le tableau suivant :

| Gravité de l'asthme selon l'évaluation des chercheurs | | | |
|---|-----------|------------|------------|
| | Léger (%) | Modéré (%) | Sévère (%) |
| Salmétérol | 0,04 | 0,11 | 0,55 |
| Salbutamol | 0,14 | 0,07 | 0,27 |

Test d'interaction $p = 0,233$

Les agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques peuvent avoir des effets cliniquement importants sur le cœur chez certains patients.

Tous les agents sympathomimétiques peuvent, à l'occasion, entraîner des effets cardiovasculaires, comme l'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, particulièrement s'ils sont administrés à des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

L'apparition d'effets sur l'appareil cardiovasculaire peut commander l'arrêt du traitement.

Le salmétérol, à l'instar de toutes les amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, plus particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension.

Comme avec d'autres bronchodilatateurs agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, des modifications cliniquement significatives des tensions artérielles systolique et diastolique, de la fréquence du pouls et de l'électrocardiogramme ont été observées, quoique peu fréquemment, chez des patients qui ont participé à des études cliniques contrôlées sur le salmétérol.

Systeme nerveux central

L'utilisation de SEREVENT peut avoir des effets sur le système nerveux central (p. ex., agitation). L'apparition de tels effets peut commander l'arrêt du traitement.

On a signalé des effets indésirables qui étaient prévisibles sur le plan pharmacologique après la prise de bêta₂-agonistes, notamment des tremblements et des céphalées. En général, ces effets sont passagers et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

Le salmétérol, à l'instar de toutes les amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose et chez ceux qui répondent de façon inhabituelle aux amines sympathomimétiques.

Fonction otorhinolaryngologique

Des spasmes laryngés, de l'irritation ou de l'enflure, ayant entraîné des bruits stridoreux et des étouffements, ont été signalés, quoique rarement, chez des patients recevant SEREVENT.

Systeme endocrinien et métabolisme

Effets métaboliques

À l'exemple des autres agents bêta-adrénergiques, le salmétérol peut provoquer des changements métaboliques réversibles (p. ex., hyperglycémie, hypokaliémie). De très rares cas d'élévation des taux de glycémie (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Error! Reference source not found.](#)) ayant été signalés, cette donnée devrait être prise en compte par le médecin qui prescrit du salmétérol aux patients ayant des antécédents de diabète sucré.

On a signalé que l'administration intraveineuse de salbutamol, stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques apparenté, aggravait le diabète sucré et l'acidocétose. L'administration d'agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques peut entraîner une réduction des taux sériques de potassium, possiblement par le biais d'un mécanisme de dérivation intracellulaire, situation susceptible d'augmenter le risque d'arythmie. Cet effet est habituellement observé à des doses thérapeutiques plus élevées; la réduction est généralement transitoire, ne nécessitant pas l'administration d'un supplément. Par conséquent, le salmétérol doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés à de faibles concentrations sériques de potassium.

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration de SEREVENT, comme le démontrent les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée et de bronchospasme et les très rares cas de choc anaphylactique ou de réaction anaphylactique qui ont été signalés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance de la maîtrise de l'asthme

L'asthme peut s'aggraver brusquement en quelques heures ou graduellement en plusieurs jours ou plus. Si le bêta₂-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action n'est plus aussi efficace ou si le patient doit l'utiliser plus qu'à l'habitude, cela peut constituer un signe de détérioration de l'asthme. Dans ces circonstances, on doit réévaluer immédiatement l'état du patient et revoir le schéma thérapeutique. Toutefois, il n'est pas approprié d'augmenter la dose quotidienne de SEREVENT DISKUS. De fait, SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé plus de deux fois par jour (matin et soir) et doit être administré à la dose recommandée.

Emploi chez les enfants et les adolescents et réévaluation de la gravité de l'asthme

La gravité de l'asthme peut varier avec l'âge chez les enfants et les adolescents. On doit donc envisager de procéder à des évaluations périodiques afin de déterminer s'il est toujours indiqué de poursuivre le traitement d'entretien par SEREVENT DISKUS. Chez les enfants et les adolescents qui reçoivent des bêta₂-agonistes à longue durée d'action, il importe de vérifier soigneusement s'ils se conforment au traitement et, surtout, qu'ils n'omettent pas de prendre leur anti-inflammatoire et qu'ils ne font pas un usage excessif de bêta₂-agonistes à action rapide et à courte durée d'action.

Appareil respiratoire

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 de SEREVENT DISKUS. On doit traiter cette affection immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (comme le salbutamol) pour soulager les symptômes d'asthme soudains. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de SEREVENT DISKUS, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instituer un autre traitement (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Effets systémiques

Les résultats d'une étude évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse chez des sujets en santé ont révélé que l'emploi concomitant de kétoconazole systémique (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) augmente l'exposition de certains sujets au salmétérol. Cette exposition plasmatique accrue au salmétérol peut mener à la prolongation de l'intervalle QTc. En raison du risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, il n'est pas recommandé d'employer concurremment le salmétérol et le kétoconazole (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)). On doit aussi faire preuve de prudence lorsque d'autres inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés en association avec le salmétérol (p. ex., ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et télithromycine).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Au cours d'études chez l'animal, des effets typiques des bêta-agonistes sont survenus chez le fœtus à des doses considérablement supérieures aux doses thérapeutiques. L'utilisation répandue d'autres bêta-agonistes n'a fourni aucune preuve que les effets observés chez les animaux sont pertinents chez les humains.

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de SEREVENT chez la femme enceinte. Par conséquent, SEREVENT DISKUS ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques éventuels pour le fœtus.

Travail et accouchement

Il n'existe aucune étude bien contrôlée réalisée chez l'humain portant sur les effets du salmétérol sur le travail avant terme ou à terme. En raison de l'interférence que peuvent exercer les bêta-agonistes sur la contractilité utérine, l'emploi de SEREVENT DISKUS pendant le travail doit être limité aux femmes pour qui l'utilité thérapeutique l'emporte nettement sur les risques.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Comme les concentrations plasmatiques de salmétérol obtenues après l'inhalation de doses thérapeutiques sont très faibles (de 85 à 200 pg/mL) chez l'humain, les concentrations dans le lait maternel devraient également être faibles. Les études effectuées au cours de la lactation chez l'animal indiquent que le salmétérol est susceptible de passer dans le lait, mais à de très faibles concentrations. Cependant, comme on ne dispose d'aucune donnée clinique chez l'humain sur l'usage de SEREVENT au cours de l'allaitement, on doit décider soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement, en tenant compte de l'importance que présente la prise du médicament pour la mère. On doit user de prudence lorsque le xinafoate de salmétérol est administré à une mère qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 4 ans) : L'efficacité et l'innocuité de SEREVENT n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

Enfants (4 à 11 ans) : L'efficacité et l'innocuité du salmétérol chez les enfants asthmatiques de 4 à 11 ans ont fait l'objet d'études cliniques contrôlées ayant duré jusqu'à un an.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence manifeste n'a été observée au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité dans les essais cliniques comparant l'administration de SEREVENT chez des personnes âgées et des sujets plus jeunes atteints d'asthme ou de MPOC. Comme avec tout autre bêta₂-agoniste, cependant, une attention spéciale doit s'imposer lorsque SEREVENT DISKUS est utilisé chez des personnes âgées qui présentent une affection cardiovasculaire concomitante pouvant être aggravée par cette classe de médicaments.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Comme avec tout autre traitement en inhalation, on ne doit pas oublier qu'un bronchospasme paradoxal peut survenir. Le cas échéant, on doit interrompre immédiatement le traitement et le remplacer par un autre.

Les effets indésirables de SEREVENT (xinafoate de salmétérol) sont de nature similaire à ceux provoqués par les autres agonistes bêta₂-adrénergiques sélectifs : palpitations; réactions immédiates d'hypersensibilité, y compris urticaire, éruption cutanée, bronchospasme, œdème, œdème de Quincke et choc anaphylactique ou réaction anaphylactique; céphalées; tremblements; nervosité, irritation oropharyngée et bronchospasme paradoxal. De l'arthralgie et des crampes musculaires ont également été observées.

On a signalé, généralement chez des patients prédisposés, des arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles).

Des modifications cliniquement significatives de la glycémie et/ou des concentrations sériques de potassium ont été observées rarement au cours des études cliniques portant sur l'administration prolongée de SEREVENT aux doses recommandées.

Asthme

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le salmétérol, l'ingrédient actif contenu dans SEREVENT DISKUS, accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis comparant, sur une période de 28 semaines, l'innocuité du salmétérol (SEREVENT en aérosol pour inhalation) à celle d'un placebo, pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, révèlent une augmentation des décès liés à l'asthme dans le groupe salmétérol. Les analyses a posteriori des données de l'étude SMART donnent à penser que le risque pouvait être moindre chez les patients qui prenaient des corticostéroïdes en inhalation (CSI) lors de leur admission à l'étude. Toutefois, ces résultats d'analyses ne sont pas concluants (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), Étude SMART [*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*]).

Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#), Étude SMART [*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*]).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Asthme

Adultes et adolescents (18 ans et plus)

Au cours d'études contrôlées portant sur l'emploi de doses multiples (traitement d'une durée maximale de 1 an) et effectuées chez près de 2 000 patients (âgés de ≥ 18 ans), les effets indésirables les plus fréquents ont été les céphalées, les tremblements et les palpitations (voir le [Tableau 2](#) ci-dessous), lesquels sont des effets pharmacologiques prévisibles des stimulants des récepteurs bêta₂-adrénergiques. Les tremblements ont été le plus souvent passagers; ils étaient liés à la dose et se sont atténués au cours d'un traitement régulier. La fréquence des céphalées et des palpitations n'était pas significativement différente de celle observée avec un placebo.

Tableau 2 Nombre (et pourcentage) de patients ayant signalé des effets indésirables

| Effet indésirable | SEREVENT à 50 µg 2 f.p.j. n = 1 462 (%) | Placebo n = 195 (%) |
|-------------------|---|---------------------------|
| Céphalées | 62 (4,2) | 5 (2,6) |
| Palpitations | 22 (1,5) | 4 (2,1) |
| Tremblements | 20 (1,4) | 4 (2,1) |

Lors d'un essai clinique contrôlé subséquent d'une durée de 24 semaines, 738 patients (âgés de ≥ 18 ans) ont reçu soit du salmétérol en association avec du dipropionate de béclo méthasone (DPB), soit du DPB seul. Tous les patients ont, en outre, reçu un agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques en inhalation à action rapide et à courte durée d'action qu'ils pouvaient prendre au besoin. La fréquence des effets indésirables pharmacologiquement prévisibles a été semblable dans tous les groupes, sauf pour les tremblements, dont le pourcentage a été significativement plus élevé dans le groupe recevant 100 µg de salmétérol comparativement aux deux autres groupes (voir le [Tableau 3](#) ci-dessous).

Tableau 3 Nombre (et pourcentage) de patients ayant signalé des effets indésirables liés au médicament

| Effet indésirable | Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. + DPB* à 500 µg 2 f.p.j. n = 243 (%) | Salmétérol à 100 µg 2 f.p.j. ¹ + DPB* à 500 µg 2 f.p.j. n = 244 (%) | DPB* à 1 000 µg n = 251 (%) |
|-------------------|--|---|-----------------------------------|
| Céphalées | 26 (11) | 38 (16) | 42 (17) |
| Tremblements | 6 (2) | 19 (8) | 2 (< 1) |
| Palpitations | 4 (2) | 6 (2) | 4 (2) |
| Tachycardie | 4 (2) | 5 (2) | 2 (< 1) |

* DPB = dipropionate de béclo méthasone

¹ = 100 µg 2 f.p.j. n'est pas une dose recommandée.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Deux essais multicentriques et contrôlés, d'une durée de 12 semaines chacun, ont permis d'évaluer SEREVENT en aérosol pour inhalation, administré deux fois par jour, chez des patients (âgés de ≥ 35 ans) atteints de MPOC. Dans ces essais cliniques, SEREVENT a généralement été bien toléré lors d'une utilisation sur une longue période. Les effets indésirables le plus souvent signalés avec SEREVENT à raison de 50 µg deux fois par jour ont été les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures et les maux de gorge.

Le tableau ci-après ([Tableau 4](#)) fait état de tous les effets indésirables (qu'ils aient ou non été attribués au médicament par les chercheurs) qui sont survenus à une fréquence supérieure à 3 % dans le groupe traité à l'aide de SEREVENT en aérosol pour inhalation et qui ont été plus fréquents que dans le groupe placebo.

Tableau 4 Fréquence (> 3 %) des effets indésirables survenus au cours de 2 études cliniques d'envergure, d'une durée de 12 semaines chacune, réalisées chez des sujets atteints de MPOC

| Effet indésirable | | SEREVENT à 50 µg 2 f.p.j. n = 267 (%) | Placebo n = 278 (%) | Ipratropium à 40 µg 4 f.p.j. n = 271 (%) |
|------------------------------|---|--|-------------------------------|---|
| Otorhinolaryngologie | Infection des voies respiratoires supérieures | 9 | 7 | 9 |
| | Mal de gorge | 8 | 3 | 6 |
| | Infection des sinus de la face | 4 | 1 | 2 |
| Appareil gastro-intestinal | Diarrhée | 5 | 3 | 4 |
| Appareil musculosquelettique | Maux de dos | 4 | 3 | 3 |
| Système nerveux | Céphalées | 12 | 10 | 8 |
| Appareil respiratoire | Congestion thoracique | 4 | 3 | 3 |

Le rhume, la rhinorrhée, la bronchite, la toux, les exacerbations de congestion thoracique, les douleurs thoraciques et les étourdissements sont également survenus à une fréquence égale ou supérieure à 3 %, mais ils ont été aussi fréquents dans le groupe placebo.

Surveillance électrocardiographique chez des patients atteints de MPOC

Une surveillance électrocardiographique continue (méthode de Holter) a été effectuée chez 284 patients atteints de MPOC, pendant cinq périodes de 24 heures, dans le cadre de deux importants essais cliniques. Aucune augmentation significative de la fréquence des troubles ventriculaires ou supraventriculaires ectopiques n'a été observée avec SEREVENT, par rapport au placebo. Aucun cas de tachycardie ventriculaire soutenue n'a été observé. Une tachycardie ventriculaire asymptomatique non soutenue a été notée au départ chez 7 (7,1 %), 8 (9,4 %) et 3 (3,0 %) patients des groupes placebo, SEREVENT et ipratropium, respectivement. Pendant le traitement, une tachycardie ventriculaire asymptomatique non soutenue représentant une différence significative sur le plan clinique par rapport au début de l'étude a été signalée chez 11 (11,6 %), 15 (18,3 %) et 20 (20,8 %) patients qui recevaient un placebo, SEREVENT et de l'ipratropium, respectivement. Quatre de ces cas de tachycardie ventriculaire ont été signalés comme effet indésirable (un dans le groupe placebo et trois dans le groupe SEREVENT) par un chercheur, après examen des données obtenues par la méthode de Holter. Un cas de tachycardie ventriculaire a été observé durant l'évaluation ECG d'une douleur thoracique (ipratropium) et a été consigné comme effet indésirable.

Autres effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques sur l'asthme

Asthme

Dans le cadre d'études cliniques menées aux États-Unis, d'autres effets sont survenus dans les groupes traités par SEREVENT à une fréquence de 1 à 3 % :

Otorhinolaryngologie : laryngite, rhinite

Appareil gastro-intestinal : douleur abdominale, douleur aux dents, diarrhée, nausées et vomissements, gastro-entérite virale

Hypersensibilité : urticaire

Appareil musculosquelettique : douleur au dos, contraction ou crampe musculaire, endolorissement musculaire, myalgie/myosite, douleur aux articulations

Système nerveux : malaise/fatigue, nervosité

Appareil respiratoire : trachéite ou bronchite

Peau : éruption cutanée

Appareil génito-urinaire : dysménorrhée

Dans des études ayant porté sur un petit nombre de patients et visant à établir la relation dose-réponse, on a signalé des tremblements, de la nervosité et des palpitations qui semblaient être liés à la dose.

Maladie pulmonaire obstructive chronique

D'autres réactions se sont produites à une fréquence de 1 à 3 % chez des sujets ayant pris SEREVENT en aérosol pour inhalation :

Otorhinolaryngologie : symptômes de rhume, otalgie, épistaxis, congestion nasale, congestion des sinus de la face, céphalées provoquées par une congestion des sinus, éternuements

Appareil gastro-intestinal : douleur abdominale, constipation, dyspepsie, douleur ou dérangement gastrique, brûlures d'estomac, nausées, candidose orale, extraction chirurgicale d'une dent, vomissements, xérostomie

Appareil musculosquelettique : crampes aux jambes, blessure musculaire au cou, myalgie, douleur au cou, douleur aux bras, douleur aux épaules

Système nerveux : insomnie

Site non précisé : malaise thoracique, fatigue, fièvre, douleurs corporelles

Appareil respiratoire : bronchite aiguë, dyspnée, grippe, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie, infection des voies respiratoires, essoufflement

Appareil génito-urinaire : infection des voies urinaires

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Asthme

Deux études multicentriques à double insu et à répartition aléatoire ont comparé l'administration biquotidienne de SEREVENT à raison de 25 µg ou de 50 µg à celle du salbutamol chez des enfants asthmatiques de 4 à 16 ans. Le [Tableau 5](#) résume les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 3 % des patients des groupes traités par le salmétérol, qu'ils aient été liés ou non au traitement.

Tableau 5 Nombre (et pourcentage) d'enfants ayant signalé des effets indésirables (fréquence ≥ 3 %) au cours de 2 études cliniques d'envergure d'une durée de 12 mois

| Effet indésirable | | SEREVENT à 25 µg 2 f.p.j. n = 251 (%) | SEREVENT à 50 µg 2 f.p.j. n = 277 (%) | Salbutamol à 200 µg 2 f.p.j. n = 255 (%) |
|--------------------------------|---|--|--|---|
| Otorhino- laryngologie | Infection des voies respiratoires supérieures | 48 | 49 | 53 |
| | Mal de gorge | 23 | 19 | 20 |
| | Otite | 10 | 19 | 5 |
| | Symptômes nasaux | 5 | 3 | 4 |
| Yeux | Conjonctivite | 7 | 6 | 5 |
| | Infection des yeux | 3 | 0 | 1 |
| Appareil gastro- intestinal | Nausées et vomissements | 6 | 6 | 5 |
| | Dérangements gastriques | 4 | 4 | 3 |
| | Gastro-entérite | 4 | 5 | 1 |
| | Douleur abdominale | 3 | 4 | 4 |
| Hypersensibilité | Rhinite allergique | 8 | 10 | 7 |
| Divers | Fièvre | 8 | 12 | 10 |
| | Grippe | 10 | 6 | 9 |
| | Infection virale | 5 | 5 | 3 |
| | Varicelle | 3 | 1 | 3 |
| | Blessures | 3 | 2 | 2 |
| Système nerveux | Céphalées | 14 | 14 | 13 |
| Appareil respiratoire | Asthme | 50 | 56 | 47 |
| | Toux | 18 | 23 | 18 |
| | Infection thoracique | 10 | 12 | 13 |
| | Bronchite | 7 | 10 | 9 |
| Peau | Eczéma | 5 | 5 | 3 |

Les études n'ont pas révélé de différences inattendues ou importantes sur le plan clinique entre un traitement par le salmétérol à 25 µg 2 f.p.j. ou à 50 µg 2 f.p.j. et par le salbutamol à 200 µg 2 f.p.j. Aucune donnée ne laisse croire que les enfants plus jeunes sont plus à risque que ceux qui sont plus âgés.

8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés à l'échelle mondiale lors de l'utilisation de SEREVENT ou d'ADVAIR (propionate de fluticasone et salmétérol), indépendamment de l'indication. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité avec SEREVENT ou ADVAIR ou d'une combinaison de ces facteurs.

Troubles cardiaques

Très rares : hypertension et arythmie (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)

Troubles immunitaires

Réactions d'hypersensibilité immédiate :

Rares : urticaire, œdème de Quincke, éruption cutanée et bronchospasme

Très rares : choc ou réaction anaphylactique

Trouble du métabolisme et de l'alimentation

Très rares : hyperglycémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Rares : symptômes des voies respiratoires hautes en raison de spasmes, d'irritation ou d'enflure laryngés, tels que bruits stridoreux et étouffements

Très rares : irritation oropharyngée et bronchospasme paradoxal (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre de la vaste expérience post-commercialisation cumulée à l'échelle internationale sur l'utilisation de SEREVENT, on a noté des cas d'exacerbations graves de l'asthme, dont certains ont entraîné la mort. Ces exacerbations se sont produites, pour la plupart, chez des patients souffrant d'asthme sévère et/ou chez ceux dont l'asthme s'est détérioré rapidement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Cependant, des exacerbations se sont également produites chez quelques patients souffrant d'asthme de moindre gravité. Ces rapports ne nous ont pas permis de déterminer si SEREVENT a contribué à l'apparition de ces événements ou s'il n'a tout simplement pas été en mesure de soulager l'asthme qui se détériorait.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Employer SEREVENT DISKUS (xinafoate de salmétérol) avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments qui entraînent de l'hypokaliémie ou une prolongation de l'intervalle QTc, ou les deux (p. ex., diurétiques, corticostéroïdes à fortes doses, antiarythmiques) ou chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, car les effets cardiaques et vasculaires peuvent être potentialisés.

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 : L'administration concomitante d'une dose répétée de kétoconazole (un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) et de salmétérol chez des sujets en santé a donné lieu à une augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (C_{max} 1,4 fois plus élevée et ASC 15 fois plus élevée). Cette exposition plasmatique accrue au salmétérol peut causer une prolongation de l'intervalle QTc (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Cromoglycate : Dans les essais cliniques, le cromoglycate sodique en inhalation n'a pas modifié le profil d'innocuité de SEREVENT lorsqu'ils ont été administrés concurremment.

Bromure d'ipratropium : Dans les essais portant sur la MPOC, l'administration concomitante de bromure d'ipratropium n'a pas altéré le profil d'innocuité de SEREVENT.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Type de médicament | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--------------------|--|--|
| Agents sympathomimétiques | EC | Possibilité d'effets nuisibles sur l'appareil cardiovasculaire | Les bronchodilatateurs en aérosol du groupe des stimulants des récepteurs adrénergiques à action rapide et à courte durée d'action peuvent être utilisés conjointement avec le salmétérol pour soulager les épisodes symptomatiques de l'asthme. Toutefois, une utilisation accrue de ce type de médicaments pour maîtriser les symptômes indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement. L'usage régulier et concomitant du salmétérol et d'autres sympathomimétiques n'est pas recommandé. |
| Inhibiteurs de la monoamine oxydase et antidépresseurs tricycliques | C | Potentialisation possible des effets vasculaires du salmétérol | Le salmétérol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou pendant deux semaines après l'arrêt d'un traitement par ces agents. |
| Méthylxanthines | EC | Inconnu | L'usage concomitant de méthylxanthines (p. ex., aminophylline ou théophylline), par voie orale ou intraveineuse, et de salmétérol n'a pas été entièrement évalué. |
| Bêta-bloquants | C | Possibilité d'opposition à l'effet bronchodilatateur du salmétérol | Les bêta-bloquants non sélectifs ne doivent jamais être prescrits conjointement avec le salmétérol. Les bêta-bloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui utilisent des bronchodilatateurs. |
| Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 | EC | Exposition systémique accrue au xinafoate de salmétérol | La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., kétoconazole) (voir « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES », « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » et « PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique »). |

Légende : C = Énoncé de classe; É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Une étude sur l'administration d'une dose répétée de salmétérol et d'érythromycine chez des sujets en santé n'a fait ressortir aucune variation significative sur le plan clinique des effets pharmacodynamiques à des doses d'érythromycine de 500 mg trois fois par jour. Toutefois, une étude évaluant le potentiel d'interaction salmétérol-kétoconazole a donné lieu à augmentation significative de l'exposition plasmatique au salmétérol (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre d'une étude croisée, contrôlée par placebo, évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse chez 15 sujets en santé, l'administration concomitante de salmétérol (50 µg deux fois par jour par inhalation) et de l'inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), le kétoconazole (400 mg une fois par jour par voie orale), pendant 7 jours a donné lieu à 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 du salmétérol en association avec du kétoconazole en raison de la prolongation de l'intervalle QTc ou de palpitations accompagnées de tachycardie sinusale. Dans le cas des 12 autres sujets, l'administration concomitante de salmétérol et de kétoconazole n'a pas donné lieu à un effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque, le potassium sanguin ou la durée de l'intervalle QTc (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SEREVENT (xinafoate de salmétérol) est un agoniste sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques à longue durée d'action (12 heures) et à action lente (de 10 à 20 minutes) possédant une longue chaîne latérale qui se fixe à l'exosite du récepteur.

Chez le rat, des études sur la liaison du médicament aux sites récepteurs ont montré l'existence d'une lente dissociation. L'effet prolongé du salmétérol est attribuable à un mode d'action unique par lequel une partie de la molécule se lie avec un degré d'affinité élevé à des régions non polaires ou exosites, à partir desquels le reste de la molécule peut interagir librement avec le site actif du récepteur bêta₂-adrénergique.

Le salmétérol confère une protection plus efficace contre la bronchoconstriction provoquée par l'histamine et produit un effet bronchodilatateur qui dure plus longtemps, soit au moins 12 heures, comparativement aux doses recommandées des agonistes classiques des récepteurs bêta₂-adrénergiques à action rapide et à courte durée d'action.

Contrairement aux stimulants des récepteurs bêta₂-adrénergiques classiques à action rapide et à courte durée d'action, l'effet bronchodilatateur du salmétérol n'apparaît habituellement que de 10 à 20 minutes après l'administration, et l'effet maximal est obtenu après la première ou la deuxième dose seulement. L'usage régulier entraîne une amélioration soutenue de la fonction pulmonaire, atténuant ainsi les symptômes d'obstruction des voies respiratoires.

Des études in vitro sur le poumon humain ont montré que le salmétérol est un inhibiteur puissant et à action prolongée de la libération des médiateurs des mastocytes, comme l'histamine, les leucotriènes et la prostaglandine D₂.

Chez l'humain, le salmétérol inhibe les réactions immédiate et retardée aux allergènes inhalés. 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.

10.2 Pharmacodynamie

Le salmétérol administré par inhalation d'aérosol ou de poudre, à raison de doses uniques de 25 µg ou plus, a produit une bronchodilatation qui a duré environ 12 heures. Cette longue durée d'action a été confirmée au cours d'épreuves de provocation à l'effort, ainsi qu'avec l'histamine ou la méthacholine comme agents bronchoconstricteurs. Le salmétérol a également inhibé les réactions d'hyperréactivité immédiate et retardée aux allergènes inhalés. Il s'agit cependant d'un effet dont la pertinence clinique n'a pas été établie.

Pharmacologie

Le salmétérol est un puissant stimulant sélectif des récepteurs bêta₂-adrénergiques au niveau des muscles lisses des voies respiratoires et des mastocytes pulmonaires. Le salmétérol n'exerce pratiquement aucune activité stimulante sur les récepteurs bêta₁-adrénergiques et ne stimule que légèrement les récepteurs bêta₃-adrénergiques. Le xinafoate de salmétérol n'a démontré qu'une activité agoniste bêta₁-adrénergique partielle et extrêmement faible sur une préparation d'oreillette gauche de rat électrostimulée. Sur une préparation de fundus isolée de cobaye (laquelle contient des récepteurs bêta₃-adrénergiques), le xinafoate de salmétérol a entraîné un relâchement des muscles lisses; la dose nécessaire était au moins 1 000 fois supérieure à celle nécessaire pour activer les récepteurs bêta₂-adrénergiques des muscles lisses des voies respiratoires.

Le salmétérol a entraîné une inhibition, en fonction de la concentration, des médiateurs tels que l'histamine, les leucotriènes C₄/D₄ et la prostaglandine D₂ dans les tissus de poumon humain sensibilisés, et s'est révélé significativement plus puissant que le salbutamol. L'inhibition de la libération des médiateurs produite par le salbutamol était de courte durée (< 2 heures), contrairement à celle du salmétérol, dont l'activité inhibitrice était toujours considérable après 20 heures.

Les paramètres pharmacodynamiques du salmétérol ont fait l'objet d'études chez des sujets sains et des patients atteints d'une obstruction réversible des voies respiratoires. Chez les sujets sains, des effets pharmacologiques extrapulmonaires prévisibles sont survenus en ce qui a trait à la fréquence cardiaque, aux tremblements et aux modifications de certains paramètres métaboliques. Ces effets n'ont eu une importance clinique qu'à des doses de 200 µg et plus.

Le délai de l'action bronchodilatatrice du salmétérol (10 à 20 minutes) est plus long que celui du salbutamol (5 à 15 minutes). De plus, aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé en ce qui a trait à l'effet bronchodilatateur du salmétérol.

10.3 Pharmacocinétique

Le xinafoate de salmétérol est un sel ionique qui se dissocie lorsqu'il est mis en solution; les fractions salmétérol et acide 1-hydroxy-2-naphthoïque (xinofoate) sont donc absorbées, distribuées, métabolisées et excrétées de façon indépendante.

Absorption : Le salmétérol agit localement au niveau des poumons; les concentrations plasmatiques ne permettent donc pas de prédire l'effet thérapeutique. Comme les doses thérapeutiques sont faibles, les concentrations de salmétérol dans la circulation générale sont faibles ou non décelables suivant l'inhalation des doses recommandées (50 µg deux fois par jour). Après l'inhalation d'une dose unique de 50 µg de salmétérol, les concentrations plasmatiques observées étaient d'environ 200 pg/mL

Distribution : Au moins 93 % du salmétérol qui est distribué entre les érythrocytes et le plasma se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques, aux glycoprotéines acides bêta₁ et à l'albumine chez la souris, le rat, le lapin, le chien et l'humain. La forte clairance plasmatique du salmétérol indique qu'un changement dans le degré de liaison aux protéines n'influe probablement pas sur la vitesse d'élimination.

Métabolisme : Le salmétérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique et peut, par conséquent, s'accumuler dans le plasma en présence d'atteinte hépatique. Aussi doit-on surveiller étroitement l'état des patients accusant une affection hépatique.

Une étude in vitro a révélé que le salmétérol est en majeure partie métabolisé en α -hydroxysalmétérol (oxydation aliphatique) par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

Élimination : Après l'administration orale de salmétérol radiomarqué, environ 25 % de la dose a été éliminée dans l'urine et 60 % dans les selles. L'excrétion s'est faite principalement sous forme de métabolites; aucune quantité importante de salmétérol excrété sous forme inchangée n'a été détectée.

Acide hydroxynaphtoïque

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acide hydroxynaphtoïque (HNA), un xénobiotique, ont fait l'objet d'études exhaustives chez l'animal et chez l'humain. Des études de distribution tissulaire chez le rat ont montré que l'HNA est rapidement absorbé dans le sang et largement distribué après l'administration.

Une accumulation a été observée chez l'humain, mais les concentrations à l'état d'équilibre (100 ng/mL, déterminées après l'administration d'une dose de 50 μ g de xinafoate de salmétérol par inhalation, deux fois par jour pendant 12 mois) étaient 1 000 fois plus faibles que celles notées chez les espèces utilisées au cours des études de toxicité. Il est probable que le principal métabolite de l'HNA chez l'humain soit le même que chez le rat. L'HNA et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

SEREVENT DISKUS doit être conservé à moins de 30 °C, dans un endroit sec.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

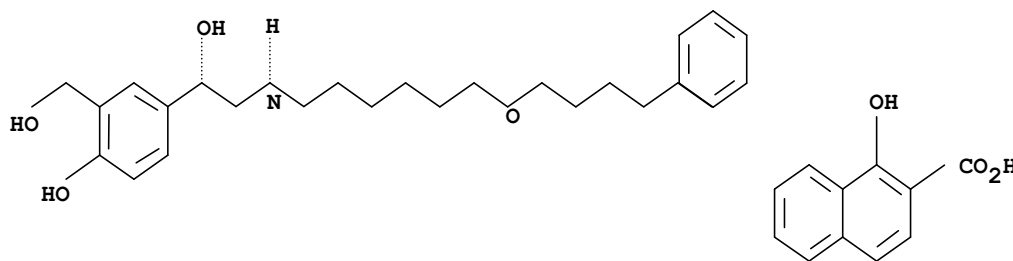
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : xinafoate de salmétérol

Nom chimique : 4-hydroxy- α' [[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]-méthyl]
1,3-benzènediméthanol, 1-hydroxy-2-naphthoate

Formule et masse moléculaires : $C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$ 603,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche à blanc cassé, dont le point de fusion est ≥ 123 °C

Solubilité :

- Dans l'eau $\geq 0,07$ mg/mL (pH ≥ 8)
- Dans de la solution saline $\geq 0,08$ mg/mL (0,9 % p/v)
- Dans le méthanol ≥ 40 mg/mL
- Dans l'éthanol ≥ 7 mg/mL
- Dans le chloroforme ≥ 3 mg/mL
- Dans l'isopropanol ≥ 2 mg/mL

pKa et pH :

Le salmétérol est amphotère. C'est pourquoi il est partiellement ionisé dans l'eau sur toute l'échelle de pH. Cependant, étant donné que les espèces ionisées sont faiblement solubles, il n'a pas été possible de déterminer avec précision les deux constantes de macrodissociation par titrage potentiométrique. Le pKa apparent correspondant à la dissociation du groupement phénol (déterminé par spectrophotométrie dans l'ultraviolet) est de 9,3. Les quatre microconstantes se situent entre 8,9 et 9,7.

Le pH d'une solution aqueuse saturée de xinafoate de salmétérol (0,07 mg/mL) est d'environ 8.

Coefficient de partage :

Le coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau varie en fonction du pH; il a été déterminé par HPLC.

log P = 3,2 à pH 9,2

log P = 2,0 à pH 7,4

log P = 0,6 à pH 4,0

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodes et données démographiques

Les données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur le traitement de l'asthme et de la MPOC sont présentées au Tableau 7 et au Tableau 8.

Asthme

Tableau 7 Résumé des données démographiques dans les essais cliniques sur le traitement de l'asthme (adultes et adolescents âgés de 18 ans et plus)

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (H/F) |
|------------------------|--|---|----------------------|--------------------|------------|
| SLGT02 (GRP/89/072) | Essai multicentrique avec répartition aléatoire, double insu et groupes parallèles | Salmétérol en AD à 50 µg 2 f.p.j. | 334 | 49 (18 à 81 ans) | 151/183 |
| | | Salbutamol en AD à 200 µg 4 f.p.j. | 333 | 49 (18 à 79 ans) | 181/152 |
| | | Inhalation par voie orale 3 mois | | | |
| SLGT06 (GRP/89/076) | Essai multicentrique avec répartition aléatoire, double insu et groupes parallèles | Salmétérol en IPS à 50 µg 2 f.p.j. | 190 | 43 (19 à 79 ans) | 89/101 |
| | | Salbutamol en IPS à 400 µg 4 f.p.j. | 198 | 46,5 (18 à 78 ans) | 100/98 |
| | | Inhalation par voie orale 3 mois | | | |
| SLGT04 (GRP/89/073) | Essai multicentrique avec répartition aléatoire, double insu et groupes parallèles | Salmétérol en AD à 50 µg 2 f.p.j. | 146 | 56 (20 à 80 ans) | 91/55 |
| | | Salmétérol en AD à 100 µg 2 f.p.j. | 137 | 58 (26 à 79 ans) | 83/54 |
| | | Inhalation par voie orale 3 mois | | | |

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (H/F) |
|------------------------|---|--|----------------------|-------------------|------------|
| SLGT05 (GRP/89/075) | Essai multicentrique avec répartition aléatoire, double insu et groupes parallèles | Salmétérol en AD à 50 µg 2 f.p.j. | 69 | 48 (19 à 75 ans) | 37/32 |
| | | Salmétérol en IPS à 50 µg 2 f.p.j. | 69 | 49 (18 à 79 ans) | 32/37 |
| | | Inhalation par voie orale 2 semaines | | | |
| SLGT03 (GRP/89/074) | Essai multicentrique croisé avec répartition aléatoire, double insu et double placebo | Salmétérol en AD à 50 µg 2 f.p.j. Inhalation par voie orale | 72 | 51 (22 à 75 ans) | 43/29 |
| | | Théophylline 2 f.p.j. à une dose individualisée permettant de maintenir la concentration sérique entre 10 et 20 µg/mL Capsules à 150 mg Administration par voie orale 2 semaines | 69 | 50 (18 à 72 ans) | 37/32 |

AD = aérosol-doseur; f.p.j. = fois par jour; IPS = inhalateur de poudre sèche

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Études SLGT02, SLGT06 et SLGT05 : Les sujets étaient admissibles s'ils présentaient une obstruction réversible des voies respiratoires légère ou modérée, correspondant à un VEMS ou à un débit expiratoire de pointe (DEP) quotidien ≥ 50 % de la valeur théorique.

Étude SLGT04 : Les sujets étaient admissibles s'ils présentaient une obstruction réversible des voies respiratoires modérée ou sévère, correspondant à un VEMS ou à un débit expiratoire de pointe (DEP) ≤ 50 % de la valeur théorique.

Dans toutes les études, les sujets devaient par ailleurs présenter une réversibilité du VEMS ≥ 15 % après l'administration du salbutamol à 200 µg ou, si ce critère n'était pas rempli, une réversibilité du VEMS ≥ 20 % après l'administration d'une deuxième dose de salbutamol à 400 µg. Les sujets devaient aussi présenter un score d'évaluation des symptômes de l'asthme ≥ 2 ou une variation diurne du DEP ≥ 15 %. Étaient exclus les sujets qui avaient besoin d'une dose d'entretien de prednisolone par voie orale > 20 mg/jour ou qui, dans les 14 ou 28 jours précédents, avaient a) eu une infection des voies respiratoires inférieures, b) nécessité une hospitalisation pour une raison, quelle qu'elle soit, liée à leur maladie réversible des voies respiratoires ou c) eu besoin d'un traitement d'appoint par la prednisolone à raison de > 20 mg/jour.

Étude SLGT03 : Les sujets étaient admissibles s'ils avaient besoin d'un traitement par la théophylline pour des raisons cliniques, s'ils prenaient un corticostéroïde (en inhalation ou par voie orale, à une dose maximale équivalente à 20 mg/jour de prednisolone) et s'ils présentaient un débit expiratoire de pointe ≥ 50 % de la valeur théorique et une réversibilité du VEMS ≥ 15 % après l'administration de salbutamol à 200 µg ou, si ce critère n'était pas rempli, une réversibilité du VEMS ≥ 20 % après l'administration d'une deuxième dose de salbutamol à 400 µg. Les sujets devaient aussi présenter un score d'évaluation des symptômes de l'asthme ≥ 2 ou une variation diurne du DEP ≥ 15 %. Étaient exclus les sujets qui avaient besoin d'une dose d'entretien de prednisolone par voie orale > 20 mg/jour ou qui, dans les 28 jours précédents, avaient a) eu une infection des voies respiratoires inférieures, b) nécessité une hospitalisation pour une raison, quelle qu'elle soit, liée à leur maladie réversible des voies respiratoires ou c) eu besoin d'un traitement d'appoint par la prednisolone à raison de > 20 mg/jour.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Tableau 8 Résumé des données démographiques dans les essais cliniques sur le traitement de la MPOC (adultes)

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (plage) | Sexe (H/F) |
|-------------------------------|--|---|----------------------|---------------------|------------|
| SLGA4004 (RM1996/00370/00) | Essai multicentrique avec stratification, répartition aléatoire, double insu, double placebo, contrôle par placebo et groupes parallèles | Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. | 132 | 63,85 (35 à 87 ans) | 81/51 |
| | | Ipratropium à 40 µg 4 f.p.j. | 138 | 61,72 (37 à 85 ans) | 89/49 |
| | | Placebo | 135 | 63,70 (35 à 82 ans) | 87/48 |
| | | Inhalation par voie orale 12 semaines | | | |
| SLGA4005 (RM1996/00364/00) | Essai multicentrique avec stratification, répartition aléatoire, double insu, double placebo, contrôle par placebo et groupes parallèles | Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. | 135 | 63,21 (41 à 85 ans) | 97/38 |
| | | Ipratropium à 40 µg 4 f.p.j. | 133 | 64,02 (36 à 80 ans) | 97/36 |
| | | Placebo | 143 | 63,19 (40 à 80 ans) | 109/34 |
| | | Inhalation par voie orale 12 semaines | | | |

CVF = capacité vitale forcée; f.p.j. = fois par jour; MPOC = maladie obstructive chronique; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

Critères d'inclusion et d'exclusion (études SLGA4004 et SLGA4005) : Les sujets âgés de ≥ 35 ans étaient admissibles s'ils remplissaient les critères suivants : diagnostic de MPOC (emphysème ou bronchite chronique), VEMS $> 0,70$ L et ≤ 65 % de la valeur théorique ou $< 0,70$ L et ≥ 40 % de la valeur théorique, rapport VEMS/CVF $\leq 0,70$, tabagisme actuel ou antérieur (≥ 10 paquets-années) et score sur l'échelle modifiée de la dyspnée du Conseil de recherches médicales > 1 (sur une échelle allant de 0 à 4, où 0 = pas d'essoufflement sauf en cas d'effort vigoureux et 4 = essoufflement trop important pour sortir de la maison ou essoufflement à l'habillage et au déshabillage). Étaient exclus les sujets qui avaient eu une infection pulmonaire bactérienne dans les 4 semaines précédant la sélection et ceux qui avaient reçu un diagnostic primaire d'asthme. L'emploi d'un corticostéroïde en inhalation ou d'un stéroïde oral en concomitance était permis si la dose quotidienne de corticostéroïde oral était < 10 mg par jour.

14.2 Résultats des études

Asthme – Expérience clinique

Adolescents et adultes

L'efficacité de SEREVENT (xinafoate de salmétérol) en aérosol et en poudre sèche pour inhalation a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées. Les doses étudiées étaient de 50 µg 2 f.p.j. et de 100 µg 2 f.p.j. dans des cas d'asthme modéré ou sévère.

Ces études ont été menées auprès de plus de 1 500 patients atteints d'obstruction légère, modérée ou sévère des voies respiratoires. Dans ces études, le salmétérol s'est avéré plus efficace que le salbutamol administré sous forme d'aérosol à la dose de 200 µg et de poudre à la dose de 400 µg, quatre fois par jour, et que la théophylline à raison de doses ajustées, deux fois par jour.

Dans ces études, le salmétérol a considérablement amélioré la fonction pulmonaire et réduit les symptômes nocturnes et diurnes, et le besoin d'un bronchodilatateur additionnel en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol).

Aucune différence significative entre les préparations en aérosol et en poudre sèche n'a été observée pour tous les paramètres d'efficacité.

Tableau 9 Résumé des résultats des études sur le traitement de l'asthme menées chez des patients âgés de ≥ 18 ans (études SLGT02, SLGT06, SLGT04 et SLGT05)

| | SLGT02 (GRP/89/072) | | SLGT06 (GRP/89/076) | | SLGT04 (GRP/89/073) | | SLGT05 (GRP/89/075) | |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|--|
| | Produit à l'étude et posologie | | | | | | | |
| | Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. | Salbutamol à 200 µg 4 f.p.j. | Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. | Salbutamol à 400 µg 4 f.p.j. | Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. | Salmétérol 100 µg 2 f.p.j. | Salmétérol 50 µg en IPS 2 f.p.j. | Salmétérol à 50 µg en AD 2 f.p.j. |
| Débit expiratoire de pointe le matin (L/min) (population totale, ensemble de données intégral) | | | | | | | | |
| Moyenne ajustée, semaines 1 à 12 | 386 | 355 | 397 | 376 | 305 | 316 | | |
| Moyenne ajustée, semaines 1 et 2 | | | | | | | 355 | 356 |
| Différence entre les moyennes ajustées (salmétérol – salbutamol) (salmétérol à 100 µg – à 50 µg) (salmétérol en IPS – en AD) | 30 | | 21 | | 11 | | -1 | |
| IC à 95 % | 24, 37 | | 12, 31 | | 0, 22 | | -13, 10 | |
| Valeur p | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,047 | | 0,802 | |
| Débit expiratoire de pointe le soir (L/min) (population totale, ensemble de données intégral) | | | | | | | | |
| Moyenne ajustée, semaines 1 à 12 | 398 | 387 | 410 | 408 | 323 | 335 | | |
| Moyenne ajustée, semaines 1 et 2 | | | | | | | 368 | 367 |
| Différence entre les moyennes ajustées (salmétérol – salbutamol) (salmétérol à 100 µg – à 50 µg) (salmétérol en IPS – en AD) | 11 | | 2 | | 12 | | 1 | |
| IC à 95 % | 5, 17 | | -6, 11 | | 2, 22 | | -11, 13 | |
| Valeur p | < 0,001 | | 0,559 | | 0,023 | | 0,840 | |
| Diminution du débit expiratoire de pointe entre le matin et le soir (L/min) (population totale, ensemble de données intégral) | | | | | | | | |
| Moyenne ajustée, semaines 1 à 12 | 12 | 31 | 11 | 32 | 18 | 16 | | |
| Moyenne ajustée, semaines 1 et 2 | | | | | | | 12 | 13 |
| Différence entre les moyennes ajustées (salmétérol – salbutamol) (salmétérol à 100 µg – à 50 µg) (salmétérol en IPS – en AD) | -19 | | -21 | | -1 | | -1 | |
| IC à 95 % | -22, -15 | | -27, -16 | | -7, 4 | | -7, 6 | |
| Valeur p | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,637 | | 0,869 | |

AD = aérosol-doseur; f.p.j. = fois par jour; IC = intervalle de confiance; IPS = inhalateur de poudre sèche

Tableau 10 Résumé des résultats des études sur le traitement de l'asthme menées chez des adultes (étude SLGT03)

| | SLGT03 (GRP/89/074) | | | | | |
|--|---|------------------------------|---|------------------------------|--|------------------------------|
| | Produit à l'étude et séquence de traitement | | | | | |
| | Strate théophylline : patients jamais traités et patients tolérants | | Strate théophylline : patients jamais traités | | Strate théophylline : patients tolérants | |
| | Salmétérol puis théophylline | Théophylline puis salmétérol | Salmétérol puis théophylline | Théophylline puis salmétérol | Salmétérol puis théophylline | Théophylline puis salmétérol |
| Débit expiratoire de pointe le matin (L/min) (population totale, ensemble de données intégral) | | | | | | |
| DEP moyen, période 1 | 357 | 373 | 385 | 382 | 337 | 367 |
| DEP moyen, période 2 | 347 | 394 | 369 | 419 | 331 | 375 |
| Différence (période 1 – période 2) | 10 | -20 | 16 | -37 | 7 | -8 |
| Différence moyenne (salmétérol – théophylline) | 16 | | 27 | | 8 | |
| IC à 95 % | 8, 24 | | 15, 39 | | -2, 18 | |
| Valeur p | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,113 | |
| Débit expiratoire de pointe le soir (L/min) (population totale, ensemble de données intégral) | | | | | | |
| DEP moyen, période 1 | 376 | 388 | 403 | 397 | 356 | 383 |
| DEP moyen, période 2 | 364 | 407 | 383 | 426 | 351 | 393 |
| Différence (période 1 – période 2) | 11 | -18 | 20 | -29 | 5 | -10 |
| Différence moyenne (salmétérol – théophylline) | 15 | | 24 | | 8 | |
| IC à 95 % | 7, 22 | | 13, 36 | | -2, 17 | |
| Valeur p | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,114 | |
| Diminution du débit expiratoire de pointe entre le matin et le soir (L/min) (population totale, ensemble de données intégral) | | | | | | |
| DEP moyen, période 1 | 19 | 15 | 19 | 14 | 19 | 15 |
| DEP moyen, période 2 | 18 | 13 | 15 | 6 | 21 | 18 |
| Différence (période 1 – période 2) | 1 | 2 | 4 | 8 | -1 | -3 |
| Différence moyenne (salmétérol – théophylline) | -1 | | -2 | | 0 | |
| IC à 95 % | -6, 4 | | -10, 6 | | -6, 7 | |
| Valeur p | 0,813 | | 0,628 | | 0,917 | |

DEP = débit expiratoire de pointe; IC = intervalle de confiance

Étude de pharmacovigilance sur SEREVENT (Salmeterol Nationwide Surveillance Study)

Après la fin du programme d'études cliniques, une étude de pharmacovigilance à grande échelle, d'une durée de 16 semaines, a été entreprise au Royaume-Uni en vue de comparer le profil d'innocuité du salmétérol et du salbutamol dans le traitement de l'asthme. Cette étude à répartition aléatoire, à double insu, double placebo et groupes parallèles, a été menée auprès de 25 180 patients répartis au hasard de façon à recevoir le salmétérol ou le salbutamol dans une proportion de 2:1.

Le pourcentage de patients retirés de l'étude à cause de l'asthme était plus faible dans le groupe sous salmétérol (2,91 %) que dans celui sous salbutamol (3,79 %), cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,0002$).

Cependant, on a observé une petite augmentation du taux de mortalité due à une maladie obstructive des voies respiratoires (16 décès [0,10 %] dans le groupe salmétérol et 3 [0,04 %] dans le groupe salbutamol [$p = 0,105$]), ainsi que de la mortalité cardiovasculaire (29 décès [0,17 %] pour le salmétérol et 10 [0,12 %] pour le salbutamol [$p = 0,308$]).

Dans les deux groupes, le nombre d'effets indésirables non mortels était lié à la gravité de l'asthme des patients au début de l'étude.

Étude SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART était une importante étude de pharmacovigilance menée aux États-Unis dans le but de comparer l'innocuité de SEREVENT en aérosol pour inhalation (salmétérol à 50 µg deux fois par jour) à celle du placebo, ajoutés au traitement antiasthmatique habituel, pendant 28 semaines. Cette étude a été arrêtée prématurément après qu'une analyse provisoire planifiée a révélé un problème d'innocuité. L'analyse a porté sur les données obtenues auprès de 26 355 patients, soit environ la moitié du nombre prévu de participants devant être inscrits à cette étude.

L'analyse des données disponibles à ce jour a révélé un risque accru de décès liés à l'asthme et d'autres manifestations graves attribuables à des troubles respiratoires chez les patients traités par SEREVENT comparativement aux patients qui prenaient le placebo, en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. Durant la période de traitement de 28 semaines, le risque de survenue du critère d'évaluation principal, à savoir le nombre combiné de décès et de manifestations menaçant le pronostic vital attribuables à des troubles respiratoires (p. ex., intubation et/ou ventilation mécanique), qui comprend les manifestations liées à l'asthme, a été 40 % plus élevé chez les patients qui prenaient le salmétérol que chez les patients qui prenaient le placebo, en plus de leur traitement antiasthmatique habituel (50 sur 13 176 vs 36 sur 13 179; < 1 % dans les deux cas; risque relatif de 1,40, IC à 95 % : 0,91-2,14). Lorsqu'on a analysé les décès liés à l'asthme seulement, on a constaté une augmentation significative sur le plan statistique du risque de plus de 4 fois chez les patients qui prenaient le salmétérol comparativement à ceux qui prenaient le placebo, en plus de leur traitement antiasthmatique habituel (13 sur 13 176 vs 3 sur 13 179; < 1 % dans les deux cas; risque relatif de 4,37, IC à 95 % : 1,25-15,34). En outre, des risques accrus, significatifs sur le plan statistique, ont été observés au chapitre du nombre combiné de décès et de manifestations menaçant le pronostic vital liés à l'asthme (37 vs 22; risque relatif de 1,71, IC à 95 % : 1,01-2,89) et des décès attribuables à des troubles respiratoires (24 vs 11; risque relatif de 2,16, IC à 95 % : 1,06-4,41). Ces risques accrus, statistiquement significatifs, ont été observés lors de l'analyse provisoire, alors que la moitié du nombre prévu de participants avaient été recrutés et que la puissance de l'étude était relativement faible.

Des analyses de sous-groupes a posteriori laissent entendre que le risque de survenue de ces manifestations graves pourrait être supérieur chez la population afro-américaine. Au terme de la période de traitement de 28 semaines, les risques relatifs enregistrés dans ce sous-groupe de patients étaient les suivants : 4,10 pour le critère d'évaluation principal (20 sur 2 366 vs 5 sur 2 319; IC à 95 % : 1,54-10,90) chez les patients prenant le salmétérol comparativement à ceux prenant le placebo, en plus de leur traitement antiasthmatique habituel; 7,26 pour les décès liés à l'asthme (7 vs 1; IC à 95 % : 0,89-58,94); 4,92 pour le nombre combiné de décès et de manifestations menaçant le pronostic vital liés à l'asthme (19 vs 4, IC à 95 % : 1,68-14,45); et 3,88 pour les décès attribuables à des troubles respiratoires (8 vs 2; IC à 95 % : 0,83-18,26). Les risques relatifs recensés dans la population de race blanche étaient les suivants : 1,05 pour le critère d'évaluation principal (29 sur 9 281 vs 28 sur 9 361; IC à 95 % : 0,62-1,76) chez les patients prenant le salmétérol plutôt que le placebo, en plus de leur

traitement antiasthmatique habituel; 5,82 pour les décès liés à l'asthme (6 vs 1; IC à 95 % : 0,70-48,37); 1,08 pour le nombre combiné de décès et de manifestations menaçant le pronostic vital liés à l'asthme (17 vs 16; IC à 95 % : 0,55-2,14); et 2,29 pour les décès attribuables à des troubles respiratoires (16 vs 7; IC à 95 % : 0,94-5,56).

Bien que leurs résultats ne soient pas concluants, les analyses a posteriori des données de l'étude SMART laissent entendre que l'emploi de corticostéroïdes en inhalation, signalé au début de l'étude, avait un effet protecteur contre les manifestations liées à l'asthme chez les patients prenant SEREVENT. Au regard du critère d'évaluation principal, englobant les décès et les manifestations menaçant le pronostic vital attribuables à des troubles respiratoires, on a noté un risque relatif de 1,60 (27 sur 7 049 vs 17 sur 7 041; IC à 95 % : 0,87-2,93) chez les patients qui ne prenaient pas de CSI au début de l'étude, mais de 1,21 (23 sur 6 127 vs 19 sur 6 138; IC à 95 % : 0,66-2,23) chez les patients qui avaient signalé au début de l'étude qu'ils prenaient un CSI. En ce qui a trait aux décès liés à l'asthme seulement, les risques relatifs étaient les suivants : 18,98* (9 vs 0; IC à 95 % : 1,10-326,15) chez les patients qui ne prenaient pas de CSI au début de l'étude et 1,35 (4 vs 3; IC à 95 % : 0,30-6,04) chez ceux qui en prenaient. Au chapitre des décès et des manifestations menaçant le pronostic vital liés à l'asthme, les risques relatifs recensés chez les patients qui ne prenaient pas de CSI et chez ceux qui en prenaient étaient respectivement de 2,39 (21 vs 9; IC à 95 % : 1,10-5,22) et de 1,24 (16 vs 13; IC à 95 % : 0,60-2,58). Enfin, les risques relatifs obtenus pour ces deux groupes au regard des décès d'origine respiratoire étaient de 2,28 (14 vs 6; IC à 95 % : 0,88-5,94) et de 2,00 (10 vs 5; IC à 95 % : 0,69-5,86) respectivement. Par conséquent, l'effet protecteur apparent était plus notable pour les manifestations liées à l'asthme. Lorsqu'on a analysé de plus près l'effet des CSI en fonction de l'origine ethnique, les risques de manifestations liées à l'asthme étaient moindres dans le sous-groupe de participants d'origine afro-américaine qui prenaient des CSI (selon leur affirmation au début de l'étude), mais, contrairement au sous-groupe de patients de race blanche, les risques n'étaient pas éliminés, bien que les données dont on disposait pour effectuer cette analyse étaient rares. Fait à noter, les données de l'étude SMART ne comprennent pas de renseignements sur la poursuite du traitement par un CSI après le début de l'étude, ni sur les doses de CSI employées tout au long de la période de traitement de 28 semaines.

La méthodologie et la réalisation de cette étude clinique comportent un certain nombre de limites, comme le recensement et l'énumération des manifestations, la cueillette d'information sur les covariables (p. ex., emploi continu du CSI concomitant) et les facteurs de confusion, ce qui peut rendre problématique l'interprétation des résultats. En outre, les analyses de sous-groupes a posteriori peuvent être instables et/ou facilement influencées par de légères variations des covariables ou des manifestations additionnelles.

Les résultats de l'étude SMART sont semblables à ceux obtenus dans l'étude *Salmeterol Nationwide Surveillance Study*, menée au Royaume-Uni pendant 16 semaines et durant laquelle on a constaté un nombre accru de décès liés à l'asthme chez les patients traités par le salmétérol comparativement à ceux qui prenaient le salbutamol.

Compte tenu des modes d'action fondamentaux similaires des bêta₂-agonistes, il est possible que les résultats de cette étude soient le reflet d'un effet de classe.

* Donnée estimée en ajoutant 0,5 à chaque cellule du tableau sur les manifestations survenues selon le traitement.

(Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.](#))

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) – Expérience clinique

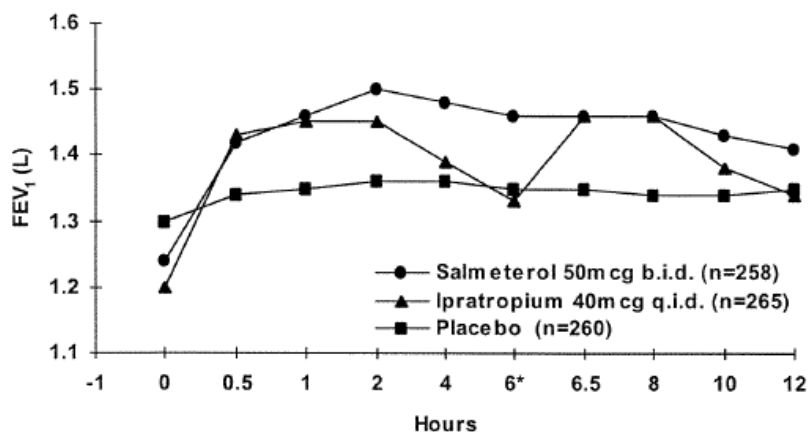
SEREVENT en aérosol pour inhalation a été comparé à un placebo et au bromure d'ipratropium dans le cadre de deux vastes études à répartition aléatoire et à double insu, réalisées chez des patients atteints de MPOC (emphysème et bronchite chronique). Chez certains patients, l'obstruction bronchique était réversible sous l'effet du salbutamol (augmentation du VEMS $\geq 12\%$ et ≥ 200 mL, par rapport aux valeurs de départ, après la prise de salbutamol) alors que chez d'autres, elle ne l'était pas. On a observé une amélioration significative de la fonction respiratoire (augmentation moyenne du VEMS de 12% et plus) dans les 30 minutes qui ont suivi l'administration d'une seule dose de $50\ \mu\text{g}$ de SEREVENT; l'amélioration a atteint son pic à l'intérieur de quatre heures en moyenne et s'est maintenue pendant 12 heures. Aucune perte d'efficacité n'a été observée pendant la période de traitement de 12 semaines. Les mesures du VEMS réalisées en série, pendant 12 heures, dans le cadre de ces deux essais de 12 semaines sont présentées ci-après pour le premier (Figure 1) et le dernier (Figure 2) jour de traitement.

Table 11 Sommaire des résultats des études sur le traitement de la MPOC chez les adultes (études SLGA4004 et SLGA4005)

| | SLGA4004 (RM1996/00370/00) | | | SLGA4005 (RM1996/00364/00) | | |
|---|--------------------------------|---|--|-------------------------------|---|--|
| | Produit à l'étude et posologie | | | | | |
| | Placebo | Salmétérol à $50\ \mu\text{g}$ 2 f.p.j. | Ipratropium à $40\ \mu\text{g}$ 4 f.p.j. | Placebo | Salmétérol à $50\ \mu\text{g}$ 2 f.p.j. | Ipratropium à $40\ \mu\text{g}$ 4 f.p.j. |
| Aire sous la courbe (ASC) du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) | | | | | | |
| ASC du VEMS (L), semaine 12, n | 103 | 107 | 113 | 113 | 122 | 112 |
| Variation par rapport au départ, moyenne (ET) | -0,08 (0,33) | 2,01 (0,32) | 2,11 (0,28) | -0,74 (0,40) | 2,45 (0,31) | 1,77 (0,31) |
| Ipratropium vs placebo | $p < 0,001$ | | | $p < 0,001$ | | |
| Salmétérol vs placebo | $p < 0,001$ | | | $p < 0,001$ | | |
| Salmétérol vs ipratropium | $p = 0,662$ | | | $p = 0,070$ | | |
| Indice transitionnel de dyspnée (ITD) | | | | | | |
| ITD initial, n | 135 | 132 | 138 | 143 | 135 | 132 |
| Moyenne (ET) | 6,01 (0,19) | 5,96 (0,18) | 6,27 (0,18) | 6,29 (0,19) | 5,87 (0,22) | 6,04 (0,22) |
| ITD, semaine 12, n | 106 | 110 | 114 | 122 | 127 | 117 |
| Moyenne (ET) | 0,88 (0,23) | 1,43 (0,25) | 1,07 (0,23) | 0,52 (0,25) | 0,64 (0,25) | 1,26 (0,26) |
| Ipratropium vs placebo | $p = 0,596$ | | | $p = 0,026$ | | |
| Salmétérol vs placebo | $p = 0,135$ | | | $p = 0,602$ | | |
| Salmétérol vs ipratropium | $p = 0,324$ | | | $p = 0,082$ | | |

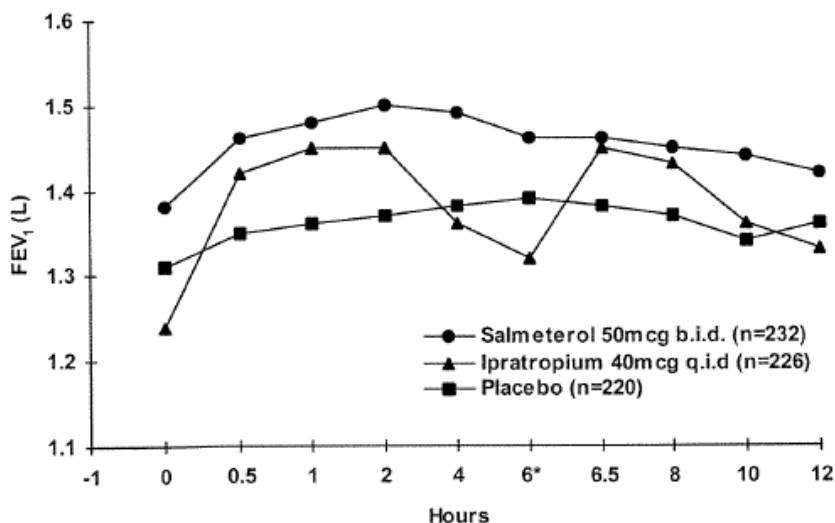
ET = erreur type; n = nombre de sujets

Figure 1 Valeurs du VEMS mesurées dans deux importants essais cliniques de 12 semaines – Premier jour du traitement



Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. (n = 258), ipratropium à 40 µg 4 f.p.j. (n = 265), placebo (n = 260)
 * L'ipratropium (ou le placebo correspondant) a été administré immédiatement après l'évaluation réalisée à 6 heures.

Figure 2 Valeurs du VEMS mesurées dans deux vastes essais cliniques de 12 semaines – Dernier jour du traitement (semaine 12)



Salmétérol à 50 µg 2 f.p.j. (n = 232), ipratropium à 40 µg 4 f.p.j. (n = 226), placebo (n = 220)
 * L'ipratropium (ou le placebo correspondant) a été administré immédiatement après l'évaluation réalisée à 6 heures.

L'aire sous la courbe du VEMS (VEMS en fonction du temps) a été constamment plus élevée avec SEREVENT, comparativement à l'ipratropium, dans l'ensemble de la population et chez les patients présentant une réversibilité de l'obstruction bronchique avec le salbutamol. SEREVENT et l'ipratropium ont produit une réponse analogue chez les patients qui ne présentaient pas de réversibilité avec le salbutamol. Des résultats semblables à ceux présentés ci-dessus ont été observés chez les groupes qui présentaient ou non une

réversibilité avec le salbutamol. L'ampleur de la réponse notée a cependant été plus importante chez les patients qui présentaient une réversibilité avec le salbutamol. En outre, une amélioration de la dyspnée, évaluée par l'indice de dyspnée au départ (*Baseline Dyspnea Index*) et par l'indice de dyspnée de transition (*Transitional Dyspnea Index*), a été observée moins de deux semaines après le début du traitement. L'amélioration de la dyspnée s'est maintenue pendant les 12 semaines de traitement. Sur le plan de l'efficacité, aucune différence cliniquement significative en fonction de l'âge ou du sexe des patients n'a été observée. On a procédé à une évaluation de l'amélioration de la qualité de vie liée à la maladie à l'aide du *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*. On a observé une amélioration des cotes d'évaluation globale de la qualité de vie chez un pourcentage significativement plus élevé de patients qui recevaient SEREVENT (46 %), comparativement à ceux qui recevaient un placebo (32 %).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie de l'innocuité

Les effets du salmétérol (sous forme de base libre ou de sel de xinafoate) sur le comportement, le tonus musculaire, les réflexes et le système autonome ont été évalués, d'une part, chez des chiens ayant reçu le médicament par voie intraveineuse et, d'autre part, chez des rats et des chiens éveillés ayant reçu des doses élevées de ce médicament par voie orale. Les effets pharmacologiques observés correspondaient à ceux connus pour les stimulants des récepteurs bêta₂-adrénergiques. Le salmétérol, sous forme de base libre, administré chez le chien par voie intraveineuse à raison de 0,1 à 1,0 mg/kg, a provoqué une tachycardie prononcée. À la dose de 0,3 mg/kg, une légère vasodilatation et des vomissements ont été notés. Les chiens qui ont reçu 1 mg/kg ont montré des signes d'abattement. Le salmétérol, administré par voie orale à raison de 25 à 100 mg/kg, a ralenti l'activité générale chez le rat. Chez le chien, le salmétérol administré par voie orale à raison de 1, 3 et 10 mg/kg a provoqué une tachycardie persistante et une vasodilatation cutanée, ainsi que des larmoiements aux doses de 3 et de 10 mg/kg. Le salmétérol n'a pas entraîné d'effets gastro-intestinaux manifestes après son administration par voie orale; il n'a causé ni effet émétique ni défécation chez le chien aux doses allant de 1 à 10 mg/kg, ni défécation chez le rat aux doses de 25 à 100 mg/kg. Cependant, des vomissements ont été observés chez le chien après l'administration de doses de 0,3 et de 1 mg/kg par voie intraveineuse.

Chez le singe cynomolgus conscient, le salmétérol administré par voie orale à raison de 1 ou de 10 mg/kg n'a eu que des effets légers sur l'appareil cardiovasculaire, ne causant qu'une faible élévation de la fréquence cardiaque, qui n'a d'ailleurs pas pu être clairement reliée à la dose. Aucun signe de dysrythmie ni de changements notables à l'électrocardiographie n'ont été observés à ces doses.

Le salmétérol n'a pas modifié le temps de sommeil induit par le pentobarbital chez la souris, ce qui laisse croire qu'il n'interfère probablement pas avec le métabolisme hépatique.

Toxicité aiguë

Des doses extrêmement élevées de xinafoate de salmétérol, comparativement aux doses thérapeutiques, ont été tolérées, peu importe la voie d'administration ou l'espèce utilisée. Aux plus fortes doses pouvant être administrées ou aux doses maximales non létales, les signes cliniques observés étaient généralement non spécifiques ou étaient des manifestations prévues de l'activité pharmacologique du salmétérol (p. ex., vasodilatation et tachycardie chez

le chien). Les données n'ont révélé aucune toxicité envers un organe cible particulier et le salmétérol a été bien toléré au niveau des voies respiratoires.

Tableau 12 Comparaison interespèce des résultats des études de toxicité d'une dose unique de xinafoate de salmétérol

| Espèce (voie d'administration) | DL ₅₀ approx. (mg/kg) | Dose max. non létale [DMNL] (mg/kg) | DMNL comme multiple de la dose thérapeutique |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| Souris (voie orale) | > 150 | ≥ 150 | > 75 000 |
| Rat (voie orale) | > 600 | ≥ 1 000 | > 500 000 |
| Jeune rat (voie orale) | > 300 | ≥ 300 | > 150 000 |
| Rat (inhalation) | > 2,9 | ≥ 2,9 | > 1 400 |
| Chien (inhalation) | > 0,7 | ≥ 0,7 | > 350 |

Toxicité à long terme

Des études de toxicité subaiguë d'une durée maximale de 13 semaines ont été menées chez le rat à des doses atteignant 0,7 mg/kg/jour en inhalation et 2,0 mg/kg/jour par voie orale. Aucun changement significatif associé au traitement n'a été rapporté. Les manifestations suivantes ont été observées : diminution du nombre de plaquettes et du taux de glucose plasmatique, accroissement des concentrations d'urée et de créatinine, augmentation du volume d'urine associée à une baisse de la densité, augmentation du poids du cœur et des poumons et baisse du poids du foie et des reins. Ces manifestations sont disparues quatre semaines après l'arrêt du traitement et ont été considérées comme une conséquence de l'activité pharmacologique du salmétérol.

De légères augmentations des concentrations sériques de transaminases et de bilirubine sont survenues et ont été considérées comme le reflet de l'adaptation métabolique du foie aux fortes concentrations de salmétérol circulant; ce phénomène s'est complètement estompé après l'arrêt du traitement.

Au cours d'études d'une durée maximale de 13 semaines sur le chien, une diminution du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, ainsi qu'une augmentation de l'anisocytose et de l'hypochromie ont été observées aux doses dépassant 0,05 mg/kg/jour par voie orale et 0,07 mg/kg/jour par inhalation. Chez deux chiennes traitées avec ces doses, des modifications histologiques du pilier du cœur correspondant aux effets connus d'autres stimulants des récepteurs adrénergiques ont été observées.

Des études de toxicité chronique ont été menées durant une période atteignant 18 mois chez le rat, et 12 mois chez le chien. Des doses fortes et répétées de xinafoate de salmétérol ont été bien tolérées par les deux espèces, localement au niveau des voies respiratoires et dans tout l'organisme. De légers troubles au niveau du larynx sont survenus seulement après l'administration prolongée de fortes doses par inhalation (≥ 0,18 mg/kg/jour) et uniquement chez le rat, espèce particulièrement sensible. Les autres manifestations étaient une conséquence de l'activité pharmacologique excessive ou des ajustements métaboliques prévus en réponse à de fortes concentrations plasmatiques circulantes de salmétérol. Dans toutes les études, aucun effet attribuable à l'acide hydroxynaphtoïque n'a été observé.

Une légère augmentation du poids du cœur causée par la charge cardiaque est survenue chez les rats qui ont reçu du xinafoate de salmétérol en inhalation. Les effets sur l'appareil

cardiovasculaire du chien, après l'administration de doses de 0,1 à 10,0 mg/kg/jour par voie orale, comprenaient une tachycardie réflexe passagère, faible ou prononcée, et attribuable à une vasodilatation périphérique, ainsi que quelques foyers isolés de nécrose dans le pilier du cœur attribuable à la tachycardie.

Des signes d'hypertrophie des muscles du squelette ont été notés chez le rat et le chien ayant reçu du salmétérol par voie orale ou par inhalation. Chez le rat, les effets se sont atténués à mesure que le traitement s'est poursuivi et sont disparus au cours des 18 mois. De légères hausses des concentrations de l'urée et de la créatinine plasmatiques ont été observées au cours de quelques études chez le rat et le chien, lesquelles ont été reliées à l'hypertrophie des muscles du squelette; aucune anomalie rénale n'a été décelée.

De légères fluctuations du taux d'activité des enzymes sériques sont survenues au cours de certaines études chez le rat, sans qu'il n'y ait toutefois d'anomalies histologiques significatives; elles ont été attribuées à de légers ajustements métaboliques du foie à de fortes concentrations circulantes de salmétérol. De plus, une légère diminution passagère de certains paramètres érythrocytaires a été observée chez quelques chiens ayant reçu par voie orale 1 mg/kg/jour ou plus de salmétérol. Ces effets ont disparu malgré l'administration ininterrompue du médicament.

Au cours des études de toxicité, les concentrations maximales de salmétérol décelées dans le plasma des animaux après l'administration de doses répétées, par voie orale et par inhalation, dépassaient de plusieurs centaines de fois les concentrations maximales (200 pg/mL) qui ont été mesurées après l'administration des doses thérapeutiques habituelles chez l'humain. Les espèces utilisées lors des études toxicologiques présentaient des expositions générales au salmétérol jusqu'à 1 800 fois supérieures à celles mesurées aux doses thérapeutiques chez l'humain.

Cancérogénicité

Lors d'une étude d'une durée de 18 mois ayant pour but d'évaluer le potentiel cancérogène du xinafoate de salmétérol administré par voie orale chez des souris-CD, on a observé une augmentation liée à la dose de la fréquence de l'hyperplasie des muscles lisses, de l'hyperplasie glandulaire kystique, des léiomyomes utérins et des kystes ovariens. La fréquence plus élevée des léiomyosarcomes n'était pas significative sur le plan statistique. Des tumeurs ont été observées aux doses orales de 1,4 et 10 mg/kg, ce qui correspond, respectivement, à des doses 9 et 63 fois plus élevées que les doses auxquelles sont exposés les humains, d'après une comparaison des aires sous la courbe (ASC) obtenues chez les rongeurs et les humains.

Au cours d'une étude de cancérogénicité de 24 mois effectuée chez le rat Sprague-Dawley, le salmétérol administré par inhalation ou par voie orale a entraîné une augmentation liée à la dose de la fréquence des léiomyomes du mésovarium et des kystes ovariens. Des tumeurs ont été observées chez les rats qui ont reçu des doses de 0,68 et de 2,58 mg/kg par jour (environ 55 et 215 fois la dose clinique recommandée [mg/m²]). Ces résultats chez les rongeurs sont semblables à ceux qui ont été signalés dans des études antérieures ayant porté sur d'autres stimulants des récepteurs bêta-adrénergiques. La pertinence de ces observations pour les humains n'a pas été établie.

Aucun effet significatif n'a été observé chez les souris qui ont reçu une dose de 0,2 mg/kg (1,3 fois la dose clinique recommandée, d'après la comparaison des ASC) et chez les rats à

qui on a administré une dose de 0,21 mg/kg (15 fois la dose clinique recommandée exprimée en mg/m²).

Mutagénicité

Le xinafoate de salmétérol n'a entraîné aucune augmentation décelable ou reproductible des mutations géniques dans les cellules microbiennes et les cellules de mammifères in vitro. Par ailleurs, aucune activité blastogène n'a été observée in vitro dans des cultures de lymphocytes humains, ou in vivo au cours du test du micronoyau chez le rat. Aucun effet sur la fertilité n'a été décelé chez les rats mâles et femelles qui ont reçu du xinafoate de salmétérol par voie orale à des doses atteignant 2 mg/kg (soit environ 160 fois la dose clinique recommandée exprimée en mg/m²).

Reproduction et tératologie

Aucun effet significatif attribuable au xinafoate de salmétérol administré par voie orale n'a été observé chez la rate exposée à des doses pouvant atteindre l'équivalent de 160 fois environ la dose clinique recommandée exprimée en mg/m². Des fœtus de lapins Dutch exposés au xinafoate de salmétérol in utero ont présenté des effets caractéristiques d'une stimulation bêta-adrénergique : ouverture précoce des paupières, fentes palatines, fusion entre les sternèbres, courbures des membres et des pattes, et retard de l'ossification fronto-crânienne. Aucun effet significatif n'a cependant été noté à la dose orale de 0,6 mg/kg (12 fois la dose clinique recommandée, d'après la comparaison des ASC).

Les lapins blancs de la Nouvelle-Zélande ont été moins sensibles puisqu'on a uniquement décelé un retard d'ossification du front à la dose de 10 mg/kg administrée par voie orale (environ 1 600 fois la dose clinique recommandée exprimée en mg/m²). L'utilisation répandue d'autres bêta-agonistes n'a fourni aucune preuve que les effets propres à cette classe de médicaments observés chez les animaux sont pertinents chez les humains.

Irritation et tolérance locale

Lors d'une étude visant à évaluer le degré d'irritation oculaire du salmétérol, des lapines blanches de la Nouvelle-Zélande ont reçu quatre vaporisations (100 mg/vaporisation) du médicament en suspension dans l'œil droit, l'œil gauche servant de témoin. Aucun signe d'inflammation de l'iris ou d'irritation de la cornée n'a été observé pendant une période de 24 heures suivant l'administration du xinafoate de salmétérol en aérosol.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrSEREVENT DISKUS
xinafoate de salmétérol en poudre sèche pour inhalation**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre SEREVENT DISKUS et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur SEREVENT DISKUS sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

**MISES EN GARDE IMPORTANTES À L'INTENTION DES PATIENTS ASTHMATIQUES QUI
UTILISENT SEREVENT DISKUS**

L'utilisation de SEREVENT DISKUS accroît le risque de décès lié à l'asthme. En outre, elle peut accroître le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les patients de 4 à 18 ans. Par conséquent :

- Il faut utiliser SEREVENT DISKUS en tant que **médicament d'appoint seulement** lorsque l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation ne permet pas de maîtriser vos symptômes d'asthme.
- Il faut l'utiliser en même temps qu'un corticostéroïde en inhalation.
- Votre médecin pourrait mettre fin à votre traitement par SEREVENT DISKUS s'il juge que votre asthme est maîtrisé de manière satisfaisante.

Vous devez consulter votre médecin si vous avez des inquiétudes relativement à l'utilisation de SEREVENT DISKUS.

Pourquoi utilise-t-on SEREVENT DISKUS?

Asthme (patients de 4 ans et plus) :

SEREVENT DISKUS aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante dus à l'asthme. Il est utilisé **en tant que médicament d'appoint seulement chez les patients qui prennent un corticostéroïde en inhalation** lorsque l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation seul ne permet pas de maîtriser les symptômes d'asthme de manière satisfaisante.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par des crises au cours desquelles le patient a de la difficulté à respirer. Les voies respiratoires des personnes atteintes d'asthme sont « hyperréactives » ou très sensibles. Durant une crise d'asthme, elles se rétrécissent, ce qui rend plus difficile le passage de l'air dans les poumons.

Pour parvenir à maîtriser son asthme, la personne doit éviter les irritants à l'origine des crises et prendre les médicaments appropriés. Elle doit, par exemple, éviter d'être exposée aux acariens de la poussière, aux moisissures, aux animaux de compagnie, à la fumée du tabac et aux pollens.

Avis aux parents : Il est extrêmement important de veiller à ce que les enfants et les adolescents de 4 à 18 ans prennent à la fois SEREVENT DISKUS **et** un corticostéroïde en inhalation. Si ce double traitement ne peut être **assuré**, dites-le à votre médecin. L'utilisation

d'un seul produit associant un bronchodilatateur et un corticostéroïde en inhalation pourrait s'avérer nécessaire.

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) :

SEREVENT DISKUS est utilisé pour la maîtrise à long terme des symptômes de la MPOC et la prévention de la respiration sifflante chez les adultes atteints de MPOC.

La MPOC est un type d'affection pulmonaire qui se traduit par un rétrécissement permanent des voies respiratoires et entraîne des difficultés à respirer. Chez de nombreux patients, ce rétrécissement résulte de nombreuses années de tabagisme. Si vous souffrez de MPOC, vous devez absolument cesser de fumer afin d'empêcher l'aggravation de votre état. Veuillez consulter votre professionnel de la santé pour obtenir de l'aide pour arrêter de fumer.

Comment SEREVENT DISKUS agit-il?

SEREVENT DISKUS est un bronchodilatateur. Il agit en soulageant le bronchospasme ou le rétrécissement des petits conduits respiratoires des poumons. Il contribue à ouvrir les voies respiratoires et à faciliter le passage de l'air dans les poumons. L'effet de SEREVENT DISKUS dure au moins 12 heures. Lorsqu'il est pris régulièrement pour le traitement de la MPOC ou en association avec un corticostéroïde en inhalation pour le traitement de l'asthme, il aide à maintenir les petites voies respiratoires dégagées.

SEREVENT DISKUS n'agit pas assez rapidement pour soulager une crise soudaine d'essoufflement ou de respiration sifflante due à l'asthme ou à la MPOC. Il convient d'utiliser un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol (p. ex., VENTOLIN), en pareil cas (p. ex., crises d'asthme).

Important :

Si vous suivez un traitement contre l'asthme, vous devez toujours prendre à la fois un corticostéroïde en inhalation et SEREVENT DISKUS. Le corticostéroïde en inhalation réduit l'inflammation dans vos poumons tandis que SEREVENT DISKUS ouvre les voies respiratoires.

Quels sont les ingrédients de SEREVENT DISKUS?

Ingrédient médicinal : xinafoate de salmétérol

Ingrédients non médicinaux : lactose (sucre du lait) et protéines du lait

Sous quelles formes se présente SEREVENT DISKUS?

SEREVENT DISKUS est une poudre sèche administrée au moyen d'un dispositif d'inhalation en plastique qui renferme une bande d'aluminium de 60 coques. Chaque coque contient 50 µg de salmétérol.

SEREVENT DISKUS ne doit pas être utilisé :

- en l'absence d'un corticostéroïde en inhalation si vous suivez un traitement contre l'asthme;
- si vous êtes allergique ou si vous avez déjà eu une réaction allergique (enflure, réaction anaphylactique) au salmétérol ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition de SEREVENT DISKUS;
- si vous avez déjà eu des problèmes de battements cardiaques appelés tachyarythmie (rythme cardiaque rapide et/ou irrégulier);
- si vous êtes allergique au lactose (sucre du lait) ou aux protéines du lait.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre SEREVENT DISKUS. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà cessé de prendre un autre médicament pour vos troubles respiratoires à cause d'une allergie ou de tout autre problème;
- on vous a dit que vous étiez allergique au lactose (sucre du lait) ou aux protéines du lait;
- vous êtes actuellement traité pour une affection de la thyroïde;
- vous souffrez de diabète;
- vous souffrez d'hypertension (pression artérielle élevée);
- vous avez une maladie du cœur;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez;
- vous prenez un médicament appelé kétoconazole, pour traiter une infection fongique;
- vous avez des antécédents de convulsions.

Autres mises en garde :

SEREVENT DISKUS n'est pas destiné au traitement des crises d'asthme aiguës ou d'une intensification soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante chez les patients atteints de MPOC. Si vous présentez une crise soudaine de respiration sifflante et d'essoufflement dans l'intervalle qui sépare vos doses de SEREVENT DISKUS et du corticostéroïde en inhalation, vous devez utiliser le médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol (p. ex., VENTOLIN), que votre médecin vous a prescrit. Utilisez ce médicament selon les directives de votre médecin.

Diabète :

SEREVENT DISKUS peut accroître les concentrations de sucre dans votre sang. Les patients diabétiques pourraient devoir surveiller leur glycémie plus souvent. Si vous constatez des changements, discutez-en avec votre médecin. Un ajustement de votre traitement antidiabétique pourrait s'avérer nécessaire.

Tests sanguins :

SEREVENT DISKUS peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins, y compris des taux élevés de sucre dans le sang. Votre professionnel de la santé déterminera quand effectuer les tests sanguins et il en interprétera les résultats.

Asthme :

Votre asthme doit être l'objet d'une évaluation à intervalles réguliers, comme convenu avec votre médecin. Une fois votre asthme maîtrisé de façon durable, votre médecin pourrait mettre fin à votre traitement par SEREVENT DISKUS. Ne cessez pas d'utiliser SEREVENT DISKUS, sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous constatez les signes avant-coureurs suivants, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus tôt possible ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche :

- **aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de votre médicament « de soulagement » à action rapide ou après la prise de SEREVENT DISKUS et du corticostéroïde en inhalation;**
- **aucun soulagement des symptômes dans les 10 minutes suivant la prise de votre médicament « de soulagement » à action rapide, ou soulagement qui dure moins de trois heures;**
- **débit de pointe inférieur à 60 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle;**
- **essoufflement au repos;**
- **pouls supérieur à 120 pulsations à la minute.**

Les signes avant-coureurs suivants vous avertissent que votre asthme est peut-être en train de se détériorer et que vous devriez consulter votre médecin pour qu'il réévalue votre traitement :

- vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou des serremments de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de vos essoufflements;
- vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement;
- vous prenez une quantité de plus en plus grande de médicament « de soulagement » à action rapide;
- votre débit de pointe se situe entre 60 et 80 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle.

MPOC :

Si vous souffrez de MPOC, il est très important que vous traitiez sans délai toute infection pulmonaire, aussi légère soit-elle. Si vous croyez avoir une infection, consultez immédiatement votre médecin.

Les personnes atteintes de MPOC sont plus susceptibles d'attraper la grippe. Vous devriez vous renseigner auprès de votre médecin au sujet du vaccin contre la grippe.

Les signes avant-coureurs suivants vous avertissent que votre MPOC est peut-être en train de s'aggraver. Vous devriez communiquer avec votre médecin dès qu'ils apparaissent :

- augmentation ou diminution inhabituelle de la quantité de sécrétions;
- augmentation inhabituelle de la consistance et de la viscosité des sécrétions;
- présence de sang dans les sécrétions;
- changement de la couleur des sécrétions vers le brun, le jaune ou le vert;
- aggravation inhabituelle de l'essoufflement;
- nécessité d'accroître le nombre d'oreillers afin de mieux dormir;
- symptômes évocateurs d'un rhume (p. ex., mal de gorge);
- fatigue ou fièvre inexplicquée;
- serremments de poitrine;
- enflure inexplicquée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec SEREVENT DISKUS :

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole;
- les médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée, comme les diurétiques;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, comme les bêta-bloquants;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques;
- d'autres médicaments pour traiter l'asthme ou la MPOC.

Comment prendre SEREVENT DISKUS?

Il est très important que vous utilisiez SEREVENT DISKUS deux fois par jour, le matin et le soir, même si vous n'avez pas de symptômes. Lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la MPOC ou en association avec un corticostéroïde en inhalation pour le traitement de l'asthme, SEREVENT DISKUS aidera à vous protéger des symptômes qui peuvent survenir le jour comme la nuit. **Cependant, vous ne devez pas l'utiliser plus de deux fois par jour.** SEREVENT DISKUS ne remplace pas votre médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol (p. ex., VENTOLIN), ni votre corticostéroïde en inhalation, comme le propionate de fluticasone (p. ex., FLOVENT). Le surdosage de SEREVENT DISKUS peut causer des effets indésirables graves.

Une fois que vous aurez commencé à utiliser SEREVENT DISKUS, vous n'aurez probablement plus besoin de recourir aussi souvent à votre médicament « de soulagement » à action rapide. Si vous utilisez plus d'un médicament, prenez soin de ne pas les confondre.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce médicament à moins d'avis contraire du médecin.

Dose habituelle – traitement de l'asthme :

La dose habituelle est de une inhalation, deux fois par jour, soit une inhalation le matin et une inhalation le soir.

Même si vous vous sentez beaucoup mieux après avoir commencé à utiliser SEREVENT DISKUS, il faut que vous continuiez de prendre un corticostéroïde en inhalation contre l'asthme, selon les directives de votre médecin.

Enfants et adolescents souffrant d'asthme (de 4 à 18 ans) :

SEREVENT DISKUS peut être utilisé chez les enfants de 4 ans et plus. La gravité de l'asthme varie avec l'âge. Par conséquent, votre enfant devrait être vu régulièrement par un médecin pour que son état de santé soit évalué. Il est important de s'assurer qu'il comprenne et suive correctement le traitement contre l'asthme qui lui a été prescrit. Les médicaments prescrits dans le cadre de ce traitement comprennent, à part SEREVENT DISKUS, un médicament qui réduit l'inflammation causée par l'asthme à l'intérieur des poumons (corticostéroïde en inhalation ou « médicament de prévention ») et un bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action (médicament « de soulagement » à action rapide).

Il est extrêmement important de veiller à ce que les enfants et les adolescents de 4 à 18 ans prennent à la fois SEREVENT DISKUS **et** un corticostéroïde en inhalation. Si ce double

traitement ne peut être **assuré**, dites-le à votre médecin. L'utilisation d'un seul produit associant un bronchodilatateur et un corticostéroïde en inhalation pourrait s'avérer nécessaire.

Dose habituelle – traitement de la MPOC :

La dose habituelle est de une inhalation, deux fois par jour, soit une inhalation le matin et une inhalation le soir.

MPOC :

Si la présence de mucus vous incommode, tentez de dégager vos voies respiratoires le plus possible en toussant avant de prendre SEREVENT DISKUS. Ainsi, le médicament pourra pénétrer plus profondément dans vos poumons.

Même si vous vous sentez beaucoup mieux après avoir commencé à utiliser SEREVENT DISKUS, vous devez continuer de prendre les autres médicaments contre la MPOC, selon les directives de votre médecin.

À propos de SEREVENT DISKUS :

Les coques protègent la poudre pour inhalation des effets atmosphériques.

Lorsque vous sortez l'inhalateur SEREVENT DISKUS de sa boîte, il est en **position fermée**.

Lorsqu'il est neuf, l'inhalateur DISKUS contient 60 doses de médicament, présentées sous forme de poudre et emballées individuellement. Le dispositif est muni d'un compteur de doses qui vous indique le nombre de doses restantes. Il compte à rebours de 60 à 1 et **affiche des chiffres en rouge pour les cinq dernières doses**.

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

Comment utiliser correctement SEREVENT DISKUS :

Il est important d'inhaler chaque dose comme votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien vous l'a montré.

L'inhalateur DISKUS est facile à utiliser. Quand vous devez prendre une dose de médicament, il vous suffit de suivre les six étapes illustrées ci-dessous :

1. Ouvrir, 2. Pousser, 3. Expirer, 4. Inhaler, 5. Fermer, 6. Rincer.

Quand vous appuyez sur le levier de l'inhalateur DISKUS, une petite ouverture apparaît dans l'embout buccal et une dose est libérée de sa coque, prête pour l'inhalation. Lorsque vous fermez l'inhalateur 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'inhalateur DISKUS lorsqu'il n'est pas utilisé.

1. Ouvrir

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



2. Pousser

Tenez l'inhalateur DISKUS avec l'embout buccal tourné vers vous. Poussez le levier vers l'arrière jusqu'à ce que vous entendiez un autre clic. L'inhalateur DISKUS est maintenant prêt à être utilisé.



Chaque fois que vous poussez le levier vers l'arrière, une dose est libérée de sa coque en vue de l'inhalation, et le compteur de doses affiche un nouveau chiffre. Ne jouez pas avec le levier, car cela libère des doses qui seront gaspillées.

3. Expirer

Tenez l'inhalateur DISKUS loin de votre bouche. Expirez profondément, sans que cela vous incommode. Souvenez-vous de ne jamais expirer dans l'inhalateur DISKUS.



4. Inhaler

Prenez le temps de lire attentivement cette section avant de commencer à inhaler votre dose de médicament.

Une fois que vous avez vidé l'air de vos poumons, placez l'embout dans votre bouche et serrez les lèvres autour. Inspirez régulièrement et profondément par la bouche jusqu'à ce que vos poumons soient remplis d'air.



Éloignez l'inhalateur DISKUS de votre bouche. Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible, sans toutefois que cela vous incommode. **Expirez lentement.**

Il est possible que vous ne goûtiez pas la poudre ou que vous ne la sentiez pas sur votre langue, même si vous utilisez l'inhalateur DISKUS correctement.

5. Fermer

Pour fermer l'inhalateur DISKUS, placez votre pouce sur le cran prévu à cet effet et ramenez votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un clic. Le levier a repris automatiquement sa position et l'inhalateur est prêt pour une prochaine utilisation. Le compteur sur l'inhalateur DISKUS indique combien de doses il reste.



6. Rincer

Rincez-vous la bouche et gargarisez-vous avec de l'eau après chaque dose, sans toutefois avaler l'eau.



Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de SEREVENT DISKUS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si, par mégarde, vous prenez une **dose plus élevée que la dose recommandée**, il se peut que vous sentiez votre cœur battre plus vite que d'habitude et que vous trembliez légèrement. Parmi les autres symptômes que vous pourriez manifester, citons les maux de tête, la faiblesse

musculaire et les douleurs aux articulations. Le cas échéant, informez-en votre médecin le plus tôt possible ou communiquez avec le service d'urgence de votre hôpital.

Il peut être extrêmement dangereux d'abuser de ce médicament. Si vous avez utilisé pendant une période prolongée (mois ou années) une dose de SEREVENT DISKUS plus élevée que la dose recommandée, vous devez demander conseil à votre médecin ou pharmacien. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire graduellement votre dose. Ne cessez pas de prendre votre médicament subitement.

Dose oubliée :

Il est **très important que vous utilisiez SEREVENT DISKUS de façon régulière**. Si vous oubliez d'inhaler une dose, ne vous inquiétez pas; prenez la dose manquée dès que vous constatez cet oubli. **Toutefois**, si l'heure de votre prochaine dose habituelle arrive bientôt, attendez ce moment. Ne prenez pas une double dose. Par la suite, continuez de prendre votre médicament au moment habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SEREVENT DISKUS?

Lorsque vous prenez SEREVENT DISKUS, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- douleur aux articulations
- crampes musculaires
- mal de tête
- sensation légère de tremblement
- difficulté à dormir
- infection des voies respiratoires supérieures
- toux
- fièvre
- irritation de la gorge
- fatigue
- diarrhée
- nausées
- vomissements

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | | |
|--|---|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT | Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouffure ou urticaire n'importe où sur le corps. | | | √ |
| | Problèmes cardiaques : battements cardiaques rapides ou irréguliers qui ne disparaissent pas d'eux-mêmes. | | √ | |
| RARE | Faible taux de potassium : faiblesse des muscles et spasmes musculaires. | | √ | |
| | Augmentation de la quantité de sucre dans le sang : très grande soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, vision floue et fatigue. | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | | |
|--|---|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| TRÈS RARE | Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. | | | √ |
| | Bronchospasme : aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de SEREVENT DISKUS. | | | √ |
| | Irritation inhabituelle de la bouche et de la gorge, causant une respiration sifflante très aiguë et la suffocation. | | √ | |
| | Pression artérielle élevée : mal de tête et étourdissements. | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | | |
|--|--|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| INCONNU | Aggravation des symptômes pulmonaires : intensification de l'essoufflement, de la respiration sifflante, de la toux, et des serremments de poitrine s'accompagnant de fièvre et de davantage d'expectorations. | | √ | |
| | Augmentation de l'excitation : anxiété, nervosité ou agitation | √ | | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

| Déclaration des effets secondaires |
|---|
| <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou • En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p> |

Conservation :

Conservez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Il peut leur être nocif.

Conservez SEREVENT DISKUS à moins de 30 °C, dans un endroit sec.

Pour en savoir plus sur SEREVENT DISKUS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant (www.gsk.ca), ou encore en composant le 1-800-387-7374 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 2 mars 2021

© 2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.