

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aerivio Spiromax 50 microgrammes/500 microgrammes, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose mesurée contient 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 500 microgrammes de propionate de fluticasone.

Chaque dose délivrée (dose délivrée à la sortie de l'embout buccal) contient 45 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 465 microgrammes de propionate de fluticasone.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient environ 10 milligrammes de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.

Poudre blanche.

Inhalateur de couleur blanche avec capuchon pour embout buccal semi-transparent et de couleur jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aerivio Spiromax est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

Asthme

Aerivio Spiromax est indiqué dans le traitement continu des patients présentant un asthme sévère dans les situations où l'utilisation d'une association fixe (corticoïde inhalé et bêta-2 agoniste de longue durée d'action) est justifiée :

- patients insuffisamment contrôlés par une association fixe de corticoïdes de plus faible dosage
- ou
- patients déjà contrôlés par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Aerivio Spiromax est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

Aerivio Spiromax n'est pas indiqué chez les enfants, âgés de 12 ans ou moins, ni chez les adolescents, âgés de 13 à 17 ans.

Posologie

Voie d'administration : voie inhalée exclusivement

Les patients doivent être informés de la nécessité d'utiliser Aerivio Spiromax quotidiennement pour obtenir un bénéfice optimal, même en l'absence de symptômes.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage de l'inhalateur salmétérol/propionate de fluticasone reste optimal pour le patient, le dosage étant modifié uniquement sur avis médical. **La posologie doit être ajustée à la posologie la plus faible permettant le contrôle efficace des symptômes.** Aerivio Spiromax n'est pas commercialisé à des dosages inférieurs à 50/500 microgrammes. Il convient de passer à une autre spécialité contenant une association fixe salmétérol/propionate de fluticasone de plus faible dosage en corticoïde inhalé s'il s'avère nécessaire de réduire la posologie à une dose inférieure à celle dispensée par Aerivio Spiromax.

Le dosage de l'association fixe de salmétérol/propionate de fluticasone prescrit au patient doit contenir la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Aerivio Spiromax est réservé au traitement des patients présentant un asthme sévère. Si le dosage de Aerivio Spiromax ne correspond pas à la posologie recommandée pour le patient, il convient d'utiliser les spécialités permettant de dispenser les doses adaptées en corticoïdes et/ou en beta2mimétiques.

Doses recommandées :

Asthme

Adultes âgés de 18 ans et plus : 1 inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et de 500 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager une diminution de la posologie en utilisant une autre association fixe salmétérol/propionate de fluticasone contenant une dose inférieure de corticoïde inhalé, puis le passage à un corticoïde inhalé seul. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement.

Le bénéfice de l'initiation du traitement par l'association fixe comparativement au propionate de fluticasone administré seul par voie inhalée n'a pas été établi lorsqu'un à deux des critères de sévérité ne sont pas présents. En règle générale, les corticoïdes inhalés seuls restent le traitement de première intention chez la plupart des patients.

Aerivio Spiromax est destiné au traitement des patients présentant un asthme sévère uniquement. Il ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients présentant un asthme léger ou modéré ni en traitement de première intention en cas d'asthme sévère sauf s'il a été préalablement établi que le patient nécessite une forte dose de corticoïde associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action .

Aerivio Spiromax n'est pas destiné à l'initiation du traitement par une association fixe salmétérol/propionate de fluticasone. Dans ce cas, il convient d'utiliser une association fixe contenant une plus faible dose de corticoïde ; la posologie sera ensuite ajustée en augmentant progressivement la dose de corticoïde jusqu'à obtention du contrôle de l'asthme. Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, le patient sera revu régulièrement et la dose du corticoïde inhalé diminuée progressivement jusqu'à la dose la plus faible permettant le maintien du contrôle des symptômes.

Il est recommandé de déterminer la posologie appropriée du corticoïde inhalé préalablement à toute utilisation d'une association fixe chez les patients présentant un asthme sévère.

Population pédiatrique

Aerivio Spiromax n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 12 ans ou moins ni chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans. La sécurité et l'efficacité d'Aerivio Spiromax chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

BPCO

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

Populations particulières

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose chez les patients âgés ou présentant une insuffisance rénale.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Aerivio Spiromax chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Mode d'administration/Mode d'emploi

Spiromax est un inhalateur actionné par l'inspiration, ce qui signifie que les substances actives sont délivrées dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal. Les essais réalisés ont montré que le débit inspiratoire des patients présentant un asthme sévère ou une BPCO était suffisant pour permettre la délivrance aux poumons de la dose thérapeutique par Spiromax (voir rubrique 5.1) lors d'une inspiration.

Instruction pour une utilisation correcte de l'inhalateur :

Aerivio Spiromax doit être utilisé correctement pour permettre un traitement efficace. Il convient donc de recommander aux patients de lire attentivement la notice et de se conformer au mode d'emploi qui y est détaillé. Le professionnel de santé prescripteur doit fournir au patient les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation. Il convient ainsi de vérifier qu'il utilise correctement l'inhalateur, et notamment qu'il exerce une inspiration suffisante pour que la dose optimale soit délivrée. L'utilisation d'Aerivio Spiromax consiste en trois étapes simples : ouverture, inspiration et fermeture du dispositif, comme décrit ci-dessous.

Ouverture : tenir le Spiromax, capuchon de l'embout buccal vers le bas, et ouvrir le capuchon de l'embout buccal en le rabattant vers l'arrière jusqu'à ce qu'un déclic confirme l'ouverture complète.

Inspiration : expirer doucement (autant qu'il est possible sans être gêné). Ne pas expirer dans l'inhalateur. Placer l'embout buccal entre les dents, sans le mordre, et resserrer les lèvres autour de l'embout buccal. Réaliser une inspiration **franche** et profonde à travers l'embout buccal. Retirer le Spiromax de la bouche et retenir sa respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible sans être gêné.

Fermeture : expirer doucement en dehors du dispositif et repositionner le capuchon de l'embout buccal en position fermée.

Les patients ne doivent à aucun moment bloquer les aérations, ni souffler dans le Spiromax quand ils se préparent à l'étape « Inspiration ». Il n'est pas nécessaire d'agiter l'inhalateur avant utilisation.

Il doit être conseillé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau puis de recracher cette eau et/ou de se brosser les dents après chaque inhalation (voir rubrique 4.4)

Il est possible qu'en utilisant Aerivio Spiromax les patients perçoivent un goût qui est dû à l'excipient, le lactose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

Aerivio Spiromax est destiné aux patients présentant un asthme sévère uniquement. Il ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes aigus de l'asthme qui relèvent d'un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée; il convient d'avertir le patient de la nécessité d'avoir toujours un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée à disposition pour soulager les symptômes aigus ou une crise d'asthme.

Le traitement par Aerivio Spiromax ne doit pas être initié pendant une exacerbation d'asthme ou au cours d'une période d'aggravation importante ou de dégradation aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations des symptômes peuvent survenir pendant le traitement par Aerivio Spiromax. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs d'action rapide utilisés en traitement dit "de secours", ou une réponse diminuée lors de leur utilisation indique un asthme moins bien contrôlé. Dans ce cas le patient devra consulter le médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes de l'asthme doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et impose une réévaluation médicale urgente. Une augmentation de la corticothérapie doit être envisagée.

Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, la diminution progressive de la dose du corticoïde inhalé sera envisagée à l'aide d'une association fixe salmétérol/propionate de fluticasone contenant une dose inférieure du corticoïde inhalé. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de corticoïde inhalé doit être utilisée.

BPCO

Chez les patients présentant une BPCO avec exacerbations, une corticothérapie par voie générale est en général indiquée. Il doit donc être recommandé aux patients de consulter un médecin en cas d'aggravation des symptômes sous Aerivio Spiromax.

Arrêt du traitement

Le traitement par Aerivio Spiromax ne doit pas être interrompu brutalement chez les patients asthmatiques en raison du risque d'exacerbation des symptômes. Il doit être diminué progressivement sous la surveillance d'un médecin. Chez les patients présentant une BPCO, l'arrêt du traitement peut également être associé à une exacerbation des symptômes et doit faire l'objet d'une surveillance médicale.

Autres pathologies associées :

Aerivio Spiromax doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire active ou latente ou une infection des voies aériennes, virale, fongique ou autre. Un traitement approprié doit être instauré rapidement si nécessaire.

Dans de rares cas, Aerivio Spiromax peut entraîner des troubles du rythme cardiaques, tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ou fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse légère et transitoire de la kaliémie aux doses thérapeutiques élevées. Par conséquent, Aerivio Spiromax doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires ou de troubles du rythme cardiaque sévères, de diabète sucré, d'hyperthyroïdie, d'hypokaliémie non corrigée ou chez les patients à risque d'hypokaliémie.

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

Bronchospasme paradoxal

L'augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration du produit doivent faire évoquer un bronchospasme paradoxal. Celui-ci doit être traité par un bronchodilatateur d'action rapide. Aerivio Spiromax doit être interrompu immédiatement. Le traitement sera réévalué pour envisager, si besoin, un traitement alternatif.

Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques

Les effets pharmacologiques des bêta-2 agonistes tels que tremblements, palpitations et céphalées, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Effet systémiques

La corticothérapie inhalée, quelque soit le corticoïde utilisé, peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors d'utilisation à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et plus rarement, des effets psychologiques ou comportementaux comprenant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou de l'agressivité (en particulier chez les enfants) (voir la rubrique "Population pédiatrique" ci-dessous). **Par conséquent, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace permettant le contrôle de l'asthme devra toujours être recherchée.**

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Fonction surrénalienne

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne et favoriser la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë. De très rares cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été décrits à des doses de propionate de fluticasone entre 500 et moins de 1000 microgrammes. Une insuffisance surrénalienne aiguë peut être déclenchée par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est en général atypique et peut comprendre une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.

L'administration de propionate de fluticasone inhalé favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux, mais elle ne prévient pas le risque d'insuffisance surrénale lors du sevrage des patients ayant reçu une corticothérapie orale au long cours. La prudence est requise chez ces patients et leur fonction corticosurrénalienne doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. . Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit notamment dans les situations d'urgence ou susceptibles d'induire un stress. Une corticothérapie substitutive adaptée doit être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis avant une intervention chirurgicale programmée.

Interactions avec d'autres médicaments

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

L'utilisation concomitante de kétoconazole par voie générale augmente significativement l'exposition systémique au salmétérol, ce qui peut entraîner un risque accru de survenue d'effets systémiques (par exemple un allongement de l'intervalle QTc et des palpitations). Un traitement concomitant par le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit donc être évité, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru de survenue d'effets indésirables systémiques du traitement par le salmétérol (voir rubrique 4.5).

Infections des voies respiratoires

Une augmentation du nombre d'infections respiratoires basses (en particulier pneumonie et bronchite) a été observée dans l'étude clinique TORCH chez les patients atteints de BPCO traités par l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 microgrammes deux fois par jour, par rapport à ceux recevant le placebo, ainsi que dans les études cliniques SCO40043 et SCO100250 qui comparaient l'association salmétérol/propionate de fluticasone à une dose plus faible de 50/250 microgrammes deux fois par jour (dose non approuvée dans la BPCO), au salmétérol seul à la dose de 50 microgrammes deux fois par jour (voir rubrique 4.8 et rubrique 5.1). Une incidence similaire de pneumonies a été observée dans les groupes de patients traités par salmétérol/propionate de fluticasone de toutes les études. Dans l'étude TORCH, le risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, était le plus élevé chez les patients âgés, les patients ayant un faible indice de masse corporelle ($< 25 \text{ kg/m}^2$) et les patients présentant une broncho-obstruction très sévère (VEMS $< 30 \%$ de la valeur théorique).

Les médecins doivent rester vigilants quant à la survenue possible d'une pneumonie ou d'autres infections respiratoires basses chez les patients atteints de BPCO, car les manifestations cliniques de ce type d'infections peuvent être confondues avec celles d'une simple exacerbation. Le traitement par Aerivio Spiromax devra être réévalué en cas de survenue de pneumonie chez un patient atteint de BPCO sévère.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le traitement par Aerivio Spiromax devra être réévalué en cas de survenue de pneumonie chez un patient atteint de BPCO sévère.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Spécificités ethniques

Des données issues d'un essai clinique réalisé à grande échelle (SMART: Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) ont suggéré une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables respiratoires graves ou de décès d'origine respiratoire chez les patients afro-américains traités par le salmétérol, comparativement au placebo (voir rubrique 5.1). Il n'a pas pu être déterminé si ces observations étaient liées à des facteurs pharmacogénétiques ou résultaient d'autres facteurs intercurrents. Les patients d'origine africaine noire ou d'origine afro-caribéenne doivent donc être informés que si les symptômes ne sont pas contrôlés ou s'ils s'aggravent lors du traitement par Aerivio Spiromax, ils doivent continuer leur traitement mais doivent rapidement consulter un médecin.

Population pédiatrique

Aerivio Spiromax n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2). Il convient de souligner que les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement supérieures ou égales à 1000 microgrammes/jour)

sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, notamment lors de traitement prolongé à fortes doses. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau clinique cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une insuffisance surrénale aiguë et un retard de croissance chez les enfants et les adolescents et, plus rarement, des effets psychologiques ou comportementaux comprenant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité. Un avis spécialisé pneumo-pédiatrique peut être requis. Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes inhalés. La dose du corticoïde inhalé doit toujours être réduite à la plus faible dose permettant le contrôle efficace de l'asthme.

Infections buccales

En raison de la présence de propionate de fluticasone dans le médicament, un enrouement/une raucité de la voix et une candidose buccale et pharyngée et plus rarement oesophagienne, peuvent survenir chez certains patients. Le risque d'enrouement et de candidose buccale et pharyngée peut être réduit en se rinçant la bouche avec de l'eau puis en recrachant cette eau et/ou en se brossant les dents après chaque utilisation du médicament. La candidose buccale et pharyngée peut être traitée par antifongique local tout en continuant Aerivio Spiromax.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance sévère au lactose doivent utiliser ce traitement avec précaution. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

L'excipient contenu dans ce médicament, le lactose, peut contenir de faibles quantités de protéines de lait qui peuvent provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques aux protéines de lait.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les bêtabloquants peuvent diminuer ou inhiber l'effet du salmétérol. Les bêtabloquants sélectifs ou non doivent être évités, sauf en cas de nécessité absolue.

Un traitement par bêta-2 agoniste peut être à l'origine d'une hypokaliémie potentiellement grave. La prudence est requise particulièrement en cas d'asthme aigu sévère car cet effet peut être augmenté par un traitement concomitant par dérivés xanthiques, corticoïdes ou diurétiques.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut avoir un effet additif.

Salmétérol

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 sujets sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (C_{max} augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque d'effets systémiques du salmétérol (tels qu'un allongement de l'intervalle QTc et des palpitations), comparativement à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été observé d'effets cliniquement significatifs sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie ou la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné d'augmentation de la demi-vie d'élimination du salmétérol ni de son accumulation après administration répétée.

Il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole avec le salmétérol sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets indésirables systémiques du traitement par le salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, la télichromycine ou le ritonavir).

Inhibiteurs modérés du CYP 3A4

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 microgrammes par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 6 heures a entraîné une légère augmentation non statistiquement significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (C_{max} augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 1,2). Il n'a pas été observé d'effets indésirables graves lors d'administrations concomitantes d'érythromycine.

Propionate de fluticasone

Dans des conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone après administration par voie inhalée sont faibles en liaison avec un effet de premier passage hépatique important et un métabolisme élevé par le cytochrome P450 3A4 au niveau hépatique et intestinal. Le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone est ainsi limité.

Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie intranasale, l'administration de ritonavir (très puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4), à la dose de 100 mg deux fois par jour, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone d'un facteur de plusieurs centaines, entraînant une forte réduction des concentrations de cortisol plasmatique. Il n'existe pas de données documentant cette interaction avec le propionate de fluticasone par voie inhalée, mais une augmentation des concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone est attendue. Des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été signalés. L'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques de la corticothérapie.

Une étude de faible effectif menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole, inhibiteur un peu moins puissant du CYP3A, augmentait de 150 % l'absorption systémique au propionate de fluticasone après une inhalation unique. La diminution du cortisol plasmatique était plus importante que celle observée avec le propionate de fluticasone administré seul. L'augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone et en conséquence, du risque d'effets indésirables systémiques est attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A, comme l'itraconazole, ou des inhibiteurs modérés du CYP3A, comme l'érythromycine. La prudence est requise et les traitements au long cours associant ce type de médicaments doivent être évités dans la mesure du possible.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une quantité modérée de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) ne rapporte pas de toxicité malformative ou fœto-néonatale du salmétérol et du propionate de fluticasone. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de bêta-2 agonistes et de glucocorticoïdes sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration d'Aerivio Spiromax chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus.

Chez la femme enceinte, le traitement doit utiliser la dose minimale efficace du propionate de fluticasone nécessaire au contrôle satisfaisant de l'asthme.

Allaitement

L'excrétion du salmétérol, du propionate de fluticasone et leurs métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Des études ont montré que le salmétérol et le propionate de fluticasone, ainsi que leurs métabolites, sont excrétés dans le lait de rates allaitantes.

Le risque pour les nouveaux-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. La décision d'interruption de l'allaitement ou du traitement par Aerivio Spiromax prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité humaine. Cependant, les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet du salmétérol ou du propionate de fluticasone sur la fertilité.

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

Aerivio Spiromax n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Aerivio Spiromax contient du salmétérol et du propionate de fluticasone dont les effets indésirables associés à chacun de ces principes actifs sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est observé après l'administration concomitante des deux substances actives.

Les effets indésirables attribués à l'association salmétérol/propionate de fluticasone sont indiqués ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La convention en matière de fréquence est la suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences sont tirées des données des essais cliniques. L'incidence observée sous placebo n'a pas été prise en compte.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent ^{1,3,5}
	Bronchite	Fréquent ^{1,3}
	Candidose œsophagienne	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité avec les manifestations suivantes:	
	Réactions d'hypersensibilité cutanées	Peu fréquent
	Angioœdème (principalement œdème facial et bucco-pharyngé)	Rare
	Symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
	Symptômes respiratoires (bronchospasme)	Rare
	Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	Rare
Affections	Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition	Rare ⁴

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
endocriniennes	de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie	Fréquent ³ Peu fréquent ⁴
Affections psychiatriques	Anxiété Troubles du sommeil Modifications du comportement, comprenant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants) Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée Tremblements	Très fréquent ¹ Peu fréquent
Affections oculaires	Cataracte Glaucome Vision floue (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent Rare ⁴ Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (comprenant tachycardie supraventriculaire et extrasystoles). Fibrillation auriculaire Angor	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinopharyngite Irritation de la gorge Enrouement/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Très fréquent ^{2,3} Fréquent Fréquent Fréquent ^{1,3} Rare ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-	Contusions	Fréquent ^{1,3}

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
cutané		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Fractures traumatiques	Fréquent ^{1,3}
	Arthralgie	Fréquent
	Myalgie	Fréquent

1. Rapporté fréquemment sous placebo
2. Rapporté très fréquemment sous placebo
3. Rapporté sur 3 ans dans une étude portant sur la BPCO
4. Voir rubrique 4.4
5. Voir rubrique 5.1.

Description de certains effets indésirables

Des effets pharmacologiques d'un traitement par bêta-2 agoniste ont été rapportés, tels que tremblements, palpitations et céphalées ; ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

L'augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration du produit doivent faire évoquer un bronchospasme paradoxal. Celui-ci doit être traité par un bronchodilatateur d'action rapide. Aerivio Spiromax doit être interrompu immédiatement. Le traitement sera réévalué pour envisager, si besoin, un traitement alternatif.

En raison de la présence de propionate de fluticasone dans le médicament, un enrouement et une candidose buccale et pharyngée, et, plus rarement, œsophagienne, peuvent survenir chez certains patients. Le risque d'enrouement et de candidose buccale et pharyngée peut être réduit en se rinçant la bouche avec de l'eau puis en recrachant cette eau et/ou en se brossant les dents après chaque utilisation du médicament. La candidose buccale et pharyngée peut être traitée par antifongique local tout en continuant Aerivio Spiromax.

Population pédiatrique

Aerivio Spiromax n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2). Les effets systémiques possibles comprennent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne et un retard de croissance chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.4). Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement avec hyperactivité et irritabilité, peuvent également survenir chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques conduits avec Aerivio Spiromax.

Des informations relatives au surdosage avec chacune des substances actives sont décrites ci-dessous:

Salmétérol

Les signes et les symptômes d'un surdosage avec le salmétérol consistent en sensations vertigineuses, augmentations de la pression artérielle systolique, tremblements, céphalées et tachycardies. L'instauration d'une corticothérapie de substitution adaptée doit être envisagée s'il s'avère nécessaire d'interrompre le traitement par Aerivio Spiromax en raison d'un surdosage du bêta-2 agoniste contenu dans le médicament.

Une hypokaliémie est également possible, ce qui peut nécessiter la surveillance des taux sériques de potassium et éventuellement une supplémentation en potassium.

Propionate de fluticasone

Surdosage aigu : le propionate de fluticasone administré à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition transitoire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter des mesures d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours, comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique.

Surdosage chronique : une surveillance des fonctions surrénaliennes et une corticothérapie de substitution par voie générale peuvent être nécessaires. Lors du retour à la normale, le traitement par corticoïde inhalé peut être poursuivi à la dose recommandée. Voir rubrique 4.4: « Fonction surrénalienne ».

Que le surdosage en propionate de fluticasone soit aigu ou chronique, le traitement par Aerivio Spiromax doit être poursuivi à une dose permettant le contrôle des symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques, Code ATC: R03AK06

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Aerivio Spiromax contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui ont des modes d'action différents.

Le mécanisme d'action de chacune des substances actives est décrit ci-dessous.

Salmétérol:

Le salmétérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2 adrénergiques de longue durée d'action (12 heures). Il possède une longue chaîne latérale qui se lie à l'exosite du récepteur.

Le salmétérol exerce un effet bronchodilatateur qui persiste pendant au moins 12 heures, correspondant à un effet prolongé par rapport à celui observé avec les bêta-2 agonistes de courte durée d'action aux doses thérapeutiques.

Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses recommandées exerce une activité glucocorticoïde anti-inflammatoire au niveau de la muqueuse bronchique. En conséquence, les symptômes et les exacerbations de l'asthme sont diminués avec un risque d'effets indésirables moindre comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études cliniques décrites ci-dessous (GOAL, TORCH et SMART) ont été réalisées avec une association fixe de xinafoate de salmétérol et de propionate de fluticasone par voie inhalée mais en utilisant d'autres spécialités autorisées antérieurement. Ces études n'ont pas été réalisées avec la spécialité Aerivio Spiromax.

Salmétérol/propionate de fluticasone – Essais cliniques dans l'asthme

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la sécurité et l'efficacité de l'association fixe salmétérol/propionate de fluticasone et une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone), afin de déterminer s'il était possible d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme. La dose du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le *contrôle total*** ait été obtenu ou jusqu'à ce que la dose la plus forte du produit à l'étude ait été atteinte. L'étude GOAL a montré un plus grand nombre de

patients ayant un asthme contrôlé par l'association salmétérol/propionate de fluticasone comparativement aux patients traités par le corticoïde inhalé seul ; ce contrôle était atteint à une dose plus faible du corticoïde.

Un *bon contrôle** de l'asthme a été obtenu plus rapidement avec l'association salmétérol/propionate de fluticasone qu'avec le corticoïde inhalé seul. La durée de traitement nécessaire pour que 50 % des sujets atteignent leur première semaine de *bon contrôle* a été de 16 jours pour le groupe recevant l'association salmétérol/propionate de fluticasone et de 37 jours pour le groupe recevant le corticoïde inhalé seul. Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par corticoïdes, cette durée a été de 16 jours avec le traitement salmétérol/propionate de fluticasone et de 23 jours avec le traitement par le corticoïde inhalé seul.

Les résultats de l'étude étaient les suivants :

Pourcentage de patients obtenant un bon contrôle* (BC) et un contrôle total**(CT) de l'asthme sur une période de 12 mois				
Traitement avant inclusion dans l'étude	Salmétérol/PF		PF	
	BC	CT	BC	CT
Aucun corticoïde inhalé (bêta-2 agoniste de courte durée d'action seul)	78 %	50 %	70 %	40 %
Corticoïde inhalé à faible dose (≤ 500 microgrammes de dipropionate de bécloéthasone ou équivalent/jour)	75 %	44 %	60 %	28 %
Corticoïde inhalé à dose moyenne (> 500 à 1000 microgrammes de dipropionate de bécloéthasone ou équivalent/jour)	62 %	29 %	47 %	16 %
Résultats regroupant les 3 niveaux de traitement	71 %	41 %	59 %	28 %

*Bon contrôle de l'asthme : score des symptômes supérieur à 1 pendant 2 jours maximum (un score des symptômes de 1 correspond à « la présence de symptômes pendant une courte période au cours de la journée »), l'utilisation d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action pendant 2 jours maximum et à 4 reprises maximum par semaine, une valeur du débit expiratoire de pointe mesurée le matin supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, aucun réveil nocturne, aucune exacerbation ni effet indésirable nécessitant une modification du traitement

**Contrôle total de l'asthme : aucun symptôme, pas d'utilisation d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action, valeur du débit expiratoire de pointe mesurée le matin supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, aucun réveil nocturne, aucune exacerbation ni effet indésirable nécessitant une modification du traitement

Les résultats de cette étude suggèrent que l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/100 microgrammes deux fois par jour peut être envisagée en traitement de fond initial chez les patients ayant un asthme persistant modéré, pour lesquels un contrôle rapide de l'asthme est jugé essentiel (voir rubrique 4.2).

Une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, réalisée chez 318 patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de l'association salmétérol/propionate de fluticasone pendant deux semaines. L'étude montre que le doublement de la dose inhalée de l'association salmétérol/propionate de fluticasone (quelque soit le dosage utilisé), sur une durée atteignant 14 jours, entraîne une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêta-mimétique (tremblements : 1 patient [1 %] vs 0, palpitations : 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] vs 1 [< 1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (par ex. une candidose buccale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], un enrouement : 2 [2 %] vs 4 [2 %]), comparativement à une inhalation deux fois par jour. La légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêta-mimétique doit être prise en compte s'il est envisagé de doubler la dose de l'association salmétérol/propionate de fluticasone chez des patients adultes nécessitant une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte durée (jusqu'à 14 jours).

Salmétérol/propionate de fluticasone – Essais cliniques dans la BPCO

Réalisée sur une durée de 3 ans chez des patients atteints de BPCO, l'étude TORCH avait pour but d'évaluer l'effet du traitement en termes de mortalité toutes causes confondues, comparant l'association salmétérol/propionate de fluticasone, poudre pour inhalation, à raison de 50/500 microgrammes deux fois par jour, le salmétérol, poudre pour inhalation, à raison de 50 microgrammes deux fois par jour, le propionate de fluticasone (FP), poudre pour inhalation, à raison de 500 microgrammes deux fois par jour et un placebo. Les patients, qui présentaient un VEMS initial (avant administration du bronchodilatateur) inférieur à 60 % de la valeur théorique, ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle. Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser le traitement habituel de leur BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie générale au long cours. La survie à 3 ans était déterminée pour tous les patients, qu'ils aient ou non interrompu le traitement à l'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité toutes causes confondues à 3 ans obtenue avec l'association salmétérol/propionate de fluticasone comparativement au placebo.

	Placebo N = 1524	Salmétérol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 N = 1533
Mortalité toutes causes confondues à 3 ans				
Nombre de décès (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard ratio (HR) vs placebo (IC) Valeur « p »	S/O	0,879 (0,73 ; 1,06) 0,180	1,060 (0,89 ; 1,27) 0,525	0,825 (0,68 ; 1,00) 0,052 ¹
HR propionate de fluticasone/salmétérol 500/50 vs chacune des substances actives (IC) Valeur « p »	S/O	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ; 0,93) 0,007	S/O

1. p = statistiquement non significatif – valeur déterminée après ajustement prenant en compte 2 analyses intermédiaires sur la comparaison du critère d'efficacité principal effectuée à partir d'un test du log-rank stratifié en fonction du statut tabagique

Il a été observé une tendance à une amélioration de la survie chez les sujets traités par l'association salmétérol/propionate de fluticasone sur une durée de 3 ans, comparativement au placebo, mais le seuil de significativité statistique ($p \leq 0,05$) n'a toutefois pas été atteint.

Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à la BPCO au cours de ces 3 ans était de 6,0 % pour le placebo, 6,1 % pour le salmétérol, 6,9 % pour le propionate de fluticasone et 4,7% pour l'association salmétérol/propionate de fluticasone.

Le nombre annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe traité par l'association salmétérol/propionate de fluticasone, comparativement au traitement par le salmétérol, le propionate de fluticasone ou le placebo (taux moyen dans le groupe salmétérol/propionate de fluticasone de 0,85, 0,97 dans le groupe salmétérol, 0,93 dans le groupe propionate de fluticasone et 1,13 dans le groupe placebo). Le taux des exacerbations modérées à sévères était réduit de 25 % (IC à 95 % : 19 - 31 % ; $p < 0,001$) comparativement au placebo, de 12 % comparativement au salmétérol (IC à 95 % : 5 - 19 %, $p = 0,002$) et de 9 % comparativement au propionate de fluticasone (IC à 95 % : 1 - 16 %, $p = 0,024$). Les taux d'exacerbation obtenus avec le salmétérol et le propionate de fluticasone étaient significativement réduits comparativement au placebo, respectivement de 15 % (IC à 95 % : 7 - 22 %, $p < 0,001$) et de 18 % (IC à 95 % : 11 - 24 %, $p < 0,001$).

La qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du Questionnaire respiratoire du St George's Hospital (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), était améliorée dans tous les groupes de traitements actifs comparativement au placebo. L'amélioration moyenne sur trois ans obtenue avec l'association

salmétérol/propionate de fluticasone était de -3,1 unités comparativement au placebo (IC à 95 % : -4,1 à -2,1 ; $p < 0,001$), elle était de -2,2 unités comparativement au salmétérol ($p < 0,001$) et de -1,2 unités comparativement au propionate de fluticasone ($p = 0,017$). Une diminution de 4 unités est considérée cliniquement significative.

La probabilité estimée de la survenue d'une pneumonie à 3 ans, rapportée en tant qu'événement indésirable, était de 12,3 % pour le placebo, 13,3 % pour le salmétérol, 18,3 % pour le propionate de fluticasone et de 19,6 % pour l'association salmétérol/propionate de fluticasone (hazard ratio pour l'association salmétérol/propionate de fluticasone comparativement au placebo : 1,64, IC à 95 % : 1,33 – 2,01, $p < 0,001$). Il n'a pas été observé d'augmentation des décès liés à des pneumonies ; le nombre de décès survenus sous traitement et attribués principalement à une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le PF et 8 pour l'association salmétérol/propionate de fluticasone. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la probabilité de survenue d'une fracture osseuse (placebo : 5,1 %, salmétérol : 5,1 %, propionate de fluticasone : 5,4 %, association salmétérol/propionate de fluticasone : 6,3 % ; hazard ratio pour l'association salmétérol/propionate de fluticasone comparativement au placebo : 1,22 ; IC à 95 % : 0,87 – 1,72, $p = 0,248$).

Les essais cliniques contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 et de 12 mois, ont montré qu'une utilisation régulière de l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 microgrammes améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et le recours aux médicaments destinés à soulager les symptômes.

Les études SCO40043 et SCO100250, conduites selon un protocole identique, étaient des études en double aveugle, randomisées, en groupes parallèles, comparant l'effet de l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes deux fois par jour (dose non autorisée dans le traitement de la BPCO dans l'Union européenne) avec celui du salmétérol 50 microgrammes deux fois par jour sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des patients présentant une BPCO avec un VEMS inférieur à 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations. Les exacerbations modérées/sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes nécessitant une corticothérapie par voie orale et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation.

Les études comprenaient une période de pré-inclusion de 4 semaines au cours de laquelle tous les sujets recevaient, en ouvert, un traitement standard avec l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes, afin de stabiliser l'état clinique des patients avant randomisation en double aveugle pour recevoir les traitements pendant une durée de 52 semaines. Les sujets étaient répartis entre le groupe salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes (nombre total en intention de traiter = 776) et le groupe salmétérol (nombre total en intention de traiter = 778) selon une randomisation 1:1. Les traitements médicamenteux de la BPCO devaient être interrompus avant la période de pré-inclusion, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action. L'utilisation concomitante de bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée, bêta-2 agonistes et anticholinergiques, d'associations fixes d'ipratropium/salbutamol, de bêta-2 agonistes oraux et de préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations aiguës de BPCO, selon des modalités d'utilisation prédéfinies au protocole. Le salbutamol était le traitement bronchodilatateur utilisé à la demande tout au long de l'étude par les patients inclus.

Les résultats des deux études montrent que le traitement par l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes a permis d'obtenir un taux annuel significativement réduit des exacerbations modérées/sévères de BPCO, comparativement au salmétérol (SCO40043 : respectivement de 1,06 et de 1,53 par sujet par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 – 0,83 ; $p < 0,001$; SCO100250 : respectivement de 1,10 et de 1,59 par sujet par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 – 0,83 ; $p < 0,001$). Les résultats obtenus sur les critères d'efficacité secondaires (délai de survenue de la première exacerbation modérée/sévère, taux annuel d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale, VEMS du matin avant la prise du traitement) étaient significativement en faveur de l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes deux fois par jour comparativement au salmétérol. Les événements indésirables étaient similaires à l'exception d'une incidence plus élevée des pneumonies et des effets indésirables locaux connus (candidose et dysphonie) dans le groupe salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes.

deux fois par jour, comparativement au groupe salmétérol seul. Des événements liés à une pneumonie ont été rapportés pour 55 sujets (7 %) dans le groupe salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes deux fois par jour et pour 25 sujets (3 %) dans le groupe salmétérol. L'incidence accrue des cas de pneumonie rapportés avec l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 microgrammes deux fois par jour semble être du même ordre de grandeur que celle observée suite au traitement par salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 microgrammes deux fois par jour dans l'étude TORCH.

Essai multicentrique évaluant le salmétérol dans l'asthme (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART))

L'étude SMART était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, réalisée aux États-Unis pendant 28 semaines. Dans cette étude, 13 176 patients ont reçu du salmétérol (50 microgrammes deux fois par jour) et 13 179 patients un placebo en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, être asthmatiques et avoir un traitement antiasthmatique en cours (à l'exclusion d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action). La corticothérapie inhalée n'était pas obligatoire pendant l'étude, la prise éventuelle de corticoïdes était néanmoins enregistrée à l'entrée dans l'étude. Le critère de jugement principal était le nombre global de décès d'origine respiratoire et de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Résultats principaux de l'étude SMART : critère de jugement principal

Groupe de patients	Nombre d'événements correspondant au critère de jugement principal/nombre de patients		Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
Tous patients confondus	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Sous groupe des patients afro-américains	20/2 366	5/2 319	4,10 (1/54 ; 10,90)

(Le risque indiqué en caractères gras est statistiquement significatif à 95 %)

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

	Nombre d'événements constituant un critère de jugement secondaire/nombre de patients		Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
Décès d'origine respiratoire			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88 ; 5,94)
Critère composite associant les décès liés à l'asthme et les détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10 ; 5,22)
Décès liés à l'asthme			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes	9/7 049	0/7 041	*

inhalés			
---------	--	--	--

(* = risque relatif n'ayant pu être calculé en raison de l'absence d'événements dans le groupe placebo. Le risque indiqué en caractères gras est statistiquement significatif à 95 %. Les critères de jugement secondaires du tableau ci-dessus ont atteint le seuil de significativité statistique dans l'ensemble de la population.) Les critères de jugement secondaires composites de décès toutes causes confondues ou détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, décès toutes causes confondues ou hospitalisation toutes causes confondues n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique dans l'ensemble de la population.

Débit inspiratoire de pointe avec le dispositif Spiromax

Une étude randomisée, en ouvert, en plans croisés, a été menée chez des enfants et des adolescents asthmatiques (âgés de 4 à 17 ans), des adultes asthmatiques (âgés de 18 à 45 ans), des adultes atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (âgés de plus de 55 ans) et des volontaires sains (âgés de 18 à 45 ans). L'étude avait pour objectif l'évaluation du débit inspiratoire de pointe (DIP) ainsi que d'autres paramètres d'inhalation associés après une inhalation avec le dispositif Spiromax (contenant un placebo), comparativement à un inhalateur de poudre sèche multidose déjà disponible sur le marché (contenant un placebo). L'impact d'une formation destinée à dispenser aux patients les instructions adaptées pour l'utilisation correcte du dispositif et la technique d'inhalation de la poudre sèche (inspiration adaptée) sur la vitesse d'inhalation et le volume inhalé était également évalué dans ces groupes de sujets. D'éventuelles différences en termes de quantité totale de produit inhalé en fonction des dispositifs utilisés étaient recherchées.

Les données de l'étude indiquent que, quel que soit l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente, les enfants, les adolescents et les adultes présentant un asthme ou une BPCO pouvaient atteindre des débits inspiratoires avec le dispositif Spiromax similaires à ceux obtenus avec l'inhalateur de poudre sèche multidose déjà disponible sur le marché. Le DIP moyen des patients présentant un asthme ou une BPCO ayant reçu une formation optimale (inspiration adaptée) était de plus de 60 L/min, correspondant à un débit permettant de délivrer des quantités comparables de médicament dans les poumons avec les 2 dispositifs étudiés.

Tous les sujets présentant un asthme ou une BPCO avaient des DIP supérieures à 60 L/min, après une formation adaptée pour l'utilisation du dispositif. Il est important d'exercer une inspiration franche et soutenue pour que la dose soit délivrée de façon optimale.

Le débit inspiratoire minimum pour la délivrance optimale des médicaments dans les poumons avec l'inhalateur de poudre sèche multidose Spiromax est de 60 L/min.

Pour qu'il puisse atteindre le DIP nécessaire à la délivrance de la dose requise, le patient devra être formé à l'utilisation du dispositif Spiromax et être notamment informé de la nécessité d'une inspiration franche et soutenue (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Aerivio Spiromax n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité d'Aerivio Spiromax n'ont pas été établies dans la population d'enfants d'âges inférieurs. Les données présentées ci-dessous se rapportent à une dose inférieure de l'association fixe des deux substances actives, un dosage qui n'est pas disponible pour Aerivio Spiromax. Les études décrites ont été réalisées avec un produit préalablement autorisé et disponible dans trois dosages différents; elles n'ont pas été réalisées avec la spécialité Aerivio Spiromax.

Une étude réalisée chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme symptomatique a montré que l'association salmétérol / propionate de fluticasone était aussi efficace qu'un traitement avec une dose double de propionate de fluticasone en termes de contrôle des symptômes et de fonction respiratoire. Cette étude n'avait pas pour but d'évaluer l'effet sur les exacerbations.

Un étude clinique d'une durée de 12 semaines a été menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 257] traités deux fois par jour soit par l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/100 microgrammes

soit par le salmétérol à la dose de 50 microgrammes et le propionate de fluticasone à la dose de 100 microgrammes. Une augmentation de 14 % du débit expiratoire de pointe ainsi que des améliorations du score des symptômes et du recours au salbutamol en traitement dit "*de secours*" étaient observés dans les 2 groupes de traitement. Il n'a pas été observé de différence aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité entre les groupes comparés.

Un essai randomisé en groupes parallèles a été réalisé sur une durée de 12 semaines chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [n = 203] présentant un asthme persistant symptomatique malgré une corticothérapie inhalée. L'essai avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les enfants recevaient soit l'association salmétérol/propionate de fluticasone (50/100 microgrammes) soit le propionate de fluticasone (100 microgrammes) seul, deux fois par jour. Deux enfants sous salmétérol / propionate de fluticasone et 5 enfants sous propionate de fluticasone sont sortis de l'essai pour aggravation de leur asthme. Après 12 semaines, il n'a été observé aucune valeur anormalement basse du cortisol urinaire des 24 heures chez les enfants dans les 2 groupes de traitement. Il n'a été constaté aucune autre différence entre les bras de traitement concernant le profil de sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Du point de vue pharmacocinétique, chaque constituant de l'association peut être considéré séparément.

Salmétérol

Le salmétérol agissant localement au niveau du poumon, les concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol après administration par voie inhalée car les concentrations plasmatiques atteintes aux doses thérapeutiques sont très faibles (environ 200 picogrammes/mL ou moins), ce qui engendre des difficultés techniques de dosage.

Propionate de fluticasone

La biodisponibilité absolue d'une dose unique de propionate de fluticasone inhalé chez les sujets sains varie approximativement entre 5 et 11 % de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone inhalé a été observée chez les patients présentant un asthme ou une BPCO.

Absorption

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

Distribution

Le propionate de fluticasone se caractérise par une forte clairance plasmatique (1150 mL/min), un volume de distribution à l'état d'équilibre important (environ 300 L) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Biotransformation

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

Élimination

La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5 % de la dose est excrétée dans les urines, essentiellement sous forme de métabolites. La plus grande partie de la dose est excrétée dans les selles sous forme de métabolites et de produit inchangé.

Population pédiatrique

Aerivio Spiromax n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité d'Aerivio Spiromax n'ont pas été établies chez les enfants d'âges inférieurs. Les données présentées ci-dessous se rapportent à une dose inférieure de l'association fixe des deux substances actives, un dosage qui n'est pas disponible pour Aerivio Spiromax.

Une analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur 9 essais cliniques contrôlés et portant sur 350 patients asthmatiques âgés de 4 à 77 ans (174 patients âgés de 4 à 11 ans) a révélé une exposition systémique du propionate de fluticasone plus importante après traitement par l'association salmétérol/propionate de fluticasone, poudre pour inhalation 50/100 microgrammes, comparativement au propionate de fluticasone, poudre pour inhalation 100 microgrammes.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que les glucocorticoïdes induisaient des malformations (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas extrapolables à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées. Les études menées chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale uniquement après exposition à de fortes doses. Après administration de l'association chez le rat, une fréquence accrue des cas de transposition de l'artère ombilicale et d'ossification incomplète au niveau de l'occipital ont été observés à des doses de corticoïdes connues pour induire des anomalies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture du sachet en aluminium : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conservez l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium en remplaçant toujours le capuchon de l'embout buccal.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur, de couleur blanche, est muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent et de couleur jaune. Les parties de l'inhalateur en contact avec le produit ou la muqueuse buccale sont en acrylonitrile butadiène styrène (ABS), polyéthylène (PE) et polypropylène (PP). Chaque inhalateur contient 60 doses et est emballé dans un sachet en aluminium.

Présentations de 1 ou 3 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1122/001
EU/1/16/1122/002

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

Date de première autorisation : 18 août 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Norton (Waterford) Limited
T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irlande

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
POLOGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aerivio Spiromax 50 microgrammes/500 microgrammes, poudre pour inhalation
salmétérol/propionate de fluticasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose mesurée contient 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 500 microgrammes de propionate de fluticasone.

Chaque dose délivrée (dose délivrée à la sortie de l'embout buccal) contient 45 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 465 microgrammes de propionate de fluticasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

1 inhalateur contenant 60 doses.

3 inhalateurs, contenant chacun 60 doses.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice attentivement avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Se conformer aux instructions du médecin.

Face avant : Contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent.

Face latérale : Médicament réservé à l'adulte de 18 ans et plus.

Contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 3 mois suivant le retrait du sachet en aluminium.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conservez l'inhalateur fermé à l'aide du capuchon après son retrait du sachet en aluminium.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

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

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET EN ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Aerivio Spiromax 50 microgrammes/500 microgrammes, poudre pour inhalation

salmétérol/propionate de fluticasone

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 1 inhalateur

6. AUTRE

Conservez l'inhalateur fermé à l'aide du capuchon et l'utiliser dans les 3 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.

Teva B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

INHALATEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Aerivio Spiromax 50 microgrammes/500 microgrammes
Poudre pour inhalation

salmétérol/propionate de fluticasone

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice attentivement avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 doses

6. AUTRE

Médicament réservé à l'adulte.

Contient du lactose.

Start :

Teva B.V.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Aerivio Spiromax 50 microgrammes/500 microgrammes, poudre pour inhalation salmétérol/propionate de fluticasone

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Aerivio Spiromax et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Aerivio Spiromax
3. Comment utiliser Aerivio Spiromax
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Aerivio Spiromax
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Aerivio Spiromax et dans quels cas est-il utilisé

Aerivio Spiromax contient deux médicaments, le salmétérol et le propionate de fluticasone :

- Le salmétérol est un bronchodilatateur de longue durée d'action. Les bronchodilatateurs aident les voies respiratoires des poumons (bronches) à rester ouverts, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air dans les poumons. Les effets durent 12 heures au minimum.
- Le propionate de fluticasone est un corticoïde qui réduit l'inflammation et l'irritation des bronches dans les poumons.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament dans le but de traiter l'une ou l'autre des maladies suivantes :

- asthme sévère : pour prévenir les épisodes d'essoufflement et de respiration sifflante, ou
- bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : pour réduire le nombre d'épisodes d'aggravation des symptômes.

Vous devez utiliser Aerivio Spiromax quotidiennement, en vous conformant aux instructions de votre médecin. Ceci permettra au médicament d'agir correctement pour le contrôle de votre asthme ou de votre BPCO.

Aerivio Spiromax permet de prévenir la survenue d'un essoufflement et d'une respiration sifflante. Cependant, Aerivio Spiromax ne doit pas être utilisé pour soulager un épisode aigu d'essoufflement ou de respiration sifflante. Dans ce cas, vous devez utiliser un inhalateur contenant un bronchodilatateur d'action rapide (dit « de secours »), comme le salbutamol. Vous devez toujours avoir votre inhalateur de secours contenant un bronchodilatateur d'action rapide à portée de main.

Aerivio Spiromax est réservé au traitement de l'asthme sévère chez l'adulte âgé de 18 ans et plus, ainsi qu'au traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Aerivio Spiromax

N'utilisez jamais Aerivio Spiromax :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Aerivio Spiromax si vous présentez :

- une maladie du cœur, y compris un rythme cardiaque irrégulier ou rapide
- une hyperthyroïdie (glande thyroïde hyperactive)
- une tension artérielle élevée (hypertension artérielle)
- un diabète sucré (Aerivio Spiromax peut augmenter le taux de sucre dans le sang)
- un faible taux de potassium dans le sang
- une tuberculose ou des antécédents de tuberculose, ou si vous présentez une autre infection pulmonaire

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Aerivio Spiromax

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les autres antiasthmatiques ou tout médicament vendu sans ordonnance. Il est possible que la prise d'Aerivio Spiromax ne soit pas compatible avec certains autres médicaments.

Si vous prenez les médicaments suivants, parlez-en à votre médecin avant de commencer à utiliser Aerivio Spiromax :

- Bêtabloquants (tels que l'aténolol, le propranolol et le sotalol). Les bêtabloquants sont surtout utilisés pour l'hypertension artérielle ou des troubles cardiaques comme l'angine de poitrine (ou angor).
- Médicaments pour traiter les infections (tels que le ritonavir, le kétoconazole, l'itraconazole et l'érythromycine). Certains de ces médicaments sont susceptibles d'augmenter les quantités de salmétérol ou de propionate de fluticasone dans le corps ce qui pourrait entraîner un risque accru d'effets indésirables avec Aerivio Spiromax, notamment des battements cardiaques irréguliers, ou une aggravation des effets indésirables existants.
- Corticoïdes (par voie orale ou par voie injectable). L'utilisation récente de ces médicaments pourrait augmenter le risque qu'Aerivio Spiromax altère le fonctionnement de vos glandes surrénales.
- Diurétiques. Ils sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- Autres bronchodilatateurs (comme le salbutamol).
- Dérivés xanthiques tels que l'aminophylline et la théophylline. Ces médicaments sont souvent utilisés pour traiter l'asthme.

Certains médicaments peuvent augmenter les effets d'Aerivio Spiromax et il est possible que votre médecin souhaite vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments (y compris certains médicaments pour traiter l'infection à VIH : ritonavir, cobicistat).

Grossesse et allaitement

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

On ne sait pas si ce médicament peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Aerivio Spiromax ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Aerivio Spiromax contient du lactose

Le lactose est un type de sucre présent dans le lait. Le lactose contient de petites quantités de protéines de lait qui peuvent provoquer des réactions allergiques si vous y êtes allergique. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance ou d'une allergie au lactose, à d'autres sucres ou au lait, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Aerivio Spiromax

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

- Utilisez Aerivio Spiromax quotidiennement jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Ne dépassez pas la posologie recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.
- N'arrêtez pas le traitement par Aerivio Spiromax et ne diminuez pas la posologie sans en avoir préalablement parlé à votre médecin.
- Aerivio Spiromax doit être inhalé par la bouche en inspirant pour que le médicament parvienne jusqu'aux poumons.

La dose recommandée est de :

Asthme sévère chez l'adulte âgé de 18 ans et plus

1 inhalation 2 fois par jour

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

1 inhalation 2 fois par jour

Si vous utilisez Aerivio Spiromax pour l'asthme, votre médecin vérifiera vos symptômes à intervalle régulier.

Votre médecin vous aidera à gérer votre asthme et il adaptera la posologie de ce médicament en prescrivant la dose la plus faible nécessaire au contrôle de votre asthme. S'il juge que vous avez besoin d'une dose plus faible que celle disponible avec votre Aerivio Spiromax, votre médecin pourra prescrire un autre inhalateur contenant les mêmes substances actives que celles d'Aerivio Spiromax mais dans lequel la dose de corticoïde est plus faible. Cependant, ne modifiez pas le nombre d'inhalations prescrit par votre médecin sans lui en avoir préalablement parlé.

Prévenez votre médecin immédiatement en cas d'aggravation de votre asthme ou de votre respiration.

Si votre respiration devient plus sifflante, si vous ressentez plus souvent une sensation d'oppression dans la poitrine ou si vous avez besoin de davantage utiliser votre bronchodilatateur d'action rapide, il est possible que votre affection pulmonaire soit en train de s'aggraver et vous pourriez alors être gravement malade. Vous devez continuer à utiliser Aerivio Spiromax mais sans augmenter le nombre de bouffées et consultez votre médecin dans les plus brefs délais car il est possible que vous ayez besoin d'un traitement supplémentaire.

Mode d'emploi

Formation à l'utilisation de l'inhalateur

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien doivent vous former à l'utilisation de votre inhalateur, y compris en vous montrant comment l'utiliser correctement. Ces explications sont importantes puisque l'objectif est que vous receviez la dose dont vous avez besoin. Si vous n'avez pas reçu les instructions pour l'utilisation de cet inhalateur, demandez à votre médecin, infirmier/ère ou

pharmacien de vous montrer comment utiliser votre inhalateur correctement avant la toute première utilisation.

A intervalle régulier, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien s'assureront également que vous utilisez votre dispositif Spiromax correctement et conformément à ce qui a été prescrit. Il est possible que le médicament ne parvienne pas à vos poumons en quantité suffisante en cas de mauvaise utilisation d'Aerivio Spiromax et/ou en l'absence d'inspiration **franche**. S'il est pris en quantité insuffisante, le médicament ne permettra pas de traiter votre asthme ou votre BPCO convenablement.

Préparation de votre Aerivio Spiromax

Avant d'utiliser votre Aerivio Spiromax **pour la première fois**, vous devez le préparer en procédant comme suit :

- Regardez le compteur de doses pour vérifier qu'il y a bien 60 inhalations dans l'inhalateur.
- Inscrivez la date d'ouverture du sachet en aluminium sur l'étiquette de l'inhalateur.
- Il n'est pas nécessaire d'agiter l'inhalateur avant utilisation.

Comment prendre une inhalation

1. **Tenez l'inhalateur**, avec le capuchon semi-transparent jaune de l'embout buccal vers le bas. Il n'est pas nécessaire de l'agiter.



2. Ouvrez le capuchon de l'embout buccal en le rabattant vers l'arrière jusqu'à entendre un déclic. Votre inhalateur est maintenant prêt à l'emploi.



3. Expirez doucement (autant que vous le pouvez, sans être gêné[e]) en dehors de l'inhalateur.
4. Placez l'embout buccal entre les dents sans le mordre. Resserrer les lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas boucher les aérations. Inspirez profondément par la bouche et aussi fort que vous le pouvez. Il est important que vous inspiriez **au maximum (inspiration franche)**.



5. Retenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné(e).
6. Retirez l'inhalateur de votre bouche. Il est possible que vous ayez un goût dans la bouche en prenant votre inhalation.

7. **Ensuite, expirez doucement** (n'expirez pas dans l'inhalateur). **Fermez le capuchon de l'embout buccal.**



Rincez-vous ensuite la bouche avec de l'eau puis recrachez cette eau et/ou brossez-vous les dents. Cette mesure vise à vous éviter l'apparition d'une candidose (muguet) dans la bouche et/ou la survenue d'une voix enrouée.

N'essayez pas de démonter votre inhalateur, de retirer ou de tordre le capuchon de l'embout buccal car il est fixé à votre inhalateur et ne doit pas être détaché. N'utilisez pas l'inhalateur s'il est endommagé ou si l'embout buccal s'est détaché. N'ouvrez puis ne refermez pas le capuchon de l'embout buccal, sauf si vous êtes sur le point d'utiliser votre inhalateur.

Si vous ouvrez l'embout buccal et le refermez sans avoir inhalé la dose, celle-ci sera conservée à l'intérieur de l'inhalateur, prête pour l'inhalation suivante. Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une double dose en une seule inhalation.

L'embout buccal doit toujours être en position fermée, sauf si vous êtes sur le point d'utiliser votre inhalateur.

Nettoyage de votre inhalateur

L'inhalateur doit rester sec et propre.

Si nécessaire, vous pouvez essuyer l'embout buccal de l'inhalateur après utilisation avec un chiffon ou un mouchoir en papier sec.

Quand utiliser un nouveau Aerivio Spiromax

- Le compteur de doses à l'arrière du dispositif vous informe du nombre de doses (inhalations) restant dans l'inhalateur, à commencer par 60 inhalations lorsqu'il est plein.



- Le compteur de doses indique le nombre d'inhalations restantes en nombres pairs uniquement.
- À partir de 20 inhalations restantes et jusqu'à « 8 », « 6 », « 4 », « 2 » inhalations, les nombres s'affichent en rouge sur fond blanc. Lorsque les nombres s'affichent en rouge dans la fenêtre, vous devez consulter votre médecin et vous procurer un nouvel inhalateur.

Remarque :

- L'embout buccal continuera d'émettre un déclic même si l'inhalateur est vide. Si vous ouvrez, puis refermez l'embout buccal sans prendre d'inhalation, le compteur de doses l'enregistrera et soustraira une dose.

Si vous avez utilisé plus d'Aerivio Spiromax que vous n'auriez dû

Il est important d'utiliser l'inhalateur comme indiqué. Si par mégarde vous avez pris plus de doses que recommandé, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Il est possible que vous ressentiez une accélération des battements de votre cœur et que vous ayez des tremblements. Des sensations vertigineuses, des maux de tête, des faiblesses musculaires et des douleurs dans les articulations peuvent également survenir.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris un trop grand nombre de doses d'Aerivio Spiromax sur une durée prolongée. Un nombre élevé de doses d'Aerivio Spiromax prises au long cours peut en effet entraîner une diminution de la quantité d'hormones stéroïdiennes sécrétées par vos glandes surrénales.

Si vous oubliez d'utiliser Aerivio Spiromax

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Il suffit de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez d'utiliser Aerivio Spiromax

Il est très important que vous preniez Aerivio Spiromax quotidiennement comme indiqué. **Continuez à le prendre jusqu'à ce que le médecin vous demande d'arrêter. N'arrêtez pas le traitement et ne diminuez pas la dose d'Aerivio Spiromax brutalement.** Cela risquerait d'aggraver votre état respiratoire.

De plus, si vous arrêtez Aerivio Spiromax ou diminuez votre dose brutalement, il est possible que cela ait des conséquences sur vos glandes surrénales (insuffisance surrénalienne), entraînant parfois des effets indésirables (bien que cela reste très rare).

Ces effets indésirables peuvent être les suivants :

- douleurs d'estomac
- fatigue et perte d'appétit, nausées
- vomissements et diarrhées
- perte de poids
- maux de tête ou somnolence

- diminution du taux de potassium dans le sang
- baisse de tension artérielle et convulsions

Si votre organisme est soumis à un stress, par exemple en cas de fièvre, de traumatisme (accident ou blessure), d'infection ou d'intervention chirurgicale, l'insuffisance surrénalienne peut s'aggraver et il est possible que vous présentiez un ou plusieurs des effets indésirables énumérés ci-dessus.

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien en cas de survenue d'un effet indésirable. Pour prévenir ces symptômes, votre médecin pourra vous prescrire une corticothérapie supplémentaire sous forme de comprimés (prednisolone par exemple).

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Pour diminuer le risque de survenue d'effets indésirables, votre médecin prescrira cette association médicamenteuse à la dose la plus faible permettant le contrôle de votre asthme ou de votre BPCO.

Réactions allergiques : il est possible que vous constatiez une dégradation subite de votre respiration juste après avoir utilisé Aerivio Spiromax. Il est possible que vous ayez une respiration sifflante très prononcée et que vous toussiez ou que vous soyez essoufflé. Vous ressentirez peut-être des démangeaisons ou présenterez une urticaire ou un gonflement (habituellement au niveau du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge). Il se peut que vous sentiez soudainement votre rythme cardiaque s'accélérer fortement ou que vous ayez des étourdissements et une sensation de tête vide (déroulant éventuellement sur un malaise ou une perte de conscience). **En présence de ces symptômes, quels qu'ils soient, ou de leur survenue brutale après avoir utilisé Aerivio Spiromax, arrêtez le traitement et informez-en votre médecin immédiatement.** Les réactions allergiques à Aerivio Spiromax ne sont pas fréquentes (elles touchent moins de 1 personne sur 100).

D'autres effets indésirables sont possibles :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête : diminuant généralement à la poursuite du traitement.
- Une augmentation de la fréquence des rhumes a été rapportée chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Candidose dans la bouche et la gorge (plaques blanchâtres d'aspect « lait caillé », douloureuses également appelé muguet). Langue douloureuse, enrouement et irritation de la gorge. Se rincer la bouche avec de l'eau puis recracher cette eau immédiatement et/ou se brosser les dents après chaque prise du médicament peut aider à éviter ou atténuer ces effets. Votre médecin pourra prescrire un médicament antifongique pour traiter la candidose.
- Courbatures, articulations enflées et douleurs musculaires.
- Crampes musculaires.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

- Pneumonie et bronchite (infection pulmonaire). Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant la prise d'Aerivio Spiromax, informez-en votre médecin, car ils pourraient être les symptômes d'une infection pulmonaire : fièvre ou frissons, augmentation ou changement de coloration des expectorations (crachats), augmentation de la toux ou aggravation de l'essoufflement.
- Ecchymoses et fractures.

- Inflammation des sinus (sinusite, sensation de tension ou de pesanteur au niveau du nez, des joues et à l'arrière des yeux, s'accompagnant parfois de douleurs pulsatiles).
- Baisse du taux de potassium dans le sang (le rythme cardiaque peut être irrégulier, une faiblesse musculaire et des crampes sont possibles).

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Augmentation de la glycémie (quantité de sucre ou glucose dans le sang) (hyperglycémie). Si vous êtes diabétique, une surveillance plus fréquente de votre glycémie et éventuellement un ajustement de votre traitement antidiabétique habituel peuvent s'avérer nécessaires.
- Cataracte (opacification du cristallin de l'œil).
- Battements cardiaques très rapides (tachycardie).
- Tremblements et rythme cardiaque rapide ou irrégulier (palpitations) : généralement sans gravité et s'atténuant à la poursuite du traitement.
- Douleur thoracique.
- Anxiété (bien que cet effet survienne surtout chez les enfants auxquels il est prescrit cette association médicamenteuse mais à un dosage plus faible).
- Troubles du sommeil.
- Éruption cutanée allergique.

Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- **Difficultés à respirer ou respiration sifflante s'aggravant juste après la prise d'Aerivio Spiromax.** Si cela se produit, **arrêtez d'utiliser l'inhalateur Aerivio Spiromax.** Utilisez votre inhalateur bronchodilatateur d'action rapide (bronchodilatateur de secours) pour vous aider à respirer et **informez votre médecin immédiatement.**
- Aerivio Spiromax peut affecter la sécrétion normale d'hormones stéroïdiennes du corps, en particulier si vous avez pris de fortes doses sur des durées prolongées, avec les effets suivants :
 - Ralentissement de la croissance de l'enfant et de l'adolescent
 - Amincissement de la trame osseuse
 - Glaucome
 - Prise de poids
 - Visage arrondi (aspect en forme de lune) (syndrome de Cushing)

Votre médecin recherchera ces effets indésirables dans le cadre d'un suivi régulier. Il s'assurera que vous prenez cette association médicamenteuse à la dose la plus faible permettant le contrôle de votre asthme.

- Modifications du comportement, comme par exemple une hyperactivité et une irritabilité (bien que ces effets surviennent principalement chez les enfants auxquels il est prescrit cette association médicamenteuse mais à un dosage plus faible).
- Rythme cardiaque irrégulier (arythmies). Parlez-en à votre médecin, mais n'interrompez pas votre prise d'Aerivio Spiromax, sauf si votre médecin vous demande d'arrêter.
- Mycose au niveau de l'œsophage (candidose), ce qui peut rendre la déglutition difficile.

De fréquence indéterminée mais pouvant survenir :

- Dépression ou agressivité (bien que ces effets soient davantage susceptibles de se produire chez les enfants auxquels il est prescrit cette association médicamenteuse mais à un dosage plus faible).
- Vision floue.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aerivio Spiromax

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage de l'inhalateur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **Conservez l'inhalateur fermé à l'aide du capuchon après son retrait du sachet en aluminium.**
- **À utiliser dans les 3 mois suivant son retrait du sachet en aluminium.** Inscrivez la date d'ouverture du sachet en aluminium sur l'étiquette de l'inhalateur.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Aerivio Spiromax

- Les substances actives sont le salmétérol et le propionate de fluticasone. Chaque dose mesurée contient 50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 500 microgrammes de propionate de fluticasone. Chaque dose délivrée (dose à la sortie de l'embout buccal) contient 45 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 465 microgrammes de propionate de fluticasone.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté (voir rubrique 2 sous « Aerivio Spiromax contient du lactose »).

Comment se présente Aerivio Spiromax et contenu de l'emballage extérieur

Aerivio Spiromax est une poudre pour inhalation.

Chaque inhalateur Aerivio Spiromax contient l'équivalent de 60 inhalations. Le corps du dispositif est blanc et il est muni d'un capuchon pour embout buccal semi-transparent et jaune.

Présentations de 1 et 3 inhalateurs. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

Fabricant

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlande

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

(Pour la Pologne uniquement) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Finland
Puh /Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 323 666

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé