

Rx



Respiro 25 mcg /125 mcg Aerosol Inhaler
Respiro 25 mcg /250 mcg Aerosol Inhaler

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN

Respiro 25 mcg /125 mcg Aerosol Inhaler

Mỗi liều xịt chứa:

Thành phần hoạt chất:

Salmeterol xinafoate (micronized) tương đương với Salmeterol 25 mcg..... 36,3 mcg

Fluticasone propionate (micronized) 125,0 mcg

Thành phần tá dược: Hydrofluoroalkane (HFA) 134a.

Respiro 25 mcg /250 mcg Aerosol Inhaler

Mỗi liều xịt chứa:

Thành phần hoạt chất:

Salmeterol Xinafoate (micronized) tương đương với Salmeterol 25 mcg..... 36,3 mcg

Fluticasone propionate (micronized) 250,0 mcg

Thành phần tá dược: Hydrofluoroalkane (HFA) 134a.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: Thuốc hít định liều.

Mô tả đặc điểm thuốc: Thuốc đóng trong lọ kim loại đáy lõm có van định liều được lắp đặt trong bộ kích hoạt bằng nhựa.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định trong điều trị thường xuyên bệnh hen phế quản khi sử dụng dạng phối hợp (chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài và corticosteroid dạng hít):

- Bệnh nhân không được kiểm soát hiệu quả bằng corticosteroid dạng hít và thuốc chủ vận β_2 tác dụng ngắn dạng hít 'khi cần'.
- Bệnh nhân đã được kiểm soát hiệu quả bằng cả corticosteroid dạng hít và thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Đường dùng: sử dụng bằng cách hít qua miệng.

Thuốc cần được dùng hàng ngày để đạt được lợi ích tối ưu ngay cả khi không có triệu chứng. Người bệnh nên được bác sĩ đánh giá lại thường xuyên để liều lượng họ đang dùng ở mức tối ưu và chỉ được thay đổi theo lời khuyên của bác sĩ. Liều nên được duy trì ở mức thấp nhất mà vẫn đạt hiệu quả kiểm soát được các triệu chứng của bệnh. Khi mà liều thấp nhất của dạng phối hợp dùng 2 lần hàng ngày được duy trì một thời gian dài thì có thể chuyển qua chỉ sử dụng

corticosteroid dạng hít. Thay vào đó, đối với trường hợp người bệnh cần dùng chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài có thể điều chỉnh xuống dùng Respiro mỗi lần 1 ngày. Trong trường hợp dùng liều một lần mỗi ngày khi bệnh nhân có tiền sử các triệu chứng về đêm thì nên dùng liều vào ban đêm và khi bệnh nhân có tiền sử chủ yếu là các triệu chứng ban ngày thì nên dùng liều vào buổi sáng.

Bệnh nhân cần được cung cấp thuốc có liều lượng fluticasone propionate thích hợp cho mức độ nghiêm trọng của bệnh. Nếu bệnh nhân cần dùng liều ngoài phác đồ khuyến cáo, nên kê liều thích hợp chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài và/hoặc corticosteroid.

Liều lượng:

Người lớn và thanh thiếu niên 12 tuổi trở lên:

- Hít 2 lần 25 mcg salmeterol và 50 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

hoặc

- Hít 2 lần 25 mcg salmeterol và 125 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

hoặc

- Hít 2 lần 25 mcg salmeterol và 250 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Trong một thử nghiệm ngắn hạn: salmeterol/fluticasone propionate có thể được coi là liệu pháp duy trì ban đầu ở người lớn hoặc thanh thiếu niên mắc bệnh hen phế quản dai dẳng ở mức độ trung bình (được định nghĩa là bệnh nhân có các triệu chứng hàng ngày, sử dụng thuốc cấp cứu hàng ngày và hạn chế luồng khí từ mức độ trung bình đến nặng) đối với những người kiểm soát bệnh hen phế quản nhanh chóng là thiết yếu. Trong những trường hợp này, liều khởi đầu khuyến cáo là hai lần hít 25 microgam salmeterol và 50 microgam fluticasone propionate hai lần mỗi ngày. Sau khi kiểm soát được bệnh hen phế quản, việc điều trị nên được xem xét lại và xem xét liệu bệnh nhân có nên được giảm xuống bằng corticosteroid dạng hít đơn thuần hay không. Việc xem xét thường xuyên các bệnh nhân khi giảm bậc điều trị là rất quan trọng.

Chưa chứng minh lợi ích rõ ràng so với fluticasone propionate dạng hít đơn thuần được sử dụng như liệu pháp duy trì ban đầu khi thiếu một hoặc hai tiêu chí về mức độ nghiêm trọng. Nói chung, corticosteroid dạng hít vẫn là phương pháp điều trị đầu tay cho hầu hết bệnh nhân. Dạng phối hợp không dành cho việc kiểm soát ban đầu bệnh hen phế quản nhẹ. Liều 25 microgam / 50 microgam không phù hợp với người lớn và trẻ em bị hen nặng; nên thiết lập liều lượng corticosteroid dạng hít thích hợp trước khi sử dụng bất kỳ sự kết hợp cố định nào ở những bệnh nhân mắc bệnh hen phế quản nặng.

Trẻ em từ 4 tuổi trở lên:

Hít 2 lần 25 mcg salmeterol và 50 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Liều tối đa được cấp phép của fluticasone propionate được cung cấp bởi ống hít ở trẻ em là 100 mcg hai lần mỗi ngày.

Không có sẵn dữ liệu về hiệu quả và an toàn khi sử dụng dạng phối hợp salmeterol/ fluticasone propionate cho trẻ em dưới 4 tuổi.

Trẻ em dưới 12 tuổi có thể gặp khó khăn trong việc đồng bộ hóa việc xịt khí dung với việc hít vào. Nên sử dụng buồng đệm đối với bệnh nhân gặp khó khăn khi sử dụng dụng cụ hít định liều.

Một nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng bệnh nhi sử dụng buồng đệm đạt được mức tiếp xúc tương tự như người lớn khi không sử dụng buồng đệm và bệnh nhi xác nhận rằng buồng đệm cải thiện được cho việc khó sử dụng ống hít.

Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách sử dụng và bảo quản dung cách ống hít và buồng đệm

cũng như kiểm tra kỹ thuật hít vào phổi một cách tối ưu. Việc hiệu chỉnh liều về liều thấp nhất để tối ưu phải luôn tuân theo hướng dẫn hoặc thay đổi thiết bị đệm.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Không có sẵn dữ liệu về việc sử dụng salmeterol/fluticasone propionate ở bệnh nhân suy gan.

Cách dùng:

Bệnh nhân nên được hướng dẫn cách sử dụng ống hít đúng cách.

Trong quá trình hít vào, tốt nhất là bệnh nhân nên ngồi hoặc đứng. Ống hít đã được thiết kế để sử dụng ở vị trí thẳng đứng.

Kiểm tra ống hít:

Trước khi sử dụng ống hít lần đầu tiên, bệnh nhân nên kiểm tra xem nó có hoạt động không. Bệnh nhân nên tháo nắp ống ngậm bằng cách bóp nhẹ các cạnh của nắp, giữ ống hít giữa các ngón tay và ngón cái bằng cách ngón tay cái để trên đế, bên dưới ống ngậm. Để đảm bảo rằng ống hít hoạt động, bệnh nhân nên lắc kỹ, hướng ống ngậm ra xa và ấn mạnh ống hít để nhả một hơi vào không khí. Các bước này nên được lặp lại lần thứ hai, lắc ống hít trước khi nhả hơi thứ hai vào không khí. Tổng số nhát xịt vào không khí, trước khi sử dụng ống hít, nên là hai nhát. Nếu ống hít không được sử dụng trong một tuần trở lên, hoặc ống hít rất lạnh (dưới 0°C), nên tháo nắp ống ngậm, bệnh nhân nên lắc kỹ ống hít và nhả hai hơi vào không khí.

Cách sử dụng ống hít

- i. Bệnh nhân nên tháo nắp ống ngậm bằng cách bóp nhẹ các cạnh của nắp.
- ii. Bệnh nhân nên kiểm tra bên trong và bên ngoài ống hít bao gồm cả ống ngậm xem có vật thể lỏng lẻo nào không.
- iii. Bệnh nhân nên lắc kỹ ống hít để đảm bảo rằng mọi vật thể lỏng lẻo đều được loại bỏ và các chất trong ống hít được trộn đều.
- iv. Bệnh nhân nên giữ ống hít thẳng đứng giữa các ngón tay và ngón cái sao cho ngón tay cái của họ đặt trên đế, bên dưới ống ngậm.
- v. Bệnh nhân nên thở ra nhiều nhất có thể nhưng vẫn đảm bảo sự thoải mái; sau đó đặt ống ngậm vào miệng giữa hai hàm răng và ngậm môi xung quanh nó. Bệnh nhân nên được hướng dẫn không cắn vào ống ngậm.
- vi. Ngay sau khi bắt đầu hít vào bằng miệng, bệnh nhân nên ấn mạnh phần trên của ống hít xuống để nhả ống hít ra, trong khi vẫn hít vào đều và sâu.
- vii. Trong khi nín thở, bệnh nhân nên lấy ống hít ra khỏi miệng và lấy ngón tay ra khỏi đầu ống hít. Bệnh nhân nên tiếp tục nín thở miễn là cảm thấy thoải mái.
- viii. Để hít lần thứ hai, bệnh nhân nên giữ ống hít thẳng đứng và đợi khoảng nửa phút trước khi lặp lại các bước từ iii đến vii.
- ix. Bệnh nhân nên thay nắp ống ngậm ngay lập tức bằng cách ấn mạnh và vặn chặt nắp vào vị trí. Điều này không yêu cầu lực quá mức, nắp phải khớp vào vị trí.

Quan trọng:

Bệnh nhân không nên vội vàng ở giai đoạn v, vi và vii. Điều quan trọng là bệnh nhân bắt đầu hít vào càng chậm càng tốt ngay trước khi vận hành ống hít. Bệnh nhân nên tập trước gương trong vài lần đầu tiên. Nếu họ thấy "sương mù" bốc ra từ đỉnh ống hít hoặc hai bên miệng, họ nên bắt đầu lại từ giai đoạn 3.

Bệnh nhân nên súc miệng bằng nước và nhổ ra, và/hoặc đánh răng sau mỗi liều thuốc, để giảm thiểu nguy cơ nhiễm nấm candida hầu họng và khản tiếng.

Cách vệ sinh:

Ống hít nên được làm sạch ít nhất một lần một tuần.

- i. Tháo nắp che miệng.
- ii. Không tháo hộp ra khỏi vỏ nhựa.
- iii. Lau bên trong và bên ngoài ống ngậm và vỏ nhựa bằng vải khô hoặc khăn giấy.
- iv. Lắp lại nắp ống ngậm theo đúng hướng. Điều này không yêu cầu lực quá mức, nắp phải khớp vào vị trí.

KHÔNG RỬA HOẶC CHO BẤT KỲ BỘ PHẬN NÀO CỦA ỐNG HÍT VÀO NƯỚC.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm (dị ứng) với bất kỳ hoạt chất nào hoặc với bất kỳ tá dược của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thuốc không nên được sử dụng để điều trị các triệu chứng hen phế quản cấp tính cần dùng thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và ngắn. Bệnh nhân được khuyến khích luôn luôn chuẩn bị sẵn ống hít để giảm cơn hen cấp tính.

Bệnh nhân không nên bắt đầu dùng thuốc trong đợt kịch phát, hoặc nếu bệnh hen phế quản của họ đang trở nên tồi tệ hơn hoặc trầm trọng hơn.

Các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến hen phế quản và các cơn kịch phát có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng Respiro. Bệnh nhân nên được yêu cầu tiếp tục điều trị nhưng phải tìm tư vấn y tế nếu các triệu chứng hen phế quản vẫn không được kiểm soát hoặc trầm trọng hơn sau khi bắt đầu dùng Respiro.

Tăng nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn (thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn), hoặc giảm đáp ứng với thuốc cắt cơn cho thấy tình trạng kiểm soát hen kém đi và bệnh nhân nên được bác sĩ xem xét.

Tình trạng kiểm soát hen phế quản xấu đi đột ngột và tăng dần có khả năng đe dọa tính mạng và bệnh nhân cần được đánh giá y tế khẩn cấp. Nên cân nhắc tăng liều pháp corticosteroid.

Khi các triệu chứng hen phế quản được kiểm soát, có thể cân nhắc giảm dần liều Respiro. Việc xem xét thường xuyên các bệnh nhân khi giảm bậc điều trị là rất quan trọng. Nên sử dụng liều Respiro thấp nhất có hiệu quả.

Không nên ngừng điều trị bằng Respiro đột ngột do nguy cơ xuất hiện những cơn kịch phát. Liều dùng nên được giảm dần dưới sự giám sát của bác sĩ.

Như với tất cả các loại thuốc dạng hít có chứa corticosteroid, nên thận trọng khi dùng salmeterol/fluticasone propionate ở những bệnh nhân mắc bệnh lao phổi đang hoạt động hoặc không hoạt động và nhiễm trùng đường thở do nấm, virus hoặc các bệnh khác. Điều trị thích hợp nên được tiến hành ngay lập tức, nếu được chỉ định.

Salmeterol/fluticasone propionate hiếm khi gây rối loạn nhịp tim, ví dụ: nhịp nhanh trên thất, ngoại tâm thu và rung nhĩ, và giảm nhẹ thoáng qua kali huyết thanh ở liều điều trị cao. Salmeterol/fluticasone propionate nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nặng hoặc bất thường về nhịp tim và ở những bệnh nhân đái tháo đường, nhiễm độc

giáp, hạ kali máu không được điều trị hoặc bệnh nhân dễ bị hạ kali huyết thanh.

Có rất ít báo cáo về việc tăng lượng đường trong máu, nên được xem xét khi kê đơn cho bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường.

Như với liệu pháp hít khác, co thắt phế quản nghịch lý có thể xảy ra với sự gia tăng ngay lập tức tình trạng thở khò khè và khó thở sau khi dùng thuốc. Co thắt phế quản nghịch lý đáp ứng với thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và cần được điều trị ngay lập tức. Nên ngừng sử dụng Respiro ngay lập tức, đánh giá bệnh nhân và tiến hành liệu pháp thay thế nếu cần thiết.

Các tác dụng phụ được lý của điều trị bằng chất chủ vận β_2 , chẳng hạn như run, đánh trống ngực và nhức đầu, đã được báo cáo, nhưng có xu hướng thoáng qua và giảm khi điều trị thường xuyên.

Tác dụng toàn thân có thể xảy ra với bất kỳ corticosteroid dạng hít nào, đặc biệt ở liều cao được kê đơn trong thời gian dài. Những tác dụng này ít có khả năng xảy ra hơn nhiều so với corticosteroid đường uống. Các tác động toàn thân có thể xảy ra bao gồm hội chứng Cushing, các đặc điểm giống Cushing, ức chế tuyến thượng thận, giảm mật độ khoáng của xương, đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp và hiếm gặp hơn là một loạt các tác động tâm lý hoặc hành vi bao gồm tăng động tâm thần vận động, rối loạn giấc ngủ, lo lắng, trầm cảm hoặc hưng hăng (đặc biệt ở trẻ em) (xem tiểu nhóm dân số nhi dưới đây để biết thông tin về tác dụng toàn thân của corticosteroid dạng hít ở trẻ em và thanh thiếu niên). Do đó, điều quan trọng là bệnh nhân phải được kiểm tra thường xuyên và giảm liều corticosteroid dạng hít xuống liều thấp nhất để duy trì hiệu quả kiểm soát hen.

Điều trị kéo dài cho bệnh nhân với liều cao corticosteroid dạng hít có thể dẫn đến ức chế tuyến thượng thận và con suy thượng thận cấp tính. Các trường hợp rất hiếm gặp về ức chế tuyến thượng thận và con suy thượng thận cấp tính cũng đã được mô tả với liều fluticasone propionate từ 500 đến dưới 1000 microgam. Các tình huống có khả năng gây ra con suy thượng thận cấp tính, bao gồm chấn thương, phẫu thuật, nhiễm trùng hoặc bất kỳ sự giảm liều nhanh chóng nào. Các triệu chứng biểu hiện thường mơ hồ và có thể bao gồm chán ăn, đau bụng, sụt cân, mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, giảm ý thức, hạ đường huyết và co giật. Nên xem xét bổ sung corticosteroid toàn thân trong thời gian căng thẳng hoặc phẫu thuật chọn lọc.

Sự hấp thu toàn thân của salmeterol và fluticasone propionate chủ yếu qua phổi. Vì việc sử dụng thiết bị đệm với ống hít định liều có thể làm tăng vận chuyển thuốc đến phổi nên cần lưu ý rằng điều này có khả năng dẫn đến tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân.

Lợi ích của liệu pháp fluticasone propionate dạng hít là giảm thiểu nhu cầu sử dụng steroid đường uống, nhưng bệnh nhân chuyển từ steroid đường uống có thể vẫn có nguy cơ suy giảm dự trữ tuyến thượng thận trong một thời gian đáng kể. Vì vậy những bệnh nhân này cần được chăm sóc đặc biệt và theo dõi thường xuyên chức năng vỏ thượng thận. Những bệnh nhân đã từng điều trị bằng corticosteroid khẩn cấp liều cao trước đây cũng có thể gặp rủi ro. Khả năng suy yếu còn lại này phải luôn được lưu ý trong các tình huống khẩn cấp và tự chọn có khả năng gây căng thẳng, và phải xem xét điều trị bằng corticosteroid thích hợp. Mức độ suy giảm chức năng tuyến thượng thận có thể cần có lời khuyên của bác sĩ chuyên khoa trước các thủ thuật tự chọn.

Ritonavir có thể làm tăng đáng kể nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời, trừ khi lợi ích tiềm năng cho bệnh nhân lớn hơn nguy cơ tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid. Ngoài ra còn có tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân khi kết hợp fluticasone propionate với các chất ức chế CYP3A mạnh khác.

Đã có nhiều báo cáo về nhiễm trùng đường hô hấp dưới (đặc biệt là viêm phổi và viêm phế quản) trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) dùng salmeterol và fluticasone propionate dưới dạng kết hợp liều cố định được sử dụng qua đường hít salmeterol/fluticasone bột (Diskus/Accuhaler) so với giả dược. Trong một nghiên cứu về COPD kéo dài 3 năm, bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân có BMI thấp hơn ($<25 \text{ kg/m}^2$) và bệnh nhân mắc bệnh rất nặng ($\text{FEV1} < 30\%$ dự đoán) có nguy cơ mắc bệnh viêm phổi cao nhất bất kể điều trị. Các bác sĩ nên cảnh giác với sự phát triển có thể có của viêm phổi và các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới khác ở bệnh nhân COPD vì các đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhiễm trùng và đợt cấp như vậy thường chồng chéo lên nhau. Nếu một bệnh nhân bị COPD nặng đã bị viêm phổi thì nên đánh giá lại việc điều trị bằng Respiro. Tính an toàn và hiệu quả của Respiro chưa được thiết lập ở bệnh nhân COPD và do đó Respiro không được chỉ định sử dụng trong điều trị bệnh nhân COPD.

Sử dụng đồng thời ketoconazol toàn thân làm tăng đáng kể phơi nhiễm toàn thân với salmeterol. Điều này có thể dẫn đến tăng tỷ lệ mắc các tác dụng toàn thân (ví dụ: kéo dài khoảng QTc và đánh trống ngực). Do đó, nên tránh điều trị đồng thời với ketoconazole hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ gia tăng các tác dụng phụ toàn thân khi điều trị bằng salmeterol.

Rối loạn thị giác

Rối loạn thị giác có thể được báo cáo khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ. Nếu một bệnh nhân có các triệu chứng như nhìn mờ hoặc các rối loạn thị giác khác, bệnh nhân nên được xem xét giới thiệu đến bác sĩ nhãn khoa để đánh giá các nguyên nhân có thể xảy ra, có thể bao gồm đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp hoặc các bệnh hiếm gặp như bệnh võng mạc huyết thanh trung tâm (CSCR) có đã được báo cáo sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ.

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên <16 tuổi dùng fluticasone propionate liều cao (thường ≥ 1000 microgam/ngày) có thể có nguy cơ đặc biệt bị ảnh hưởng toàn thân. Tác dụng toàn thân có thể xảy ra, đặc biệt ở liều cao quy định trong thời gian dài. Các tác động toàn thân có thể xảy ra bao gồm hội chứng Cushing, các đặc điểm giống Cushing, ức chế tuyến thượng thận, khủng hoảng tuyến thượng thận cấp tính và chậm phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên và hiếm gặp hơn là một loạt các tác động tâm lý hoặc hành vi bao gồm tăng động tâm thần vận động, rối loạn giấc ngủ, lo lắng, trầm cảm hoặc gây hấn. Nên cân nhắc giới thiệu trẻ em hoặc thanh thiếu niên đến bác sĩ chuyên khoa hô hấp nhi khoa.

Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên chiều cao của trẻ được điều trị kéo dài bằng corticosteroid dạng hít. Liều hít của corticosteroid nên được giảm xuống thấp nhất để hiệu quả kiểm soát hen phế quản được duy trì.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Không có dữ liệu ở người. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật cho thấy salmeterol hoặc fluticasone propionate không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Phụ nữ có thai

Một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1000 trường hợp mang thai) cho thấy không có dị tật hoặc độc tính cho thai nhi/trẻ sơ sinh liên quan đến salmeterol và fluticasone propionate. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản sau khi sử dụng chất

chủ vận thụ thể β_2 và glucocorticosteroid.

Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả của fluticasone propionate để duy trì kiểm soát hen đầy đủ trong điều trị cho phụ nữ mang thai.

Chỉ nên cân nhắc sử dụng Respiro cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích mong đợi cho người mẹ lớn hơn bất kỳ rủi ro nào có thể xảy ra đối với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu salmeterol và fluticasone propionate/các chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng salmeterol và fluticasone propionate, và các chất chuyển hóa của chúng, được bài tiết vào sữa của chuột đang cho con bú.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng Respiro có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người phụ nữ.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Thuốc chẹn beta adrenergic có thể làm suy yếu hoặc đối kháng tác dụng của salmeterol. Nên tránh sử dụng cả thuốc chẹn beta không chọn lọc và chọn lọc ở bệnh nhân hen, trừ khi có lý do thuyết phục cho việc sử dụng chúng. Hạ kali máu nghiêm trọng có thể xảy ra do điều trị bằng chất chủ vận β_2 . Cần đặc biệt thận trọng trong trường hợp hen nặng cấp tính vì tác dụng này có thể tăng lên khi điều trị đồng thời với các dẫn xuất xanthine, steroid và thuốc lợi tiểu.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc chứa β adrenergic khác có thể có tác dụng phụ tiềm ẩn.

Fluticasone propionate

Trong những trường hợp bình thường, nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương thấp đạt được sau khi dùng liều hít, do quá trình chuyển hóa bước đầu mạnh và độ thanh thải toàn thân cao qua trung gian cytochrom P450 3A4 trong ruột và gan. Do đó, các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng qua trung gian fluticasone propionate khó xảy ra.

Trong một nghiên cứu tương tác ở những đối tượng khỏe mạnh với fluticasone propionate dùng trong mũi, ritonavir (một chất ức chế cytochrom P450 3A4 rất mạnh) 100 mg hai lần mỗi ngày làm tăng nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương hàng trăm lần, dẫn đến nồng độ cortisol trong huyết thanh giảm rõ rệt. Thông tin về tương tác này còn thiếu đối với fluticasone propionate dạng hít, nhưng nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương được dự kiến sẽ tăng rõ rệt. Các trường hợp hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận đã được báo cáo. Sự kết hợp nên tránh trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ gia tăng tác dụng phụ glucocorticoid toàn thân.

Điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP3A, bao gồm các sản phẩm có chứa cobicistat, được cho là sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân. Nên tránh phối hợp trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ gia tăng tác dụng phụ của corticosteroid toàn thân, trong trường hợp đó, bệnh nhân nên được theo dõi tác dụng phụ của corticosteroid toàn thân.

Salmeterol

Chất ức chế mạnh CYP3A4

Sử dụng đồng thời ketoconazole (400 mg uống một lần mỗi ngày) và salmeterol (50 microgam hít hai lần mỗi ngày) ở 15 đối tượng khỏe mạnh trong 7 ngày dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ salmeterol trong huyết tương (C_{max} gấp 1,4 lần và AUC gấp 15 lần). Điều này có thể dẫn đến tăng tỷ lệ mắc các tác dụng toàn thân khác khi điều trị bằng salmeterol (ví dụ: kéo dài khoảng QTc và đánh trống ngực) so với điều trị bằng salmeterol hoặc ketoconazol đơn thuần. Không thấy tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với huyết áp, nhịp tim, đường huyết và nồng độ kali trong máu. Dùng đồng thời với ketoconazole không làm tăng thời gian bán thải của salmeterol hoặc tăng tích lũy salmeterol khi dùng liều lặp lại.

Nên tránh sử dụng đồng thời với ketoconazole, trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ gia tăng các tác dụng phụ toàn thân khi điều trị bằng salmeterol. Có thể có nguy cơ tương tác tương tự với các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (ví dụ: itraconazole, telithromycin, ritonavir).

Thuốc ức chế vừa phải CYP 3A4

Sử dụng đồng thời erythromycin (500 mg uống ba lần một ngày) và salmeterol (50 microgam hít hai lần mỗi ngày) ở 15 đối tượng khỏe mạnh trong 6 ngày dẫn đến sự gia tăng nhỏ nhưng không có ý nghĩa thống kê về mức độ tiếp xúc với salmeterol (1,4 lần C_{max} và 1,2 -gấp AUC). Dùng đồng thời với erythromycin không gây ra bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Vì Respiro có chứa salmeterol và fluticasone propionate, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi liên quan đến từng hợp chất có thể được dự kiến. Không có tỷ lệ tác dụng phụ bổ sung sau khi sử dụng đồng thời hai hợp chất.

Các tác dụng phụ có liên quan đến salmeterol/fluticasone propionate được đưa ra dưới đây, được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Tần suất được lấy từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ mắc bệnh ở giả được không được tính đến.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Bệnh nấm candida miệng và cổ họng Viêm phổi Viêm phế quản Nấm candida thực quản	Thường gặp Thường gặp ^{1,3} Thường gặp ^{1,3} Hiếm gặp
Rối loạn về hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn với các biểu hiện sau: Phản ứng quá mẫn ngoài da Phù mạch (chủ yếu là phù mắt và hầu họng) Triệu chứng hô hấp (khó thở) Triệu chứng hô hấp (co thắt phế quản) Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ	Ít gặp Hiếm gặp Ít gặp Hiếm gặp Hiếm gặp

Rối loạn nội tiết	Hội chứng Cushing, Đặc điểm giống Cushing, Suy thượng thận, Chậm phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên, Giảm mật độ khoáng của xương	Hiếm gặp ⁴
Rối loạn chuyển hóa & dinh dưỡng	Hạ kali máu Tăng đường huyết	Thường gặp ³ Ít gặp ⁴
Rối loạn tâm thần	Lo lắng Rối loạn giấc ngủ Thay đổi hành vi, bao gồm tăng động tâm lý và cấu kính (chủ yếu ở trẻ em) Trầm cảm, hưng hăng (chủ yếu ở trẻ em)	Ít gặp Ít gặp Hiếm gặp Không biết
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu Run	Rất thường gặp ¹ Ít gặp
Rối loạn mắt	Đục thủy tinh thể Bệnh tăng nhãn áp Tầm nhìn, mờ	Ít gặp Hiếm gặp ⁴ Không biết ⁴
Rối loạn tim	Đánh trống ngực Nhịp tim nhanh Rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu) Rung tâm nhĩ Cơn đau thắt ngực	Ít gặp Ít gặp Hiếm gặp Ít gặp Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực & trung thất	Viêm mũi họng Viêm họng Khàn tiếng/chứng khó phát âm Viêm xoang Co thắt phế quản nghịch lý	Thường gặp ^{2,3} Thường gặp Thường gặp Thường gặp ^{1,3} Hiếm gặp ⁴
Rối loạn da và mô dưới da	Vết bầm	Thường gặp ^{1,3}
Rối loạn cơ xương & mô liên kết	Chuột rút cơ bắp Chấn thương gãy xương Đau khớp Đau cơ	Thường gặp Thường gặp ^{1,3} Thường gặp Thường gặp

1. Được báo cáo thường gặp ở nhóm giả dược
2. Được báo cáo rất thường gặp ở nhóm giả dược
3. Được báo cáo trong hơn 3 năm trong một nghiên cứu về COPD
4. Xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Mô tả về các tác dụng phụ chọn lọc

Các tác dụng phụ về mặt dược lý của phương pháp điều trị bằng chất chủ vận β_2 , chẳng hạn như run, hồi hộp và đau đầu, đã được báo cáo, nhưng có xu hướng thoáng qua và giảm khi điều trị thường xuyên.

Cũng như các liệu pháp hít khác, co thắt phế quản nghịch lý có thể xảy ra với tình trạng thở khò khè và khó thở tăng ngay sau khi dùng thuốc. Co thắt phế quản nghịch lý đáp ứng với thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và cần được điều trị ngay lập tức. Cần ngừng sử dụng Respiro ngay lập tức, đánh giá bệnh nhân và áp dụng liệu pháp thay thế nếu cần thiết.

Do thành phần fluticasone propionate, một số bệnh nhân có thể bị khàn giọng và bệnh nấm candida ở miệng (tưa miệng) và cổ họng, hiếm khi xảy ra ở thực quản. Cả tình trạng khàn giọng và tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng và họng đều có thể được cải thiện bằng cách súc miệng bằng nước và/hoặc đánh răng sau khi sử dụng sản phẩm. Bệnh nấm miệng và họng có triệu chứng có thể được điều trị bằng liệu pháp chống nấm tại chỗ trong khi vẫn tiếp tục sử dụng Respiro.

Trẻ em

Các tác dụng toàn thân có thể xảy ra bao gồm hội chứng Cushing, các đặc điểm giống Cushing, ức chế tuyến thượng thận và chậm phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên. Trẻ em cũng có thể bị lo lắng, rối loạn giấc ngủ và thay đổi hành vi, bao gồm tăng động và cáu kỉnh.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều salmeterol là chóng mặt, tăng huyết áp tâm thu, run, nhức đầu và nhịp tim nhanh. Nếu phải ngừng điều trị bằng Respiro do quá liều thành phần chủ vận beta của thuốc, nên xem xét việc cung cấp liệu pháp steroid thay thế thích hợp. Ngoài ra, hạ kali máu có thể xảy ra và do đó cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh. Thay thế kali nên được xem xét.

Cấp tính: Hít phải liều fluticasone propionate cấp tính vượt quá liều khuyến cáo có thể dẫn đến ức chế tạm thời chức năng tuyến thượng thận. Điều này không cần cấp cứu vì chức năng tuyến thượng thận sẽ phục hồi sau vài ngày, được xác minh bằng phép đo cortisol huyết tương.

Quá liều mạn tính của fluticasone propionate dạng hít: Cần theo dõi dự trữ tuyến thượng thận và có thể cần điều trị bằng corticosteroid toàn thân. Khi bệnh đã ổn định, nên tiếp tục điều trị bằng corticosteroid dạng hít với liều khuyến cáo.

Trong trường hợp quá liều fluticasone propionate cấp tính và mạn tính, nên tiếp tục điều trị bằng Respiro với liều lượng phù hợp để kiểm soát triệu chứng.

12. DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Adrenergic kết hợp với corticosteroid, kháng cholinergic

Mã ATC: R03AK06

Các cơ chế hoạt động

Salmeterol:

Salmeterol là một chất chủ vận thụ thể β_2 có chọn lọc tác dụng kéo dài (12 giờ) có chuỗi bên dài liên kết với vị trí ngoại vi của thụ thể.

Salmeterol tạo ra thời gian giãn phế quản lâu hơn, kéo dài ít nhất 12 giờ, so với liều khuyến cáo của chất chủ vận β_2 tác dụng ngắn thông thường.

Fluticasone propionate:

Fluticasone propionate dùng bằng đường hít với liều khuyến cáo có tác dụng chống viêm glucocorticoid trong phổi, dẫn đến giảm các triệu chứng và đợt cấp của bệnh hen phế quản, với ít tác dụng phụ hơn so với khi dùng corticosteroid toàn thân.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Thử nghiệm lâm sàng hen phế quản.

Một nghiên cứu kéo dài 12 tháng (Đạt kiểm soát hen phế quản tối ưu (GOAL)), trên 3416 bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên mắc bệnh hen phế quản dai dẳng, đã so sánh tính an toàn và hiệu quả của thuốc hít phun mù phân liều Salmeterol và Fluticasone so với corticosteroid dạng hít đơn thuần (ICS) (Fluticasone Propionate) để xác định xem liệu các mục tiêu điều trị hen phế quản có đạt được hay không. Việc điều trị được tăng cường sau mỗi 12 tuần cho đến khi đạt được sự ****kiểm soát hoàn toàn** hoặc đạt được liều thuốc nghiên cứu cao nhất. GOAL cho thấy nhiều bệnh nhân được điều trị bằng thuốc hít phun mù phân liều salmeterol và fluticasone đạt được sự kiểm soát hen phế quản hơn so với những bệnh nhân chỉ điều trị bằng ICS và sự kiểm soát này đạt được ở liều corticosteroid thấp hơn.

Bệnh hen phế quản ***được kiểm soát tốt** đạt được nhanh hơn khi sử dụng thuốc hít phun mù phân liều Salmeterol và Fluticasone so với chỉ sử dụng ICS. Thời gian điều trị cho 50% đối tượng đạt được tuần cá nhân đầu tiên **được kiểm soát tốt** là 16 ngày đối với thuốc hít phun mù phân liều Salmeterol và Fluticasone so với 37 ngày đối với nhóm ICS. Trong tập hợp con của bệnh nhân hen chưa từng sử dụng steroid, thời gian đến một tuần **được kiểm soát tốt** của từng cá nhân là 16 ngày trong điều trị bằng thuốc hít phun mù phân liều Salmeterol và Fluticasone so với 23 ngày sau khi điều trị bằng ICS.

Kết quả nghiên cứu chung cho thấy:

Phần trăm bệnh nhân đạt <i>*được kiểm soát tốt</i> và <i>**kiểm soát hoàn toàn</i> hen phế quản trong 12 tháng				
Điều trị trước nghiên cứu	Salmeterol/FP		FP	
	Được kiểm soát tốt	Kiểm soát hoàn toàn	Được kiểm soát tốt	Kiểm soát hoàn toàn
Không sử dụng ICS (chỉ dùng thuốc chủ vận β_2 tác dụng nhanh)	78%	50%	70%	40%
Sử dụng ICS liều thấp (≤ 500 mcg Beclomethason dipropionat hoặc tương đương mỗi ngày)	75%	44%	60%	28%
Sử dụng ICS liều trung bình (> 500 to 1000 mcg Beclomethason)	62%	29%	47%	16%

dipropionat hoặc tương đương mỗi ngày)				
Kết quả tổng hợp trên 3 cấp độ điều trị	71%	41%	59%	28%

*Được kiểm soát tốt bệnh hen phế quản; ít hơn hoặc bằng 2 ngày với điểm triệu chứng lớn hơn 1 (điểm triệu chứng 1 được định nghĩa là “các triệu chứng trong một khoảng thời gian ngắn trong ngày”). Sử dụng SABA trong ít hơn hoặc bằng 2 ngày và ít hơn hoặc bằng 4 lần/tuần, lớn hơn hoặc bằng 80% lưu lượng thở ra tối đa dự đoán vào buổi sáng, không thức giấc vào ban đêm, không có cơn kịch phát và không có tác dụng phụ buộc phải thay đổi liệu pháp.

**Kiểm soát hoàn toàn bệnh hen phế quản; không có triệu chứng, không sử dụng SABA, lưu lượng thở ra cao nhất vào buổi sáng lớn hơn hoặc bằng 80% dự đoán, không thức giấc vào ban đêm, không có đợt kịch phát và không có tác dụng phụ buộc phải thay đổi liệu pháp.

Kết quả của nghiên cứu này gợi ý rằng salmeterol/fluticasone propionate 50/100 microgam hai lần mỗi ngày có thể được coi là liệu pháp duy trì ban đầu ở bệnh nhân hen phế quản dai dẳng mức độ trung bình mà việc kiểm soát hen phế quản nhanh chóng được cho là cần thiết.

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, theo nhóm song song ở 318 bệnh nhân hen phế quản dai dẳng ở độ tuổi ≥ 18 đã đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của việc sử dụng hai lần hít hai lần mỗi ngày (liều gấp đôi) salmeterol và thuốc hít phun mù phân liều fluticasone trong hai tuần. Nghiên cứu cho thấy rằng việc tăng gấp đôi lượng hít vào từng hàm lượng của thuốc hít phun mù phân liều salmeterol và fluticasone trong tối đa 14 ngày dẫn đến sự gia tăng nhỏ các tác dụng phụ liên quan đến chất chủ vận β (run; 1 bệnh nhân [1%] so với 0, đánh trống ngực; 6 [3%] so với 1 [<1%], chuột rút cơ; 6 [3%] so với 1 [<1%]) và tỷ lệ tác dụng phụ liên quan đến corticosteroid dạng hít tương tự nhau (ví dụ: nhiễm nấm miệng; 6 [6%] so với 16 [8%], khàn giọng; 2 [2%] so với 4 [2%]) so với một lần hít hai lần mỗi ngày. Cần tính đến sự gia tăng nhỏ các tác dụng phụ liên quan đến chất chủ vận β nếu bác sĩ cân nhắc tăng gấp đôi liều salmeterol và thuốc hít phun mù phân liều fluticasone ở những bệnh nhân người lớn cần điều trị bằng corticosteroid dạng hít bổ sung trong thời gian ngắn (tối đa 14 ngày).

Hen phế quản

Thử nghiệm nghiên cứu hen phế quản đa trung tâm salmeterol (SMART)

Thử nghiệm nghiên cứu bệnh hen phế quản đa trung tâm salmeterol (SMART) là một nghiên cứu kéo dài 28 tuần tại Hoa Kỳ đánh giá tính an toàn của salmeterol so với giả dược được thêm vào liệu pháp thông thường ở người lớn và thanh thiếu niên. Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tiêu chí đánh giá chính về tổng số ca tử vong liên quan đến hô hấp và các trường hợp đe dọa tính mạng liên quan đến hô hấp, nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng đáng kể số ca tử vong liên quan đến hen phế quản ở những bệnh nhân dùng salmeterol (13 ca tử vong trong số 13.176 bệnh nhân được điều trị, với salmeterol so với 3 trường hợp tử vong trong số 13.179 bệnh nhân dùng giả dược). Nghiên cứu không được thiết kế để đánh giá tác động của việc sử dụng corticosteroid dạng hít đồng thời và chỉ 47% đối tượng báo cáo sử dụng ICS lúc ban đầu. An toàn và hiệu quả của salmeterol-FP so với FP đơn độc trong bệnh hen phế quản

Hai nghiên cứu đa trung tâm kéo dài 26 tuần đã được thực hiện để so sánh tính an toàn và hiệu quả của salmeterol-FP so với FP đơn độc, một nghiên cứu ở người lớn và thanh thiếu niên (thử

nghiệm AUSTRI) và nghiên cứu còn lại ở trẻ em từ 4-11 tuổi (thử nghiệm VESTRI). Đối với cả hai nghiên cứu, các đối tượng tham gia mắc bệnh hen phế quản kéo dài từ trung bình đến nặng với tiền sử nhập viện liên quan đến bệnh hen phế quản hoặc đợt cấp hen phế quản trong năm trước. Mục tiêu chính của mỗi nghiên cứu là xác định liệu việc bổ sung LABA vào liệu pháp ICS (salmeterol-FP) có tốt hơn so với chỉ dùng ICS (FP) về nguy cơ mắc các biến cố nghiêm trọng liên quan đến hen (nhập viện liên quan đến hen, đặt nội khí quản hay không, và cái chết). Mục tiêu thứ yếu về hiệu quả của các nghiên cứu này là đánh giá liệu ICS/LABA (salmeterol-FP) có tốt hơn liệu pháp ICS đơn thuần (FP) về mặt làm trầm trọng thêm bệnh hen phế quản (được định nghĩa là bệnh hen nặng lên cần sử dụng corticosteroid toàn thân trong ít nhất 3 ngày hoặc nhập viện nội trú hoặc đến khoa cấp cứu do hen phế quản cần dùng corticosteroid toàn thân).

Tổng cộng có 11.679 và 6.208 đối tượng được chọn ngẫu nhiên và được điều trị tương ứng trong các thử nghiệm AUSTRI và VESTRI. Đối với tiêu chí an toàn chính, cả hai thử nghiệm đều đạt được sự không thua kém (xem Bảng bên dưới).

Các biến cố nghiêm trọng của hen phế quản trong 26 tuần của thử nghiệm AUSTRI và VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)
Tiêu chí tổng hợp (nhập viện liên quan đến hen, đặt nội khí quản hoặc tử vong)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP tỷ lệ rủi ro (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Tử vong	0	0	0	0
Nhập viện liên quan đến hen phế quản	34	33	27	21
Đặt nội khí quản	0	2	0	0

^a Nếu kết quả ước tính khoảng tin cậy trên 95% cho rủi ro tương đối nhỏ hơn 2,0 thì kết luận là không thua kém.

^b Nếu kết quả ước tính khoảng tin cậy trên 95% cho rủi ro tương đối nhỏ hơn 2,675 thì kết luận là không thua kém.

Đối với tiêu chí phụ về hiệu quả, việc giảm thời gian đến đợt kịch phát hen phế quản đầu tiên của salmeterol-FP so với FP đã được ghi nhận trong cả hai nghiên cứu, tuy nhiên chỉ có AUSTRI đáp ứng được ý nghĩa thống kê:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP một mình (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP một mình (n = 5,845)
Số đối tượng lên cơn hen	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Tỷ lệ rủi ro (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Đối tượng trẻ em:

Trong thử nghiệm SAM101667, ở 158 trẻ em từ 6 đến 16 tuổi mắc bệnh hen phế quản có triệu chứng, sự kết hợp giữa salmeterol/fluticasone propionate có hiệu quả tương đương với việc tăng gấp đôi liều fluticasone propionate về mặt kiểm soát triệu chứng và chức năng phổi. Nghiên cứu này không được thiết kế để điều tra ảnh hưởng đối với các đợt trầm trọng.

Trong một thử nghiệm chọn ngẫu nhiên trẻ em từ 4 đến 11 tuổi [n=428], bột hít salmeterol/fluticasone propionate (Diskus) (50/100 microgam, một lần hít hai lần mỗi ngày) được so sánh với salmeterol/fluticasone propionate MDI (25/50 microgam, hai lần hít hai lần mỗi ngày) trong thời gian điều trị 12 tuần. Thay đổi trung bình được điều chỉnh so với đường cơ sở về lưu lượng thở ra tối đa trung bình vào buổi sáng trong tuần 1-12 là 37,7L/phút ở nhóm “bột hít (Diskus)” và 38,6L/phút ở nhóm MDI. Những cải tiến cũng được nhìn thấy ở cả hai nhóm điều trị trong những tình huống phải can thiệp cấp cứu cũng như không xuất hiện triệu chứng cả ngày và đêm.

Thuốc điều trị hen phế quản có chứa fluticasone propionate khi mang thai

Một nghiên cứu đoàn hệ dịch tễ học hồi cứu quan sát sử dụng hồ sơ sức khỏe điện tử từ Vương quốc Anh đã được tiến hành để đánh giá nguy cơ xảy ra dị tật bẩm sinh nghiêm trọng (major congenital malformations – MCM) sau khi tiếp xúc với FP dạng hít đơn thuần và salmeterol-FP trong ba tháng đầu tiên so với ICS không chứa FP. Không có chất so sánh giả được nào được đưa vào nghiên cứu này.

Trong nhóm bệnh hen phế quản gồm 5362 trường hợp mang thai tiếp xúc với ICS trong ba tháng đầu, 131 dị tật bẩm sinh nghiêm trọng được chẩn đoán đã được xác định; 1612 (30%) đã tiếp xúc với FP hoặc salmeterol-FP, trong đó 42 dị tật bẩm sinh nghiêm trọng được chẩn đoán đã được xác định. Tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh đối với dị tật bẩm sinh nghiêm trọng được chẩn đoán sau 1 năm là 1,1 (KTC 95%: 0,5 – 2,3) đối với phụ nữ phơi nhiễm FP so với phụ nữ phơi nhiễm ICS không phải FP mắc bệnh hen phế quản mức độ trung bình và 1,2 (KTC 95%: 0,7 – 2,0) đối với phụ nữ mắc bệnh hen phế quản đáng kể đến nặng. Không có sự khác biệt về nguy cơ mắc dị tật bẩm sinh nghiêm trọng được xác định sau khi chỉ tiếp xúc với FP trong ba tháng đầu tiên so với salmeterol-FP. Nguy cơ tuyệt đối của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng trong các mức độ trầm trọng của bệnh hen phế quản dao động từ 2,0 đến 2,9 trên 100 ca mang thai tiếp xúc với FP, tương đương với kết quả từ một nghiên cứu về 15.840 ca mang thai không tiếp xúc với các liệu pháp điều trị hen phế quản trong Cơ sở dữ liệu nghiên cứu thực hành chung (2,8 biến cố dị tật bẩm sinh nghiêm trọng trên 100 ca mang thai).

13. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khi salmeterol và fluticasone propionate được sử dụng kết hợp theo đường hít, dược động học của từng thành phần tương tự như quan sát được khi các thuốc được sử dụng riêng lẻ. Do đó, đối với các mục đích dược động học, mỗi thành phần có thể được xem xét riêng biệt.

Salmeterol

Salmeterol hoạt động cục bộ trong phổi do đó nồng độ trong huyết tương không phải là dấu hiệu cho thấy tác dụng điều trị. Ngoài ra, dữ liệu về dược động học của salmeterol còn hạn chế do khó khăn về mặt kỹ thuật khi thử nghiệm thuốc trong huyết tương do nồng độ trong huyết tương thấp ở liều điều trị (khoảng 200 picogram/mL hoặc thấp hơn) đạt được sau khi dùng liều hít.

Fluticasone propionate

Sinh khả dụng tuyệt đối của một liều đơn fluticasone propionate dạng hít ở những đối tượng khỏe mạnh thay đổi trong khoảng từ 5% đến 11% liều danh nghĩa tùy thuộc vào thiết bị hít được sử dụng. Ở bệnh nhân hen phế quản, mức độ tiếp xúc toàn thân với fluticasone propionate dạng hít thấp hơn đã được quan sát thấy.

Sự hấp thu toàn thân xảy ra chủ yếu qua phổi và ban đầu nhanh sau đó kéo dài. Phần còn lại của liều hít có thể được nuốt nhưng đóng góp tối thiểu vào sự phơi nhiễm toàn thân do độ hòa tan trong nước thấp và chuyển hóa trước khi vào hệ thống, dẫn đến khả dụng bằng đường uống dưới 1%. Có sự gia tăng tuyến tính về phơi nhiễm toàn thân khi tăng liều hít.

Sự phân bố của fluticasone propionate được đặc trưng bởi độ thanh thải huyết tương cao (1150 mL/phút), thể tích phân phối lớn ở trạng thái ổn định (khoảng 300 L) và thời gian bán thải cuối cùng khoảng 8 giờ.

Liên kết với protein huyết tương là 91%.

Fluticasone propionate được đào thải rất nhanh khỏi hệ tuần hoàn. Con đường chính là chuyển hóa thành chất chuyển hóa acid cacboxylic không hoạt động, bởi enzym cytochrom P450 CYP3A4. Các chất chuyển hóa không xác định khác cũng được tìm thấy trong phân.

Độ thanh thải qua thận của fluticasone propionate là không đáng kể. Dưới 5% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Phần chính của liều được bài tiết qua phân dưới dạng chất chuyển hóa và thuốc không đổi.

Đối tượng trẻ em

Hiệu quả của 21 ngày điều trị với Salmeterol/Fluticasone MDI 25/50 microgam (2 lần hít hai lần mỗi ngày có hoặc không có miếng đệm) hoặc Salmeterol/Fluticasone DPI (Diskus) 50/100 microgam (1 lần hít hai lần mỗi ngày) đã được đánh giá ở 31 trẻ em từ 4 đến 11 tuổi bị hen phế quản nhẹ. Phơi nhiễm toàn thân với fluticasone propionate tương tự đối với Salmeterol/Fluticasone MDI với miếng đệm (107 pg giờ/mL [95% CI: 45,7, 252,2]) và Salmeterol/Fluticasone DPI (Diskus) (138 pg giờ/mL [95% CI: 69,3, 273,2]), nhưng thấp hơn đối với Salmeterol/Fluticasone MDI (24 pg giờ/mL [95% CI: 9,6, 60,2]). Phơi nhiễm toàn thân với salmeterol là tương tự đối với Salmeterol/Fluticasone MDI, Salmeterol/Fluticasone MDI với miếng đệm và Salmeterol/Fluticasone DPI (Diskus) (126 pg giờ/mL [95% CI: 70, 225], 103 pg giờ/mL [95% CI: 54, 200] và 110 pg giờ/mL [95% CI: 55, 219], tương ứng).

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 120 liều.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất

DEVA HOLDING A.Ş.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi, Karaağaç Mah., Atatürk Cad., No: 32, Kapaklı/ Tekirdağ, Thổ Nhĩ Kỳ.