

Rx

Symbicort® Turbuhaler®

160/4,5 microgram/liều

budesonide/ formoterol

Bột dùng để hít

THÀNH PHẦN

Mỗi liều phóng thích (liều qua đầu ngậm) chứa: budesonide 160 mcg/liều hít và formoterol fumarate dihydrate 4,5 mcg/liều hít.

Symbicort Turbuhaler 160/4,5 mcg/liều phóng thích cùng một lượng budesonide và formoterol như các đơn sản phẩm Turbuhaler tương ứng, như là budesonide 200 mcg/liều hít (liều định chuẩn) và formoterol 6 mcg/liều hít (liều định chuẩn) tương đương với 4,5 mcg/liều hít (liều phóng thích).

Tá dược: Lactose monohydrate 730 mcg/liều

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Hen suyễn

Symbicort được chỉ định trong điều trị thường xuyên bệnh hen (suyễn) khi cần điều trị kết hợp corticosteroid dạng hít và chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài dạng hít:

- Bệnh nhân không được kiểm soát tốt với corticosteroid dạng hít và chất chủ vận beta-2 dạng hít tác dụng ngắn sử dụng 'khi cần thiết'.

Hoặc

- Bệnh nhân đã được kiểm soát tốt bằng corticosteroid dạng hít và chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài trong từng ống hít riêng.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)

Điều trị triệu chứng cho các bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng ($FEV_1 < 50\%$ so với giá trị bình thường ước tính) và tiền sử nhiều lần có cơn kịch phát, là những người có các triệu chứng đáng kể mặc dù được điều trị thường xuyên bằng các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Hen suyễn

Symbicort không dùng để điều trị khởi đầu cho bệnh hen. Liều cần dùng của budesonide hoặc formoterol tùy thuộc theo từng bệnh nhân và nên được điều chỉnh theo mức độ nặng của bệnh. Điều này nên được xem xét cả khi bắt đầu điều trị với các chế phẩm phối hợp cũng như khi điều chỉnh liều duy trì. Nếu một bệnh nhân cần liều kết hợp khác với những liều có sẵn trong ống hít phối hợp, thì nên kê toa thêm các liều cần thiết của chất chủ vận beta-2 và/hoặc corticosteroid trong các ống hít riêng biệt.

Nên điều chỉnh đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì hiệu quả kiểm soát triệu chứng. Bệnh nhân nên được bác sĩ tài đánh giá thường xuyên để liều lượng Symbicort vẫn được duy trì tối ưu. Khi việc kiểm soát triệu chứng được duy trì lâu dài với liều khuyến cáo thấp nhất, bước kế tiếp là tính đến việc dùng corticosteroid đường hít riêng lẻ.

Đối với Symbicort có hai xu hướng điều trị:

A. Liệu pháp điều trị duy trì bằng Symbicort: Symbicort được dùng để điều trị duy trì thường xuyên kèm với thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh riêng lẻ khi cần cắt cơn.

B. Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort (Symbicort SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy): Symbicort được dùng để điều trị duy trì thường xuyên và dùng thêm khi cần thiết giảm triệu chứng hen.

A. Liệu pháp điều trị duy trì bằng Symbicort:

Bệnh nhân được khuyên luôn có sẵn thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh để cắt cơn.

Liều khuyến cáo của Symbicort:

Người lớn (≥ 18 tuổi): 1-2 hít, 2 lần/ngày. Một số bệnh nhân có thể cần liều lên đến tối đa 4 hít/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ vị thành niên (12-17 tuổi): 1-2 hít/lần, 2 lần/ngày.

Trong thực hành lâm sàng, khi đạt được sự kiểm soát triệu chứng với phác đồ 2 lần/ngày, việc điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả có thể gồm việc sử dụng Symbicort 1 lần/ngày, nếu theo ý kiến của bác sĩ điều trị là vẫn cần một thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài để duy trì kiểm soát hen.

Việc tăng sử dụng ống hít riêng chứa thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh cho thấy bệnh hen đang diễn tiến nặng hơn và cần phải đánh giá lại liệu pháp điều trị hen.

Trẻ em (≥ 6 tuổi): Đã có loại hàm lượng thấp hơn cho trẻ 6-11 tuổi.

B. Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort (Symbicort SMART)

Bệnh nhân dùng liều duy trì Symbicort mỗi ngày và dùng thêm Symbicort khi cần thiết để giảm triệu chứng hen. Bệnh nhân được khuyên luôn luôn đem theo Symbicort để sử dụng khi cần giảm triệu chứng.

Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort nên được xem xét đặc biệt ở các bệnh nhân sau:

- Không được kiểm soát triệu chứng hen tốt và thường xuyên cần dùng thuốc giảm triệu chứng.
- Trước đây đã có các đợt hen kịch phát cần can thiệp y khoa.

Cần theo dõi kỹ các biến cố ngoại ý có liên quan đến liều ở bệnh nhân thường xuyên dùng các liều cao Symbicort khi cần thiết.

Liều khuyến cáo:

Người lớn (≥ 18 tuổi): Liều duy trì khuyến cáo là 2 hít/ngày, một liều hít buổi sáng và 1 liều hít buổi tối hoặc 2 liều hít vào buổi sáng hoặc buổi tối. Một số bệnh nhân có thể cần dùng liều duy trì 2 hít, 2 lần/ngày. Bệnh nhân nên dùng thêm 1 liều hít khi cần thiết để giảm triệu chứng. Nếu triệu chứng vẫn còn sau vài phút, nên dùng thêm 1 liều hít nữa. Không dùng quá 6 liều hít trong 1 lần.

Tổng liều mỗi ngày thông thường không quá 8 hít; tuy nhiên tổng liều mỗi ngày lên đến 12 hít có thể dùng trong một khoảng thời gian giới hạn. Bệnh nhân dùng hơn 8 hít/ngày phải đi khám lại. Những bệnh nhân này nên được tái đánh giá và xem xét lại liệu pháp duy trì.

Trẻ em và trẻ vị thành niên < 18 tuổi: Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort không khuyến cáo dùng cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)

Liều khuyến cáo:

Người lớn: 2 hít/lần, 2 lần/ngày.

Thông tin tổng quát:

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt: Không cần dùng liều đặc biệt ở người cao tuổi. Chưa có dữ liệu về việc dùng Symbicort ở bệnh nhân suy gan hay suy thận. Vì budesonide và formoterol được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan nên nồng độ thuốc sẽ tăng ở bệnh nhân xơ gan nặng.

Hướng dẫn để dùng Turbuhaler đúng cách

Turbuhaler là một dụng cụ được vận hành bởi dòng khí hít vào, điều này có nghĩa là khi bệnh nhân hít qua đầu ngậm, thì thuốc sẽ theo không khí được hít vào trong đường hô hấp.

Chú ý quan trọng: Cần phải hướng dẫn bệnh nhân các điều sau:

- Đọc kỹ chỉ dẫn sử dụng ở phần cuối của toa thuốc.
- Hít mạnh và sâu qua đầu ngậm để đảm bảo liều tối ưu sẽ được phóng thích vào phổi.
- Không được thở ra qua đầu ngậm.
- Đậy nắp Symbicort Turbuhaler sau khi sử dụng.
- Súc miệng sau khi hít liều duy trì để giảm thiểu nguy cơ nhiễm nấm ở hầu-họng. Nếu có nấm ở hầu họng, bệnh nhân cũng phải súc miệng bằng nước sau khi hít các liều khi cần thiết.

Bệnh nhân có thể không cảm nhận vị thuốc hoặc không cảm thấy có thuốc sau khi hít bằng Turbuhaler vì lượng thuốc trong mỗi liều rất nhỏ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn (dị ứng) với budesonide, formoterol hay lactose (trong đó có chứa lượng nhỏ protein sữa).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Liều lượng nên được giảm dần khi ngưng điều trị và không nên ngưng thuốc đột ngột.

Nếu bệnh nhân cảm thấy việc điều trị không đạt hiệu quả hay dùng vượt quá liều thuốc khuyến cáo sử dụng cao nhất của Symbicort, phải có sự theo dõi của bác sĩ (xem phần Liều lượng và Cách dùng). Nếu tình trạng kiểm soát hen hoặc COPD bị suy giảm đột ngột, bệnh có thể tiến triển nặng và đe dọa tính mạng vì vậy bệnh nhân phải được đánh giá về mặt y khoa ngay lập tức. Ở tình huống này, nên xem xét đến nhu cầu tăng liều điều trị với corticosteroid như dùng một đợt corticosteroid uống hoặc điều trị bằng kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân được khuyên nên luôn luôn có sẵn thuốc cắt cơn như Symbicort (đối với bệnh nhân dùng Symbicort như một liệu pháp duy trì và giảm triệu chứng) hoặc thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh riêng lẻ (đối với bệnh nhân dùng Symbicort chỉ để điều trị duy trì).

Bệnh nhân nên ghi nhớ dùng liều duy trì Symbicort như đã được kê toa ngay cả khi không có triệu chứng. Dùng Symbicort để phòng ngừa triệu chứng ví dụ như trước khi tập luyện thể thao chưa được nghiên cứu. Các liều hít giảm triệu chứng Symbicort được dùng để đối phó với các triệu chứng hen suyễn nhưng không có chủ định để dự phòng thường xuyên như trước khi gắng sức. Để sử dụng với các mục đích như thế, nên xem xét dùng thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh.

Khi các triệu chứng hen được kiểm soát, cần xem xét giảm liều Symbicort từ từ. Điều quan trọng là cần theo dõi thường xuyên những bệnh nhân giảm liều điều trị. Nên sử dụng liều Symbicort thấp nhất có hiệu quả (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Không nên khởi đầu điều trị bằng Symbicort khi bệnh nhân đang ở trong đợt kịch phát hen, hoặc nếu tình trạng bệnh diễn tiến xấu thấy rõ hoặc cấp tính.

Biến cố ngoại ý nghiêm trọng liên quan đến hen và đợt kịch phát hen có thể xảy ra khi điều trị bằng Symbicort. Bệnh nhân có thể được tiếp tục điều trị nhưng cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu triệu chứng hen vẫn không được kiểm soát hoặc xấu hơn sau khi điều trị bằng Symbicort.

Cũng như các trị liệu đường hít khác, cơ thắt phế quản kịch phát có thể xảy ra với triệu chứng thở khò khè tăng lên đột ngột sau khi hít thuốc. Lúc đó, nên ngưng dùng Symbicort; nên đánh giá lại việc điều trị và thay thế bằng liệu pháp khác nếu cần thiết.

Các tác động toàn thân có thể xảy ra khi dùng bất kỳ corticosteroid đường hít nào, đặc biệt khi dùng liều cao trong một thời gian dài. Các tác động này ít xảy ra khi dùng corticosteroid đường hít so với khi dùng corticosteroid uống. Các tác động toàn thân có thể xảy ra bao gồm: ức chế tuyến thượng thận, chậm phát triển ở trẻ em và trẻ vị thành niên, giảm mật độ khoáng của xương, đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp.

Chiều cao của trẻ em đang điều trị dài hạn với corticosteroid đường hít được khuyến cáo nên được theo dõi thường xuyên. Nếu có tình trạng chậm phát triển, việc điều trị nên được đánh giá lại nhằm mục đích giảm liều corticosteroid đường hít. Phải cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích của việc điều trị bằng corticosteroid và nguy cơ chậm phát triển có thể xảy ra. Ngoài ra, cần xem xét đến việc chỉ dẫn bệnh nhân đến các bác sĩ chuyên khoa hô hấp nhi.

Một số ít dữ liệu từ các nghiên cứu dài hạn đã gợi ý rằng hầu hết trẻ em và trẻ vị thành niên điều trị bằng budesonide đường hít cơ bản sẽ đạt được chiều cao mục tiêu khi trưởng thành. Tuy nhiên, người ta đã ghi nhận có sự giảm phát triển nhẹ và tạm thời lúc đầu (khoảng 1 cm). Điều này thường xảy ra trong năm điều trị đầu tiên.

Nên xem xét tác động có thể xảy ra trên mật độ xương, đặc biệt là đối với bệnh nhân dùng liều cao trong thời gian dài mà đã có những yếu tố nguy cơ đồng thời gây loãng xương. Các nghiên cứu dài hạn về budesonide đường hít trên trẻ em ở liều trung bình mỗi ngày 400 µg (liều định chuẩn) hoặc người lớn ở liều trung bình 800 µg (liều định chuẩn) đã không cho thấy có bất kỳ tác động đáng kể trên mật độ khoáng của xương. Chưa có thông tin về tác động của Symbicort ở các liều cao hơn.

Nếu có bất kỳ lý do nào cho thấy chức năng tuyến thượng thận bị suy giảm khi điều trị bằng steroid toàn thân trước đó, nên thận trọng khi chuyển sang dùng Symbicort cho bệnh nhân.

Lợi ích của việc điều trị bằng budesonide đường hít là thường làm giảm thiểu nhu cầu dùng steroid đường uống, nhưng ở bệnh nhân chuyển từ steroid đường uống có thể vẫn còn nguy cơ suy giảm dự trữ tuyến thượng thận trong một thời gian đáng kể. Những bệnh nhân đã cần dùng liệu pháp corticosteroid liều cao khẩn cấp trước đây hoặc khi dùng liều cao corticosteroid đường hít trong thời gian dài có thể vẫn còn có nguy cơ. Việc dùng thêm corticosteroid toàn thân nên được xem xét trong các thời kỳ stress hoặc mổ chương trình.

Để giảm thiểu nguy cơ nhiễm Candida hầu họng, bệnh nhân nên được chỉ dẫn súc miệng bằng nước rồi nhổ ra sau mỗi lần hít liều duy trì. Nếu có nấm ở hầu họng, bệnh nhân cũng phải súc miệng bằng nước sau khi hít các liều khi cần thiết.

Nên tránh điều trị đồng thời với itraconazole, ritonavir hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh (xem phần Tương tác thuốc). Nếu không thể tránh được, nên kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng các thuốc có tương tác với nhau càng lâu càng tốt. Không khuyến cáo dùng liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort ở bệnh nhân dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh.

Symbicort nên được dùng thận trọng đối với bệnh nhân nhiễm độc giáp, u tế bào ưa crôm, đái tháo đường, giảm kali máu chưa điều trị, bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn, hẹp động mạch chủ dưới van vô căn, tăng huyết áp nặng, phình mạch hay các rối loạn tim mạch trầm trọng khác như là bệnh tim thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh hoặc suy tim nặng.

Thận trọng khi điều trị ở bệnh nhân có khoảng thời gian QTc kéo dài. Bản thân formoterol có thể kéo dài thời gian QTc.

Nên đánh giá lại nhu cầu và liều corticosteroid đường hít ở bệnh nhân lao phổi thể tiến triển hoặc tiềm ẩn, nhiễm nấm và vi-rút đường hô hấp.

Khả năng hạ kali máu nặng có thể xảy ra khi dùng liều cao chất chủ vận beta-2. Dùng đồng thời chất chủ vận beta-2 với những thuốc gây hạ hoặc có khả năng gây hạ kali máu như các dẫn xuất của xanthine, steroid và thuốc lợi tiểu có thể làm tăng tác động hạ kali máu do dùng chất chủ vận beta-2. Nên đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân hen không ổn định đang dùng các thuốc giãn phế quản cắt cơn khác nhau, ở bệnh nhân hen nặng cấp vì các nguy cơ phổi hợp có thể gia tăng do giảm oxy và ở bệnh nhân có các tình trạng bệnh khác khi khả năng xảy ra phản ứng ngoại ý hạ kali huyết gia tăng. Nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh trong những trường hợp này.

Giống như các chất chủ vận beta-2, nên xem xét đến tăng cường kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Symbicort Turbuhaler chứa lactose (<1 mg/lần hít). Lượng lactose này thường không gây vấn đề gì đối với bệnh nhân không dung nạp lactose. (Tá dược lactose chứa một lượng nhỏ protein sữa có thể gây phản ứng dị ứng).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Quá trình chuyển hóa budesonide bị trở ngại bởi các chất chuyển hóa qua CYP P450 3A4 (như itraconazole, ritonavir). Dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP P450 3A4 này có thể làm tăng rõ nồng độ budesonide trong huyết tương. Nên tránh dùng cùng lúc với các thuốc này trừ phi lợi ích đạt được nhiều hơn nguy cơ phản ứng phụ toàn thân. Không khuyến cáo dùng liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort ở bệnh nhân dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh.

Thuốc chẹn beta có thể làm giảm hoặc ức chế tác động của formoterol. Vì vậy, Symbicort không nên dùng với thuốc chẹn beta (kể cả thuốc nhỏ mắt) trừ phi có lý do thuyết phục.

6804813.42

Dùng đồng thời với quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazine, thuốc kháng histamin (terfenadine), IMAO và chất chống trầm cảm 3 vòng có thể làm kéo dài khoảng QTc và gia tăng nguy cơ loạn nhịp thất.

Hơn nữa, L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin và rượu có thể ảnh hưởng tinh dung nạp của tim đối với thuốc cường giao cảm beta-2.

Dùng đồng thời với IMAO kể cả những tác nhân có đặc tính tương tự như furazolidone và procarbazine có thể thúc đẩy phản ứng tăng huyết áp.

Tăng nguy cơ loạn nhịp tim ở bệnh nhân đang gây mê với hydrocarbon halogen hóa.

Dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm beta khác có thể có tác động cộng hợp mạnh.

Giảm kali máu có thể làm tăng khuynh hướng loạn nhịp tim ở bệnh nhân điều trị bằng digitalis glycoside.

Budesonide và formoterol không cho thấy có tương tác với các thuốc khác dùng để điều trị hen (suyễn).

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng Symbicort hoặc dùng phối hợp formoterol và budesonide ở phụ nữ có thai. Dữ liệu từ một nghiên cứu về sự phát triển ở phôi-thai trên chuột cho thấy không có bằng chứng về bất cứ tác động nào khác khi sử dụng phối hợp này.

Không có dữ liệu đầy đủ về việc dùng formoterol cho phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu trên súc vật, ở các liều rất cao, formoterol gây ra các tác động ngoại ý trong các nghiên cứu về sự sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Dữ liệu trên khoảng 2.000 phụ nữ có thai sử dụng thuốc cho thấy không có nguy cơ gây quái thai liên quan đến việc dùng budesonide hít. Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy glucocorticosteroid gây dị dạng (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Điều này không liên quan đến người khi dùng các liều được khuyến cáo.

Các nghiên cứu trên súc vật cũng cho thấy có sự liên quan giữa việc dùng glucocorticoid thái quá trước khi sinh với việc tăng những nguy cơ như: chậm phát triển trong tử cung, bệnh tim mạch khi trưởng thành, thay đổi lâu dài mật độ các thụ thể glucocorticoid, số lượng chất trung gian dẫn truyền thần kinh và hành vi khi tiếp xúc dưới giới hạn liều gây quái thai.

Trong thai kỳ, Symbicort chỉ nên dùng khi cần nhắc thấy hiệu quả vượt trội nguy cơ. Nên dùng liều budesonide thấp nhất có hiệu quả để duy trì sự kiểm soát hen (suyễn) tốt.

Budesonide được bài tiết qua sữa mẹ. Tuy nhiên, ở liều điều trị, chưa ghi nhận có tác động nào ở trẻ bú mẹ được dự đoán. Người ta vẫn chưa biết formoterol có vào sữa mẹ hay không. Trên chuột, một lượng nhỏ formoterol đã được phát hiện trong sữa mẹ. Việc dùng Symbicort cho phụ nữ đang cho con bú chỉ nên được cân nhắc nếu lợi ích cho người mẹ cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra đối với trẻ.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Symbicort không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy.

CÁC PHẢN ỨNG NGOẠI Ý

Vì Symbicort chứa cả hai chất budesonide và formoterol, có thể xảy ra các tác động ngoại ý tương tự như đã được báo cáo đối với các chất này. Người ta không thấy có sự tăng tần suất tác động ngoại ý khi dùng đồng thời cả hai chất trên. Phản ứng ngoại ý liên quan đến thuốc thường gặp nhất là những phản ứng phụ có thể dự báo trước về mặt dược lý học khi dùng chất chủ vận beta-2 như run rẩy và hồi hộp. Các phản ứng phụ này thường nhẹ và biến mất sau vài ngày điều trị. Một thử nghiệm lâm sàng trong 3 năm về budesonide trong COPD đã ghi nhận có vết bầm da và viêm phổi với tần suất xảy ra lần lượt là 10% và 6%, so với 4% và 3% ở nhóm dùng giả dược (tương ứng với p < 0,001 và p < 0,01).

Dưới đây là các phản ứng ngoại ý có liên quan đến budesonide hoặc formoterol, được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp (≥1/10), thường gặp (≥1/100, <1/10), ít gặp (≥1/1000, <1/100), hiếm gặp (≥1/10.000, <1/1000) và rất hiếm (<1/10.000).

Rối loạn tim mạch	Thường gặp	Hồi hộp
	Ít gặp	Nhịp tim nhanh
	Hiếm gặp	Loạn nhịp tim như rung nhĩ, nhịp tim nhanh trên thất, ngoại tâm thu
	Rất hiếm gặp	Cơn đau thắt ngực
Rối loạn nội tiết	Rất hiếm gặp	Dấu hiệu hay triệu chứng về tác dụng glucocorticosteroid toàn thân, như ức chế tuyến thượng thận, chậm phát triển, giảm mật độ khoáng hoá xương, đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp.
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Buồn nôn
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng dị ứng tức thời hoặc chậm như ngoại ban, nổi mề đay, ngứa, viêm da, phù mạch và phản ứng phản vệ
Nhiễm khuẩn và nhiễm vi nấm	Thường gặp	Nhiễm Candida ở hầu họng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hiếm gặp	Hạ kali máu
	Rất hiếm gặp	Tăng đường huyết
Rối loạn cơ-xương, mô liên kết và xương	Ít gặp	Chuột rút (vọp bẻ)
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu, run rẩy
	Ít gặp	Chóng mặt
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Kích động, bồn chồn, nóng nảy, rối loạn giấc ngủ
	Rất hiếm gặp	Trầm cảm, rối loạn hành vi (chủ yếu ở trẻ em)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Kích ứng nhẹ tại họng, ho, khan tiếng
	Hiếm gặp	Co thắt phế quản
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Vết bầm da
Rối loạn mắt	Rất hiếm gặp	Đao động huyết áp

Cũng như các điều trị dạng hít khác, co thắt phế quản kịch phát có thể xảy ra ở những trường hợp rất hiếm (xem phần Lưu ý và Thận trọng khi dùng).

Tác dụng toàn thân của corticosteroid đường hít có thể xảy ra khi dùng liều cao trong một thời gian dài. Có thể bao gồm ức chế tuyến thượng thận, chậm phát triển ở trẻ em và trẻ vị thành niên, giảm mật độ khoáng của xương, đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp (xem phần Lưu ý và Thận trọng khi dùng).

Việc điều trị bằng chất chủ vận beta-2 có thể làm tăng nồng độ insulin, axit béo tự do, glycerol và các thể cetone trong máu.

Tá dược lactose có chứa một lượng nhỏ protein sữa, do đó có thể gây phản ứng dị ứng.

QUÁ LIỀU

Quá liều formoterol sẽ dẫn đến các tác động điển hình của chất chủ vận beta-2: run rẩy, nhức đầu, hồi hộp. Các triệu chứng ghi nhận từ những trường hợp riêng lẻ như nhanh nhịp tim, tăng đường huyết, hạ kali huyết, đoạn QTc kéo dài, loạn nhịp tim, buồn nôn và nôn. Có thể chỉ định dùng các điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Liều 90 mcg dùng trong 3 giờ ở bệnh nhân tắc nghẽn phế quản cấp cũng không gây quan ngại về mặt an toàn.

Quá liều cấp budesonide, ngay cả khi dùng các liều quá mức, không là một vấn đề lâm sàng. Khi dùng lâu dài các liều quá mức, có thể xảy ra các tác động glucocorticosteroid toàn thân như là cường năng vỏ thượng thận và ức chế tủy thượng thận.

Nếu trị liệu bằng Symbicort phải ngưng do quá liều thành phần formoterol trong thuốc, phải xem xét đến trị liệu bằng corticosteroid đường hít thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược trị liệu: thuốc cường giao cảm và các thuốc khác dùng trong bệnh tắc nghẽn đường hô hấp.

Mã ATC: R03AK07.

Cơ chế tác động và tác động dược lực học

Symbicort chứa formoterol và budesonide, các chất này có những phương thức tác động khác nhau và cho thấy có tác động cộng hợp làm giảm các đợt kịch phát hen (suyễn).

Các đặc tính chuyên biệt của budesonide và formoterol cho thấy sản phẩm kết hợp 2 hoạt chất này có thể dùng như liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen hoặc như liệu pháp điều trị duy trì.

Budesonide

Budesonide là một glucocorticosteroid mà khi dùng đường hít sẽ cho tác động kháng viêm phụ thuộc liều tại đường hô hấp, làm giảm các triệu chứng và ít xảy ra các đợt kịch phát hen suyễn. Budesonide đường hít có ít tác dụng ngoại ý nặng so với khi dùng corticosteroid toàn thân. Cơ chế chính xác đối với tác động kháng viêm này của glucocorticosteroid vẫn chưa được biết.

Formoterol

Formoterol là chất chủ vận beta-2 chọn lọc mà khi dùng đường hít sẽ gây giãn cơ trơn phế quản nhanh và kéo dài ở bệnh nhân tắc nghẽn đường hô hấp có thể hồi phục. Tác động giãn phế quản phụ thuộc vào liều với thời gian khởi phát trong vòng 1-3 phút. Thời gian tác động kéo dài tối thiểu 12 giờ sau khi dùng liều đơn.

Symbicort Turbuhaler

Hen suyễn

Hiệu quả lâm sàng của liệu pháp điều trị duy trì bằng Symbicort

Các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn cho thấy việc bổ sung formoterol vào budesonide giúp cải thiện các triệu chứng hen suyễn và chức năng phổi, và làm giảm các đợt kịch phát hen suyễn. Trong hai nghiên cứu 12 tuần, tác động trên chức năng phổi của Symbicort tương đương với tác động của các kết hợp dùng chung 2 đơn sản phẩm budesonide và formoterol và có hiệu quả hơn tác động của budesonide dùng riêng lẻ. Tất cả các nhánh điều trị đều sử dụng một thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn khi cần thiết. Không có dấu hiệu về sự suy giảm tác động điều trị hen khi dùng kéo dài.

Trong một nghiên cứu trên trẻ em trong 12 tuần, 85 trẻ em độ tuổi 6-11 đã được điều trị với liều duy trì Symbicort (2 liều hít 80/4,5 mcg/liều, 2 lần/ngày) và một chất chủ vận beta-2 tác dụng ngắn khi cần thiết. Kết quả cho thấy chức năng phổi đã được cải thiện và bệnh nhân dung nạp tốt với trị liệu so với khi dùng liều budesonide Turbuhaler tương ứng.

Hiệu quả lâm sàng của liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort

Tổng số 12.076 bệnh nhân hen đã tham gia trong 5 thử nghiệm mù đôi đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Symbicort (4.447 người được chọn ngẫu nhiên vào liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort) trong 6 hoặc 12 tháng. Được chọn vào thử nghiệm là những bệnh nhân vẫn còn triệu chứng hen mặc dù đã dùng glucocorticosteroid đường hít.

Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort cho thấy thuốc làm giảm các đợt hen kịch phát nặng có ý nghĩa thống kê và quan trọng về lâm sàng cho tất cả các so sánh ở cả 5 nghiên cứu. Một nghiên cứu so sánh Symbicort điều trị duy trì + dùng thêm khi cần (Symbicort SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) với Symbicort dùng liều duy trì cao + terbutaline để giảm triệu chứng khi cần thiết (nghiên cứu 735) và một nghiên cứu so sánh Symbicort điều trị duy trì + dùng thêm khi cần (Symbicort SMART) với Symbicort ở liều duy trì tương đương + formoterol hoặc terbutaline để giảm triệu chứng (nghiên cứu 734) (Bảng 1). Trong nghiên cứu 735, chức năng phổi, việc kiểm soát triệu chứng và dùng thuốc cắt cơn tương đương nhau ở tất cả các nhóm điều trị. Trong thử nghiệm 734, triệu chứng và số lần dùng thuốc cắt cơn đều giảm và chức năng phổi được cải thiện ở nhóm Symbicort SMART so với hai nhóm điều trị. Kết quả kết hợp 5 nghiên cứu trên bệnh nhân dùng Symbicort để duy trì và giảm triệu chứng hen (SMART) cho thấy về mặt trung bình, thời gian không cần dùng thuốc giảm triệu chứng chiếm tỷ lệ 57% thời gian điều trị. Không có dấu hiệu lờn thuốc theo thời gian.

<https://vnras.com/drug/>

Bảng 1 Tổng quan về cơn kịch phát hen trong các nghiên cứu lâm sàng

Số hiệu Nghiên cứu	Nhóm điều trị	N	Đợt kịch phát hen nặng ^a	
			Số đợt	Số đợt/bệnh nhân - năm
Nghiên cứu số 735	Symbicort 160/4,5 mcg, 2 hít/ngày + khi cần thiết	1103	125	0,23 ^b
	Symbicort 320/9 mcg, 2 hít/ngày + terbutaline 0,4 mg khi cần thiết	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 mcg, 2 hít/ngày + terbutaline 0,4 mg khi cần thiết	1119	208	0,38
Nghiên cứu số 734	Symbicort 160/4,5 mcg, 2 hít/ngày + khi cần thiết	1107	194	0,19 ^b
	Symbicort 160/4,5 mcg, 2 hít/ngày + formoterol 4,5 mcg khi cần thiết	1137	296	0,29
	Symbicort 160/4,5 mcg, 2 hít/ngày + terbutaline 0,4 mg khi cần thiết	1138	377	0,37

^a Đợt hen cấp nặng phải nhập viện hoặc điều trị tại khoa phòng cấp cứu hoặc phải điều trị bằng steroid uống

^b Giảm tần suất đợt kịch phát hen có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$) ở cả hai so sánh

Trong 2 nghiên cứu khác với bệnh nhân cần khám bác sỹ do có triệu chứng hen cấp, Symbicort làm giảm nhanh và có hiệu quả đối với tình trạng chít hẹp phế quản tương tự như salbutamol và formoterol.

COPD

Tác động của Symbicort trên chức năng phổi và tỉ lệ các cơn kịch phát (được xác định bằng số đợt dùng steroid đường uống và/hoặc số đợt dùng kháng sinh và/hoặc số lần nhập viện) ở các bệnh nhân COPD nặng đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu 12 tháng. Khi chọn vào nghiên cứu, số trung vị của thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu (median FEV₁) là 36% so với giá trị bình thường dự đoán. Số đợt kịch phát trung bình mỗi năm (được định nghĩa như trên) giảm đáng kể ở nhóm dùng Symbicort so với nhóm chỉ dùng formoterol hoặc nhóm dùng giả dược (tỉ lệ trung bình 1,4 so với 1,8-1,9 ở nhóm dùng giả dược/formoterol). Số ngày trung bình dùng corticosteroid đường uống cho mỗi bệnh nhân trong suốt 12 tháng giảm nhẹ ở nhóm dùng Symbicort (7-8 ngày/bệnh nhân/năm so với 11-12 ngày ở nhóm dùng giả dược và 9-12 ngày ở nhóm dùng formoterol). Symbicort không vượt trội hơn so với nhóm chỉ điều trị bằng formoterol về các thay đổi trong các thông số chức năng phổi như FEV₁.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Symbicort Turbuhaler và các đơn sản phẩm tương ứng đã được chứng tỏ là tương đương về mặt sinh học đối với nồng độ và thời gian tiếp xúc toàn thân của budesonide và formoterol. Mặc dù vậy, tình trạng ức chế cortisol tăng nhẹ sau khi dùng Symbicort so với đơn trị liệu đã được ghi nhận. Sự khác biệt được xem là không ảnh hưởng đến tính an toàn trên lâm sàng.

Không có bằng chứng về tương tác dược động học giữa budesonide và formoterol.

Các tham số dược động học của các chất tương ứng là tương tự nhau sau khi dùng budesonide và formoterol riêng lẻ hoặc dùng Symbicort Turbuhaler. Đối với budesonide, AUC tăng nhẹ, tốc độ hấp thu nhanh hơn và nồng độ tối đa trong huyết tương cao hơn sau khi dùng phối hợp. Đối với formoterol, nồng độ tối đa trong huyết tương là tương tự sau khi dùng phối hợp. Budesonide hít được hấp thu nhanh chóng và nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút sau khi hít. Các nghiên cứu cho thấy lượng budesonide định vị trung bình trong phổi qua Turbuhaler thay đổi từ 32 đến 44% liều phóng thích. Độ khả dụng sinh học toàn thân khoảng 49% liều phóng thích.

Formoterol hít được hấp thu nhanh chóng và nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 10 phút sau khi hít. Trong các nghiên cứu, lượng formoterol định vị trung bình trong phổi khi hít qua Turbuhaler thay đổi từ 28 đến 49% liều phóng thích. Độ khả dụng sinh học toàn thân khoảng 61% liều phóng thích.

Phân bố và chuyển hóa

Độ gắn kết protein huyết tương khoảng 50% đối với formoterol và 90% đối với budesonide. Thể tích phân bố khoảng 4 L/kg đối với formoterol và 3 L/kg đối với budesonide. Formoterol bị bất hoạt qua các phản ứng liên hợp (các chất chuyển hóa khử O-metyl và khử formyl có hoạt tính được hình thành, nhưng chúng được tìm thấy chủ yếu ở dạng liên hợp không hoạt tính). Budesonide qua một sự chuyển dạng sinh học mạnh (khoảng 90%) khi lần đầu tiên qua gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính glucocorticosteroid thấp. Hoạt tính glucocorticosteroid của các chất chuyển hóa chính (6β-hydroxy-budesonide và 16α-hydroxy-prednisolone) thì ít hơn 1% so với hoạt tính đó của budesonide. Không có thông tin về bất cứ sự tương tác về chuyển hóa hoặc phản ứng dịch chuyển nào giữa formoterol và budesonide.

Thải trừ

Phần lớn liều formoterol được chuyển hóa qua gan sau đó bài tiết ra thận. Sau khi hít, 8-13% liều phóng thích của formoterol được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa vào nước tiểu. Formoterol có độ thanh thải toàn thân cao (khoảng 1,4 L/phút) và thời gian bán thải pha cuối trung bình là 17 giờ.

Budesonide được thải trừ qua sự chuyển hóa chủ yếu bằng sự xúc tác bởi CYP3A4. Các chất chuyển hóa của budesonide được tiết ra nước tiểu ở dạng tự do hoặc dạng kết hợp. Chỉ có một lượng không đáng kể budesonide không đổi được tìm thấy trong nước tiểu. Budesonide có độ thanh thải toàn thân cao (khoảng 1,2 L/phút) và thời gian bán thải sau khi tiêm tĩnh mạch trung bình là 4 giờ.

Dược động học của budesonide hoặc formoterol ở bệnh nhân suy thận vẫn chưa biết. Nồng độ và thời gian tiếp xúc của budesonide và formoterol có thể tăng ở bệnh nhân có bệnh gan.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính được quan sát trong các nghiên cứu trên súc vật đối với budesonide và formoterol, được dùng phối hợp hay riêng lẻ, là các tác động do sự gia tăng tác động dược lý.

Các nghiên cứu về sinh sản trên súc vật cho thấy các corticosteroid như budesonide gây dị dạng (khe hở vòm miệng, biến dạng khung xương). Tuy nhiên, các kết quả thực nghiệm trên các súc vật này có vẻ không liên quan đến người ở các liều khuyến cáo. Các nghiên cứu về sự sinh sản trên súc vật đối với formoterol cho thấy có sự giảm tương đối khả năng thụ tinh ở chuột đực khi dùng liều toàn thân cao, mất sự làm tổ cũng như giảm khả năng sống còn sau khi sinh non và giảm trọng lượng chuột lúc sinh ở liều toàn thân cao hơn nhiều so với liều dùng trong lâm sàng. Tuy nhiên, các kết quả thực nghiệm trên các súc vật này hình như không liên quan với người.

TÁ DƯỢC

Lactose monohydrate (chứa protein sữa).

TÍNH KHÔNG TƯƠNG HỢP

Chưa xác định.

HẠN DÙNG

2 năm kể từ ngày sản xuất.

THẬN TRỌNG KHI BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì đậy kín.

ĐÓNG GÓI

Ống hít thuốc bột, hộp 1 ống hít 60 liều hoặc 120 liều.

Ngày hiệu đính toa thuốc: tháng 8-2009.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

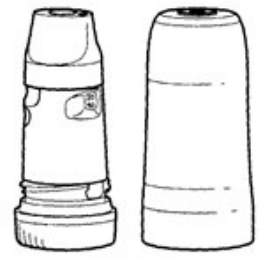
KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN DÙNG.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Xin đọc kỹ toàn bộ hướng dẫn này trước khi bắt đầu sử dụng dược phẩm này.

Turbuhaler là một ống hít đa liều, phóng thích một lượng thuốc bột rất nhỏ (hình 1). Khi bệnh nhân hít vào, thuốc bột từ ống Turbuhaler sẽ được phóng thích vào phổi. Vì thế, quan trọng là bệnh nhân phải **hít mạnh và sâu** qua đầu ngậm.



Hình 1

Chuẩn bị trước khi sử dụng một ống hít mới

Bạn cần chuẩn bị ống hít trước khi dùng lần đầu tiên.

1. Vặn và tháo nắp bảo vệ. Bạn sẽ nghe tiếng lách tách khi vặn nắp ống hít.
2. Giữ ống hít thẳng đứng với phần đế ống hít màu đỏ nằm ở dưới (hình 2). Không được cầm đầu ngậm khi vặn đế ống hít. **Vặn đế ống hít hết mức về một phía và sau đó vặn ngược trở lại hết mức.** Hướng vặn không quan trọng. Trong quy trình này, bạn sẽ nghe một tiếng cách. Lặp lại quy trình này 2 lần.



Hình 2

Ống hít bây giờ đã sẵn sàng để dùng, và **bạn không nên thực hiện lại quy trình nêu trên.** Để lấy 1 liều, hãy tiếp tục làm theo các hướng dẫn dưới đây.

Sử dụng ống hít Symbicort Turbuhaler

Để sử dụng 1 liều, hãy theo các hướng dẫn dưới đây.

1. Vặn và tháo nắp bảo vệ. Bạn sẽ nghe tiếng lách tách khi vặn nắp ống hít.
2. **Giữ ống hít thẳng đứng** với phần đế ống hít màu đỏ nằm ở dưới (hình 2). Không được cầm đầu ngậm khi vặn đế ống hít. Để nạp một liều thuốc hít, hãy **vặn đế ống hít hết mức về một phía và sau đó vặn ngược trở lại hết mức.** Hướng vặn không quan trọng. Trong quy trình này, bạn sẽ nghe một tiếng cách.
3. **Thở ra.** Không được thở ra vào đầu ngậm.
4. Đặt đầu ngậm của ống hít giữa hai hàm răng, ngậm kín môi và **hít vào bằng miệng thật mạnh và sâu** (hình 3). Không được nhai hoặc cắn mạnh đầu ngậm.
5. **Trước khi thở ra, lấy ống hít ra khỏi miệng.**
6. Nếu cần dùng thêm liều, lặp lại từ bước 2 đến bước 5.
7. **Đậy nắp lại** bằng cách vặn thật chặt.
8. Súc miệng bằng nước sau liều sáng và tối. Không được nuốt.



Hình 3

LƯU Ý!

Không nên cố gắng gỡ bỏ đầu ngậm vì nó đã được gắn cố định vào ống hít. Có thể xoay đầu ngậm, nhưng không được vặn xoắn nó một cách không cần thiết.

Lượng thuốc trong mỗi liều rất nhỏ, có thể bạn sẽ không cảm giác có vị thuốc sau khi hít. Tuy nhiên bạn vẫn có thể tin tưởng rằng đã nhận được liều thuốc nếu theo đúng hướng dẫn.

Nếu bạn nhầm lẫn thực hiện nhiều lần bước nạp thuốc thay vì chỉ một lần trước khi lấy liều thuốc, bạn vẫn chỉ nhận được một liều. Tuy nhiên, cửa sổ chỉ thị liều sẽ ghi lại tất cả liều nạp đã thực hiện.

Âm thanh nghe được khi lắc ống hít không phải là do thuốc mà là do chất hút ẩm.

Làm thế nào để biết được khi nào cần thay một ống hít mới?

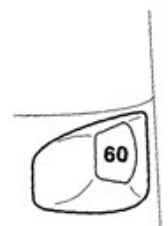
Cửa sổ chỉ thị liều (hình 4) cho biết có bao nhiêu liều còn lại trong ống hít và bắt đầu bằng số 60 hoặc 120 tùy theo dạng đóng gói khi ống hít chưa sử dụng.

Chỉ thị liều này được biểu thị theo từng mức 10 liều. Vì vậy, nó không cho biết từng liều nạp riêng biệt.

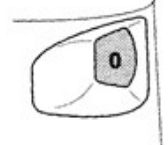
Bạn được bảo đảm rằng Turbuhaler phóng thích liều ngay cả khi không nhận thấy chỉ thị liều dịch chuyển.

Khi còn lại 10 liều cuối cùng, chỉ thị liều sẽ có nền đỏ. Khi số 0 tiến đến giữa cửa sổ chỉ thị liều (hình 5), thì lúc đó nên bỏ ống hít.

Chú ý là ngay cả khi chỉ thị liều ghi ở số 0, đế ống hít vẫn còn có thể vặn được. Tuy nhiên, mức chỉ thị liều ngưng di chuyển và số 0 được giữ nguyên trong cửa sổ.



Hình 4



Hình 5

Vệ sinh

Vệ sinh phần ngoài của đầu ngậm thường xuyên (mỗi tuần) với khăn khô. **Không được dùng nước để rửa đầu ngậm.**

Khi vứt bỏ ống Turbuhaler

Phải chắc rằng luôn vứt bỏ ống Turbuhaler đã sử dụng một cách có trách nhiệm hoặc theo cách đã được khuyến cáo vì lúc đó một lượng thuốc vẫn còn lại bên trong. Nếu cần, có thể tham khảo ý kiến dược sỹ.

Symbicort and Turbuhaler are trademarks of the AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2009

NHÀ SẢN XUẤT

AstraZeneca AB,

SE-151 85 Sodertalje, Thụy Điển.

Tel: 46 8 55 326 000 Fax: 46 8 55 329 001

RITA.000-017-677.6.0