



**SERETIDE EVOHALER DC 25/50 MCG**

**SERETIDE EVOHALER DC 25/125 MCG**

**SERETIDE EVOHALER DC 25/250 MCG**

Salmeterol/fluticasone propionate

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC**

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**

**TRÌNH BÀY**

**Thành phần dược chất:**

Mỗi liều xịt *SERETIDE EVOHALER DC* cung cấp: Salmeterol xinafoate (dạng micronised) tương đương 25 microgam (mcg) salmeterol và 50, 125 hoặc 250 mcg fluticasone propionate (dạng micronised).

**Thành phần tá dược:**

Norflurane (HFA 134a).

**Dạng bào chế:** Thuốc phun mù định liều hệ hỗn dịch.

**Quy cách đóng gói:** Mỗi bình xịt có gắn bộ đếm cung cấp 120 liều xịt.

**CHỈ ĐỊNH**

**Hen (Bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí có hồi phục)**

*SERETIDE* được chỉ định trong điều trị thường xuyên bệnh hen (bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí có hồi phục), bao gồm hen phế quản ở người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên. Bao gồm:

- Bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng corticosteroid xịt và thuốc chủ vận beta2 tác dụng ngắn dạng xịt “khi cần”.
- Bệnh nhân vẫn có triệu chứng khi đang điều trị bằng corticosteroid dạng xịt.
- Bệnh nhân đang được kiểm soát hiệu quả bằng cả thuốc chủ vận beta2 tác dụng kéo dài và corticosteroid xịt.

## **Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)**

*SERETIDE* được chỉ định để điều trị duy trì tắc nghẽn đường dẫn khí và giảm cơn kịch phát ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

## **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

*SERETIDE* EVOHALER DC chỉ dùng để hít qua đường miệng.

Cần cho bệnh nhân biết rằng phải dùng *SERETIDE* EVOHALER DC thường xuyên để đạt được lợi ích tối ưu, ngay cả khi không có triệu chứng.

Bệnh nhân cần được bác sĩ khám lại đều đặn để hàm lượng *SERETIDE* mà bệnh nhân đang dùng luôn là tối ưu và chỉ thay đổi theo lời khuyên của bác sĩ.

## **Hen (Bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí có hồi phục)**

Nên điều chỉnh đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì được việc kiểm soát triệu chứng có hiệu quả. Khi việc kiểm soát triệu chứng được duy trì ở liều *SERETIDE* hai lần mỗi ngày, việc điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả có thể là *SERETIDE* 1 lần mỗi ngày.

Nên cho bệnh nhân dùng dạng *SERETIDE* có hàm lượng fluticasone propionate phù hợp với mức độ nặng của bệnh.

Nếu bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với trị liệu corticosteroid hít đơn thuần, thì việc điều trị thay thế bằng *SERETIDE* với liều corticosteroid tương đương về mặt điều trị có thể mang lại sự cải thiện trong kiểm soát hen. Ở những bệnh nhân mà việc dùng corticosteroid hít đơn thuần đã có thể kiểm soát hen, điều trị thay thế bằng *SERETIDE* có thể giảm liều corticosteroid mà vẫn duy trì được kiểm soát hen. Tham khảo phần “Dược lực học” để biết những thông tin chi tiết hơn.

## **Liều đề nghị**

*Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên:*

Hai nhát xịt loại 25 mcg salmeterol và 50 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Hoặc

Hai nhát xịt loại 25 mcg salmeterol và 125 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Hoặc

Hai nhát xịt loại 25 mcg salmeterol và 250 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Liều tối đa khuyến cáo cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 500/50, 2 lần/ngày.

*Trẻ từ 4 tuổi trở lên:*

Hai nhát xịt loại 25 mcg salmeterol và 50 mcg fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Liều tối đa cho phép của fluticasone propionate trong *Seretide* Evohaler DC cho trẻ em là 100 mcg, 2 lần/ngày.

Không có số liệu về sử dụng *SERETIDE* ở trẻ em dưới 4 tuổi.

### **Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)**

Liều khuyên dùng cho người lớn là hai nhát xịt 25/125 mcg đến 25/250 mcg salmeterol/fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày. Tại liều dùng 50/500 mcg hai lần mỗi ngày, *SERETIDE* đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*).

### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

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

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định *SERETIDE* cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Điều trị ban đầu tình trạng hen hoặc đợt cấp của hen phế quản, COPD khi cần điều trị tích cực.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

#### **Tình trạng bệnh xấu đi và đợt cấp**

*SERETIDE* Evohaler DC không nên được bắt đầu ở những bệnh nhân đang trong giai đoạn tình trạng bệnh xấu đi nhanh chóng hoặc những đợt cấp của hen hoặc COPD có nguy cơ đe dọa tính mạng. *SERETIDE* Evohaler DC chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân trong đợt cấp của hen hoặc COPD. Bắt đầu sử dụng *SERETIDE* Evohaler DC trong những trường hợp này là không phù hợp.

*SERETIDE* Evohaler DC không phải là thuốc cắt cơn dùng để giảm triệu chứng cấp tính, mà trong trường hợp này cần dùng một thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và ngắn (ví dụ salbutamol). Nên khuyên bệnh nhân phải luôn có sẵn thuốc cắt cơn bên mình.

Việc tăng sử dụng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn để giảm triệu chứng cho thấy việc kiểm soát bệnh đang xấu đi và bệnh nhân nên được khám lại.

Khi bắt đầu điều trị với *SERETIDE* Evohaler DC, những bệnh nhân đang dùng dạng uống hoặc hít các thuốc chủ vận thụ thể beta<sub>2</sub> tác dụng ngắn với liều thường xuyên (ví dụ: 4 lần một ngày) nên được hướng dẫn dừng việc sử dụng thường xuyên các loại thuốc này.

#### **Sử dụng quá nhiều *SERETIDE* Evohaler DC và sử dụng đồng thời cùng các thuốc chủ vận thụ thể beta<sub>2</sub> tác dụng kéo dài khác**

*SERETIDE* Evohaler DC không nên được sử dụng nhiều lần hơn mức độ khuyến cáo, ở liều cao hơn liều khuyến cáo hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc khác có chứa

LABA, vì có thể dẫn tới quá liều. Các tác động có ý nghĩa lâm sàng trên tim mạch và các trường hợp tử vong đã được báo cáo liên quan tới sử dụng quá liều các thuốc có tác dụng kích thích giao cảm dạng hít. Bệnh nhân đang sử dụng *SERETIDE* Evohaler DC không nên sử dụng thuốc khác chứa LABA (ví dụ: salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) vì bất cứ lý do nào.

### **Tác dụng tại chỗ của các corticosteroid dạng hít**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sự phát triển nhiễm trùng tại chỗ ở miệng và họng do *Candida albicans* đã xảy ra ở những bệnh nhân đã điều trị bằng *SERETIDE* Evohaler DC. Khi có nhiễm trùng như vậy, cần được điều trị bằng liệu pháp chống nấm toàn thân (đường uống) hoặc tại chỗ thích hợp trong khi điều trị với *SERETIDE* Evohaler DC vẫn được tiếp tục, nhưng đôi khi điều trị với *SERETIDE* Evohaler DC có thể bị ngưng lại. Tư vấn cho bệnh nhân súc miệng với nước và nhổ ra sau khi hít có thể giúp giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* ở hầu họng.

### **Viêm phổi**

Đã có sự gia tăng báo cáo viêm phổi trong các nghiên cứu trên bệnh nhân COPD dùng *SERETIDE* (xem *Tác dụng không mong muốn*). Các bác sỹ nên cảnh giác với khả năng xảy ra viêm phổi ở các bệnh nhân COPD vì các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi và đợt kịch phát của COPD thường trùng lặp nhau.

### **Chuyển đổi từ liệu pháp điều trị corticosteroid toàn thân sang *SERETIDE***

Vì khả năng suy giảm đáp ứng tuyến thượng thận có thể xảy ra, các bệnh nhân chuyển từ điều trị với steroid đường uống sang fluticasone propionate dạng hít nên được điều trị một cách cẩn trọng và theo dõi thường xuyên chức năng vỏ thượng thận.

Sau khi bắt đầu sử dụng fluticasone propionate dạng hít, steroid đường toàn thân cần được giảm liều dần dần và ngưng và khuyến khích bệnh nhân nên mang theo tấm thẻ cảnh báo về steroid chỉ rõ bệnh nhân có thể cần điều trị bổ sung steroid trong những lúc bị stress.

### **Ức chế tuyến thượng thận và tình trạng Cushing do thuốc**

Fluticasone propionate, một thành phần của *SERETIDE* Evohaler DC, sẽ giúp kiểm soát các triệu chứng hen tốt hơn trong khi ít ức chế chức năng trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận hơn prednisone đường uống ở mức liều có hiệu quả điều trị tương đương. Vì fluticasone propionate được hấp thu vào vòng tuần hoàn và có thể gây ra tác dụng toàn thân ở liều cao hơn, lợi thế của *SERETIDE* Evohaler DC trong việc giảm thiểu rối loạn chức năng trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận chỉ có thể đạt được khi liều sử dụng không vượt quá liều khuyến cáo và mỗi bệnh nhân được hiệu chỉnh liều đến mức liều thấp nhất có tác dụng. Mỗi liên hệ giữa nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương và tác dụng ức chế sản xuất cortisol đã được quan sát thấy sau 4 tuần điều trị với fluticasone propionate đường hít khí dung. Vì mỗi cá nhân có mức nhạy cảm với tác dụng của thuốc lên quá trình sản xuất cortisol khác nhau, bác sỹ nên xem xét thông tin này khi kê đơn *SERETIDE* Evohaler DC.

Vì có khả năng các corticosteroid dạng hít được hấp thu đáng kể vào vòng tuần hoàn ở những bệnh nhân nhạy cảm, các bệnh nhân điều trị với *SERETIDE* Evohaler DC nên được theo dõi cẩn thận bất cứ tác dụng toàn thân nào của corticosteroid. Những bệnh nhân này cần được quan tâm đặc biệt sau khi phẫu thuật hoặc trong suốt thời kỳ bị stress vì đáp ứng thượng thận có thể không đầy đủ.

Các tác dụng toàn thân của corticosteroid như Cushing do thuốc và ức chế tuyến thượng thận (bao gồm cả suy thượng thận cấp) có thể xuất hiện ở một số ít những bệnh nhân nhạy cảm với các tác dụng này. Nếu có các tác dụng như vậy xảy ra, *SERETIDE* Evohaler DC nên được giảm liều từ từ, phù hợp với quy trình được chấp nhận về giảm liều các corticosteroid đường toàn thân, và các biện pháp điều trị khác để kiểm soát các triệu chứng hen nên được cân nhắc.

### **Tương tác với các thuốc ức chế mạnh Cytochrome P450 3A4**

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc khi sử dụng cùng với ketoconazole toàn thân, đã quan sát thấy sự tăng phơi nhiễm với *SERETIDE*. Điều này có thể dẫn tới sự kéo dài khoảng QTc. Cần thận trọng khi phối hợp các thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 (ví dụ như ketoconazole) với *SERETIDE*. (xem *Tương tác và Dược động học*).

### **Co thắt phế quản nghịch lý và các triệu chứng đường hô hấp trên**

Cũng như các thuốc hít khác, co thắt phế quản nghịch lý có thể xảy ra với triệu chứng khò khè tăng lên ngay lập tức sau khi dùng thuốc. Trong trường hợp này, bệnh nhân nên được điều trị ngay lập tức với một thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng nhanh và ngắn. Nên ngừng sử dụng *SERETIDE* Evohaler DC ngay lập tức, bệnh nhân cần được đánh giá và điều trị thay thế nếu cần thiết. (xem *Tác dụng không mong muốn*). Triệu chứng đường hô hấp trên của co thắt, kích thích, hoặc phù nề thanh quản, chẳng hạn như thở khò khè và nghẹt thở, đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng *SERETIDE* Evohaler DC.

### **Các phản ứng quá mẫn tức thì**

Các phản ứng quá mẫn tức thì (ví dụ, nổi mề đay, phù mạch, phát ban, co thắt phế quản, hạ huyết áp), bao gồm cả phản ứng phản vệ, có thể xảy ra sau khi sử dụng *SERETIDE* Evohaler DC.

### **Tác dụng trên tim mạch và hệ thần kinh trung ương**

Kích thích beta-adrenergic quá mức có thể gây co giật, đau thắt ngực, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, nhịp tim nhanh với tần số lên đến 200 nhịp/phút, loạn nhịp tim, bồn chồn, đau đầu, run, đánh trống ngực, buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi, khó chịu và mất ngủ (xem *Quá liều*). Do đó, *SERETIDE* Evohaler DC, giống như tất cả các sản phẩm có chứa các amin cường giao cảm khác, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân rối loạn tim mạch, đặc biệt là suy động mạch vành, loạn nhịp tim, và tăng huyết áp.

Salmeterol, một thành phần của *SERETIDE* Evohaler DC, có thể gây ra tác động có ý nghĩa lâm sàng đáng kể trên một số bệnh nhân tim mạch được biểu thị bởi nhịp tim,

huyết áp, và/hoặc các triệu chứng khác. Mặc dù các tác dụng như vậy là không phổ biến sau khi sử dụng salmeterol ở liều khuyến cáo, nếu chúng xảy ra, có thể cần phải ngừng sử dụng thuốc.

### **Giảm mật độ khoáng xương (Bone Mineral Density – BMD)**

Giảm mật độ khoáng xương (BMD) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng thời gian dài thuốc có chứa corticosteroid dạng hít. Những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao giảm mật độ khoáng xương, ví dụ như bất động lâu ngày, tiền sử gia đình bị bệnh loãng xương, tình trạng mãn kinh, sử dụng thuốc lá, tuổi cao, dinh dưỡng kém, hoặc sử dụng thường xuyên các loại thuốc có thể làm giảm khối lượng xương (ví dụ, thuốc chống co giật, corticosteroid đường uống) cần được theo dõi và điều trị phù hợp. Vì các bệnh nhân COPD thường có nhiều yếu tố nguy cơ giảm BMD, việc đánh giá BMD được khuyến cáo trước khi bắt đầu sử dụng *SERETIDE* và định kỳ sau đó. Nếu giảm đáng kể BMD được quan sát thấy và *SERETIDE* Evohaler DC vẫn được coi là thuốc quan trọng để điều trị COPD của bệnh nhân, sử dụng thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa loãng xương nên được cân nhắc kỹ.

### **Tác dụng lên sự tăng trưởng**

Corticosteroid dạng hít qua đường miệng có thể gây giảm tốc độ tăng trưởng khi dùng cho trẻ em. Cần giám sát sự tăng trưởng của bệnh nhi sử dụng *SERETIDE* Evohaler DC thường xuyên (ví dụ, thông qua thước đo chiều cao). Để giảm thiểu các tác dụng toàn thân của corticosteroid dạng hít qua đường miệng, bao gồm cả *SERETIDE* Evohaler DC, cần hiệu chỉnh liều dùng của mỗi bệnh nhân tới liều thấp nhất có hiệu quả kiểm soát triệu chứng (xem *Liều lượng và cách dùng, Sử dụng trên nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

### **Bệnh tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể**

Bệnh tăng nhãn áp (Glaucoma), tăng áp lực nội nhãn (increased intraocular pressure), và đục thủy tinh thể đã được báo cáo ở những bệnh nhân hen và COPD sau khi dùng kéo dài corticosteroid dạng hít, bao gồm fluticasone propionate, một thành phần của *SERETIDE* Evohaler DC. Do đó, cần giám sát chặt chẽ những bệnh nhân có sự thay đổi thị lực hoặc có tiền sử tăng áp lực nội nhãn, bệnh tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể, và **bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch** (central serous chorioretinopathy - CSCR).

### **Các cảnh báo và thận trọng khác**

Kiểm soát hen trở nên xấu đi đột ngột và tiến triển có khả năng đe dọa tính mạng và bệnh nhân cần được bác sĩ khám lại. Nên cân nhắc tăng liều corticosteroid. Bệnh nhân cũng nên được khám lại khi liều *SERETIDE* đang dùng không đủ kiểm soát hen.

Bệnh nhân hen không nên ngừng sử dụng *SERETIDE* một cách đột ngột do có thể dẫn đến cơn kịch phát, nên giảm liều từ từ dưới sự giám sát của bác sĩ. Đối với bệnh nhân COPD, việc ngừng điều trị có thể gây mất kiểm soát triệu chứng và nên được bác sĩ theo dõi.

Nên dùng *SERETIDE* thận trọng ở bệnh nhân bị nhiễm độc giáp.

Giảm kali huyết thanh thoáng qua có thể xảy ra với tất cả các thuốc kích thích giao cảm tại liều cao hơn liều điều trị. Vì vậy, nên sử dụng thận trọng *SERETIDE* trên những bệnh nhân dễ có khả năng hạ kali huyết thanh.

Có rất ít báo cáo về hiện tượng tăng mức đường huyết (xem phần *Tác dụng không mong muốn*) và cần thận trọng khi kê đơn cho những bệnh nhân có tiền sử bị đái tháo đường.

Đã có báo cáo về tác dụng dược lý không mong muốn khi điều trị bằng chất chủ vận beta<sub>2</sub>, như run, cảm giác hồi hộp đánh trống ngực và đau đầu, nhưng có xu hướng thoáng qua và giảm khi điều trị thường xuyên (xem *Tác dụng không mong muốn*).

## TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ

### TƯƠNG TÁC

Nên tránh sử dụng cả thuốc ức chế beta chọn lọc và không chọn lọc trừ khi có lý do bắt buộc.

Trong những điều kiện bình thường, do chuyển hóa bước đầu khá nhiều và thanh thải toàn thân cao qua trung gian cytochrome P450 3A4 tại ruột và gan nên nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương đạt được thấp sau liều hít. Do đó ít gặp các tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng qua trung gian fluticasone propionate.

Một nghiên cứu về tương tác thuốc ở những người khỏe mạnh cho thấy rằng ritonavir (chất ức chế mạnh cytochrome P450 3A4) có thể gây tăng cao nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương, kết quả là gây giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Trong thời gian sử dụng thuốc sau khi thuốc được lưu hành, đã có báo cáo về tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng ở những bệnh nhân dùng fluticasone propionate hít qua đường mũi hoặc miệng và ritonavir dẫn đến tác dụng toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế thượng thận. Do đó nên tránh dùng đồng thời fluticasone propionate và ritonavir trừ khi lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid.

Các nghiên cứu cho thấy rằng các chất ức chế Cytochrome P450 3A4 khác làm tăng không đáng kể (erythromycin) và tăng nhẹ (ketoconazole) nồng độ fluticasone propionate toàn thân mà không làm giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng kết hợp các chất ức chế mạnh cytochrome P450 3A4 (như ketoconazole) do khả năng tăng nồng độ fluticasone propionate toàn thân.

Việc dùng đồng thời ketoconazole và *SEREVENT* (salmeterol) làm tăng đáng kể nồng độ salmeterol trong huyết tương (C<sub>max</sub> tăng 1,4 lần và AUC tăng 15 lần) và điều này có thể gây kéo dài khoảng QTc (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng* và phần *Dược động học*).

Seretide Evohaler DC nên được sử dụng hết sức thận trọng ở các bệnh nhân đang điều trị bằng IMAOs hoặc các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, hoặc mới ngừng sử dụng

trong vòng 2 tuần các thuốc trên, vì tác động của salmeterol, một thành phần của Seretide Evohaler DC, lên hệ mạch máu có thể tăng mạnh bởi các tác nhân này.

Thay đổi ECG và/hoặc giảm kali huyết do sử dụng các thuốc lợi tiểu thải kali (như lợi tiểu quai hoặc thiazide) có thể trở nên xấu hơn do các thuốc chủ vận beta, như salmeterol, một thành phần của Seretide Evohaler DC, đặc biệt khi sử dụng vượt quá liều khuyến cáo của chủ vận beta. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của các tác động này chưa được biết, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời Seretide Evohaler DC với thuốc lợi tiểu thải kali.

## **TƯƠNG KÝ**

Chưa có báo cáo.

## **THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ**

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy fluticasone propionate hoặc salmeterol xinafoate không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở giống đực và giống cái.

Dữ liệu ở phụ nữ có thai còn hạn chế. Chỉ nên cân nhắc dùng *SERETIDE* cho phụ nữ có thai nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra cho thai.

Các kết quả từ nghiên cứu dịch tễ học hồi cứu đã không phát hiện ra tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng (MCMs) sau phơi nhiễm với fluticasone propionate khi so sánh với các corticosteroid dạng hít khác, trong suốt 3 tháng đầu của thai kỳ (*xem Dược lực học*).

Nghiên cứu độc tính đối với khả năng sinh sản ở động vật, với đơn trị liệu hay trị liệu kết hợp, đều cho thấy ảnh hưởng đối với phôi thai có thể xảy ra ở mức độ phơi nhiễm toàn thân rất cao với glucocorticosteroid và chất chủ vận thụ thể giao cảm beta<sub>2</sub> mạnh. Kinh nghiệm lâm sàng rộng rãi với các thuốc thuộc nhóm này không có bằng chứng nào cho thấy các tác dụng đó có ý nghĩa ở liều điều trị.

Nồng độ salmeterol và fluticasone propionate trong huyết tương sau khi hít liều điều trị rất thấp và do vậy nồng độ trong sữa người có khả năng cũng thấp tương ứng. Điều này được chứng minh trong những nghiên cứu trên động vật đang cho con bú, trong đó xác định được nồng độ thuốc trong sữa là thấp. Không có số liệu trong sữa người.

Chỉ nên cân nhắc sử dụng thuốc trong khi cho con bú nếu lợi ích mang lại cho người mẹ vượt trội bất kỳ nguy cơ nào có thể có cho đứa trẻ.

## **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu riêng biệt nào về ảnh hưởng của *SERETIDE* lên hoạt động lái xe và vận hành máy móc, ngoài ra đặc điểm dược lý của cả hai hoạt chất cũng không cho thấy có tác động nào lên các hoạt động trên. Tuy nhiên, những người lái xe và vận hành máy móc cần lưu ý các tác dụng không mong muốn thường gặp của thuốc bao gồm đau đầu, chuột rút, đau khớp, gãy xương do chấn thương, đau cơ. Ngoài ra, thuốc cũng có thể có các tác dụng không mong muốn như run, lo lắng, rối loạn giấc



ngủ, khó thở, phù mắt và miệng - hầu họng, co thắt phế quản, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, rung nhĩ và cơn đau thắt ngực.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Các tác dụng không mong muốn liên quan tới các thành phần riêng rẽ, salmeterol xinafoate và fluticasone propionate, được liệt kê dưới đây. Không có thêm tác dụng không mong muốn được cho là do thuốc phối hợp khi so với hồ sơ tác dụng không mong muốn của các thành phần riêng rẽ.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: **rất phổ biến** ( $\geq 1/10$ ), **phổ biến** ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), **không phổ biến** ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), **hiếm** ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ) và **rất hiếm** ( $< 1/10000$ ). Phần lớn tần suất được xác định từ dữ liệu gộp thử nghiệm lâm sàng từ 23 nghiên cứu hen và 7 nghiên cứu COPD. Không phải tất cả các biến cố đều được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Với những biến cố này, tần suất được tính dựa trên dữ liệu tự phát.

#### **Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng**

##### ***Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng***

Phổ biến: Nhiễm nấm *Candida* miệng và họng, viêm phổi (ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - COPD), viêm phế quản.

Hiếm: Nhiễm nấm *Candida* thực quản.

##### ***Rối loạn hệ miễn dịch***

Phản ứng quá mẫn:

Không phổ biến: Phản ứng quá mẫn trên da, khó thở.

Hiếm: Phản ứng phản vệ, co thắt phế quản, phù mạch (chủ yếu phù mắt và miệng - hầu họng).

##### ***Rối loạn nội tiết***

Hiếm: Hội chứng Cushing, kiểu hình Cushing, suy thượng thận, làm chậm sự tăng trưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên, giảm mật độ khoáng xương.

##### ***Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng***

Phổ biến: Giảm kali huyết.

Không phổ biến: Tăng đường huyết.

##### ***Rối loạn tâm thần***

Không phổ biến: Lo lắng, rối loạn giấc ngủ.

Hiếm: Thay đổi hành vi, bao gồm tăng hoạt động và kích thích (chủ yếu ở trẻ em)

Chưa được biết đến: Trầm cảm, kích động (chủ yếu ở trẻ em).

##### ***Rối loạn hệ thần kinh***

Rất phổ biến: Đau đầu (*xem Cảnh báo và Thận trọng*).

Không phổ biến: Run (*xem Cảnh báo và Thận trọng*).

**Rối loạn mắt:**

Không phổ biến: Đục thủy tinh thể.

Hiếm: Tăng nhãn áp

**Rối loạn tim**

Không phổ biến: Đánh trống ngực (*xem Cảnh báo và Thận trọng*), nhịp tim nhanh, rung nhĩ, cơn đau thắt ngực.

Hiếm: Loạn nhịp tim bao gồm nhịp  nhanh trên thất và ngoại tâm thu.

**Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất**

Rất phổ biến: Viêm mũi họng.

Phổ biến: Khàn giọng/khó phát âm, kích ứng họng, viêm xoang.

Hiếm: Co thắt phế quản nghịch lý.

**Rối loạn da và mô dưới da**

Không phổ biến: Vết thâm tím.

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Phổ biến: Chuột rút, đau khớp, gãy xương do chấn thương, đau cơ.

**Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc**

**Tim mạch**

Loạn nhịp (bao gồm rung nhĩ, ngoại tâm thu, nhịp nhanh trên thất), tăng huyết áp, nhịp nhanh thất.

**Tai, mũi và họng**

Mất tiếng, đau tai, phù mắt và miệng-hầu họng, đau nhức mũi xoang, viêm mũi, đau họng, viêm amidan.

**Nội tiết và chuyển hóa**

Hội chứng Cushing, kiểu hình Cushing, giảm tốc độ tăng trưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên, loãng xương.

**Mắt**

Đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp.

**Dạ dày – ruột**

Chứng khó tiêu, khô miệng.

**Gan mật và tụy**

Bất thường xét nghiệm chức năng gan.

### **Hệ miễn dịch**

Phản ứng quá mẫn tức thời và chậm, bao gồm mẫn ngứa và rất hiếm phù mạch, co thắt phế quản.

### **Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng**

Nấm *Candida* thực quản.

### **Cơ xương**

Đau lưng, viêm cơ.

### **Hệ thần kinh**

Dị cảm, bồn chồn.

### **Không phân loại hệ cơ quan**

Sốt, tái nhợt.

### **Tâm thần**

Lo âu, kích động, trầm cảm. Thay đổi hành vi, bao gồm tăng hoạt động và kích thích, đã được báo cáo rất hiếm gặp và chủ yếu ở trẻ em.

### **Hô hấp**

Hen, đợt kịch phát hen, đau thắt ngực, ho, khó thở, co thắt phế quản tức thì, cúm, co thắt phế quản nghịch lý, viêm khí quản, khò khè, viêm phổi, các báo cáo về triệu chứng đường hô hấp trên của co thắt thanh quản, ngứa họng, hoặc thở khò khè hay nghẹt thở.

### **Da**

Viêm da tiếp xúc, vết bầm, mẫn xuất huyết, viêm da nhạy cảm ánh sáng, ngứa.

### **Tiết niệu sinh dục**

Đau bụng kinh, chu kỳ kinh nguyệt không đều, các bệnh viêm vùng chậu, nấm *Candida* âm đạo, viêm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## **QUÁ LIỀU**

### **Dấu hiệu và triệu chứng**

Thông tin hiện có về quá liều *SERETIDE*, salmeterol và/hoặc fluticasone propionate được trình bày dưới đây:

Dấu hiệu và triệu chứng quá liều salmeterol là dấu hiệu điển hình của kích thích quá mức beta<sub>2</sub> adrenergic, bao gồm run, đau đầu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu và hạ kali huyết. Khi hít quá liều fluticasone propionate cấp tính có thể dẫn đến ức chế

tạm thời trục hạ đôi-tuyến yên-thượng thận. Thường không cần xử lý khẩn cấp do chức năng tuyến thượng thận trở về bình thường trong vài ngày.

Nếu hít *SERETIDE* với liều cao hơn liều cho phép trong thời gian dài có thể gây ức chế đáng kể vỏ tuyến thượng thận. Hiếm có báo cáo về cơn suy thượng thận cấp, chủ yếu xuất hiện ở trẻ dùng liều cao hơn liều cho phép trong thời gian dài (vài tháng hoặc vài năm); những biểu hiện quan sát thấy bao gồm hạ glucose máu đi kèm với giảm ý thức và/hoặc co giật. Các tình huống có thể gây khởi phát cơn thượng thận cấp bao gồm chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn hoặc bất kỳ sự giảm nhanh liều hít của fluticasone propionate.

Nên khuyên bệnh nhân không nên dùng *SERETIDE* với liều cao hơn liều cho phép. Việc kiểm tra thường xuyên liều điều trị và giảm liều xuống đến liều thấp nhất cho phép mà vẫn duy trì kiểm soát bệnh một cách hiệu quả là rất quan trọng. (xem *Liều lượng và cách dùng*).

### **Điều trị**

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều salmeterol và fluticasone propionate. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân nên được điều trị hỗ trợ với sự theo dõi thích hợp nếu cần.

### **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

#### **DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý trị liệu:* Adrenergic phối hợp với corticosteroid hoặc các thuốc khác, không bao gồm thuốc kháng cholinergic.

*Mã ATC:* R03AK06

#### **Hen**

#### **Nghiên cứu thử nghiệm hen đa trung tâm Salmeterol (SMART)**

Nghiên cứu thử nghiệm hen đa trung tâm Salmeterol (SMART) là một nghiên cứu 28 tuần tại Mỹ đánh giá sự an toàn của salmeterol so với giả dược được thêm vào liệu trình điều trị thông thường ở người lớn và thanh thiếu niên. Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tiêu chí nghiên cứu chính, là tổng hợp các ca tử vong liên quan đến bệnh hô hấp và các ca bị đe dọa tính mạng liên quan đến bệnh hô hấp, nghiên cứu chỉ ra rằng có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê các ca tử vong liên quan đến hen ở những bệnh nhân sử dụng salmeterol (13 ca tử vong trong 13176 bệnh nhân được điều trị với salmeterol so với 3 ca tử vong trong 13179 bệnh nhân được điều trị với giả dược). Nghiên cứu không được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của các corticosteroid dạng hít được sử dụng đồng thời.

#### **Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng salmeterol-FP so với dùng FP đơn độc ở bệnh nhân hen**

Hai nghiên cứu đa trung tâm 26 tuần đã được tiến hành nhằm so sánh tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng salmeterol-FP so với dùng FP đơn độc, một nghiên cứu trên người lớn và thanh thiếu niên (thử nghiệm AUSTRI) và nghiên cứu còn lại được

tiến hành trên các bệnh nhân trẻ em từ 4 đến 11 tuổi (thử nghiệm VESTRI). Với cả hai nghiên cứu, đối tượng tham gia là các bệnh nhân hen với tình trạng hen từ trung bình đến nặng kéo dài với tiền sử nhập viện do hen hoặc có đợt kịch phát hen xảy ra trong vòng một năm trước đó. Mục tiêu chính về an toàn của mỗi nghiên cứu là xác định liệu việc thêm LABA vào liệu pháp ICS (salmeterol-FP) sẽ không thua kém hơn so với điều trị ICS đơn độc về các biến cố nghiêm trọng liên quan đến hen (nhập viện do hen, đặt nội khí quản và tử vong). Mục tiêu chính về hiệu quả của các nghiên cứu là nhằm đánh giá ICS/LABA (salmeterol-FP) liệu có vượt trội hơn so với liệu pháp ICS đơn độc (FP) trong các đợt hen kịch phát nặng (được xác định bởi tình trạng hen xấu đi đòi hỏi sử dụng corticosteroid toàn thân trong ít nhất 3 ngày hoặc bệnh nhân nhập viện hoặc nhập cấp cứu do hen và đòi hỏi dùng corticosteroid đường toàn thân).

Tổng cộng 11679 và 6208 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và đưa vào điều trị trong các thử nghiệm AUSTRI và VESTRI tương ứng. Đối với tiêu chí an toàn chính, kết quả không thua kém hơn đã thu được từ cả hai thử nghiệm (xem Bảng phía dưới).

Các biến cố nghiêm trọng liên quan đến hen trong thử nghiệm 26 tuần AUSTRI và VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP đơn độc (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP đơn độc (n = 3101)
Tiêu chí hỗn hợp (Nhập viện liên quan đến hen, đặt nội khí quản, tử vong)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Tỷ số nguy cơ (Hazard ratio) (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Tử vong	0	0	0	0
Nhập viện liên quan đến hen	34	33	27	21
Đặt nội khí quản	0	2	0	0

<sup>a</sup> Nếu giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% ước tính của nguy cơ tương đối nhỏ hơn 2,0 thì kết luận là không thua kém hơn.

<sup>b</sup> Nếu giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% ước tính của nguy cơ tương đối nhỏ hơn 2,675 thì kết luận là không thua kém hơn.

Với tiêu chí chính về hiệu quả, giảm nguy cơ tới cơn hen kịch phát đầu tiên của nhóm salmeterol-FP so với nhóm FP đã được quan sát thấy ở cả hai nghiên cứu, tuy nhiên chỉ nghiên cứu AUSTRI có ý nghĩa thống kê.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP đơn độc (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP đơn độc (n = 3101)
Số lượng bệnh nhân với cơn hen kịch phát	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Tỷ số nguy cơ (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

### Nghiên cứu 12 tháng

Một nghiên cứu lớn trong 12 tháng (Đạt kiểm soát hen tối ưu, GOAL) ở 3416 bệnh nhân hen so sánh tính hiệu quả và tính an toàn của *SERETIDE* với đơn trị liệu dùng corticosteroid dạng hít trong việc đạt được những mức độ kiểm soát hen được xác định trước đó. Điều trị tăng từng bước mỗi 12 tuần cho đến khi đạt được 'Kiểm soát triệt để'<sup>##</sup> hoặc dùng đến liều thuốc nghiên cứu cao nhất. Cần duy trì kiểm soát ít nhất 7 trong số 8 tuần điều trị sau cùng. Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng:

- 71% bệnh nhân điều trị bằng *SERETIDE* đạt được 'Kiểm soát hen tốt'<sup>#</sup> so với 59% bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng đơn trị liệu corticosteroid dạng hít.
- 41% bệnh nhân điều trị bằng *SERETIDE* đạt được 'Kiểm soát hen triệt để'<sup>##</sup> so với 28% bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng đơn trị liệu corticosteroid dạng hít.

Đã quan sát thấy các hiệu quả này ở *SERETIDE* sớm hơn so với corticosteroid dạng hít đơn trị liệu và tại liều corticosteroid dạng hít thấp hơn.

Nghiên cứu GOAL cũng chỉ ra rằng :

- Tỷ lệ cơn kịch phát khi dùng *SERETIDE* là thấp hơn 29% so với điều trị bằng đơn trị liệu corticosteroid dạng hít.
- Việc đạt được 'Kiểm soát hen tốt' và 'Kiểm soát hen triệt để' giúp cải thiện chất lượng cuộc sống. 61% bệnh nhân đã báo cáo rất ít hoặc không bị suy giảm chất lượng cuộc sống, được đánh giá bằng các câu hỏi về chất lượng cuộc sống chuyên biệt cho bệnh hen, sau khi điều trị bằng *SERETIDE* so với 8% tại thời điểm ban đầu.

<sup>#</sup>Kiểm soát hen tốt: ≤ 2 ngày có điểm triệu chứng lớn hơn 1 (điểm triệu chứng 1 được định nghĩa là 'các triệu chứng cho một thời gian ngắn trong ngày'), dùng SABA trong ≤ 2 ngày và ≤ 4 lần/tuần, lưu lượng thở ra đỉnh vào buổi sáng lớn hơn hoặc bằng 80% mức dự đoán kèm theo không thức giấc vào ban đêm, không có cơn kịch phát và không có tác dụng phụ phải thay đổi trị liệu.

<sup>##</sup>Kiểm soát hen triệt để: không còn triệu chứng, không phải sử dụng SABA, lưu lượng thở ra đỉnh vào buổi sáng lớn hơn hoặc bằng 80% mức dự đoán, không thức giấc vào ban đêm, không có cơn kịch phát và không có tác dụng phụ phải thay đổi trị liệu.

Hai nghiên cứu thêm nữa đã cho thấy sự cải thiện chức năng phổi, tỷ lệ phần trăm các ngày không có triệu chứng và giảm sử dụng thuốc cấp cứu, tại liều corticosteroid hít

của *SERETIDE* thấp hơn 60% so với điều trị bằng đơn trị liệu corticosteroid dạng hít, trong khi việc kiểm soát nền viêm đường hô hấp vẫn được duy trì, với việc đánh giá bằng sinh thiết phế quản và rửa phế quản phế nang.

Các nghiên cứu bổ sung đã chỉ ra rằng điều trị bằng *SERETIDE* cải thiện đáng kể các triệu chứng hen, chức năng phổi và giảm sử dụng thuốc cấp cứu so với điều trị bằng các thuốc riêng lẻ và giả dược. Kết quả từ nghiên cứu GOAL chỉ ra rằng các cải thiện quan sát được ở nhóm dùng *SERETIDE*, với các tiêu chí này, được duy trì ít nhất 12 tháng.

### **COPD**

*Các bệnh nhân bị COPD có triệu chứng mà khả năng hồi phục với thuốc chủ vận beta<sub>2</sub> tác dụng ngắn không bị hạn chế ở 10%:*

Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trong 6 tháng đã chỉ ra rằng việc sử dụng thường xuyên cả *SERETIDE* 50/250 và 50/500 mcg giúp cải thiện nhanh và đáng kể chức năng phổi, giảm đáng kể sự khó thở và việc dùng thuốc giảm triệu chứng. Cũng có sự cải thiện đáng kể tình trạng sức khỏe.

*Các bệnh nhân COPD có triệu chứng được chứng minh là có dưới 10% khả năng hồi phục với thuốc chủ vận beta<sub>2</sub> tác dụng ngắn:*

Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trong 6 tháng và 12 tháng đã chỉ ra rằng việc sử dụng thường xuyên *SERETIDE* 50/500 mcg giúp cải thiện nhanh và đáng kể chức năng phổi, giảm đáng kể sự khó thở và việc dùng thuốc giảm triệu chứng. Trong một giai đoạn 12 tháng, nguy cơ cơn kịch phát COPD và nhu cầu điều trị bổ sung bằng corticosteroid đường uống đã giảm đáng kể. Cũng có sự cải thiện đáng kể tình trạng sức khỏe.

*SERETIDE* 50/500 mcg đạt hiệu quả trong cải thiện chức năng phổi, tình trạng sức khỏe và giảm nguy cơ các cơn kịch phát COPD ở cả những người đang và đã từng hút thuốc.

### **Nghiên cứu TORCH (Hướng tới cuộc cách mạng trong chăm sóc sức khỏe của bệnh nhân COPD)**

TORCH là một nghiên cứu kéo dài 3 năm đánh giá hiệu quả của *SERETIDE* Accuhaler 50/500 mcg 2 lần/ngày, salmeterol Accuhaler 50 mcg 2 lần/ngày, FP Accuhaler 500 mcg 2 lần/ngày hoặc giả dược trên tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân COPD. Bệnh nhân COPD mức độ trung bình đến nặng có FEV<sub>1</sub> < 60% mức dự đoán bình thường ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (trước khi dùng thuốc giãn phế quản) được chọn ngẫu nhiên, vào điều trị mù đôi. Trong quá trình nghiên cứu, bệnh nhân được phép dùng các liệu pháp điều trị COPD thông thường ngoại trừ corticosteroid dạng hít, thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài và corticosteroid toàn thân kéo dài. Tình trạng sống còn của bệnh nhân tại thời điểm 3 năm được xác định với tất cả bệnh nhân kể cả bệnh nhân đã ngưng dùng thuốc nghiên cứu trước thời hạn. Tiêu chí chính là giảm tử vong do mọi nguyên nhân ở thời điểm 3 năm sử dụng *SERETIDE* so với giả dược.

	Giả dược N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N =1534	SERETIDE 50/500 N= 1533
Tử vong do mọi nguyên nhân tại thời điểm 3 năm				
Số ca tử vong (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Tỉ số nguy cơ so với Giả dược (CIs)	Không áp dụng	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
Giá trị p		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Tỉ số nguy cơ <i>SERETIDE</i> 50/500 so với các thành phần (CIs)	Không áp dụng	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	Không áp dụng
Giá trị p		0,481	0,007	

<sup>1</sup> Giá trị P được điều chỉnh trong 2 phân tích giữa kỳ về so sánh hiệu quả chính với một phân tích log-rank phân tầng theo tình trạng hút thuốc

*SERETIDE* giảm nguy cơ tử vong tại bất kì thời điểm nào trong 3 năm xuống 17,5% so với nhóm giả dược (tỷ lệ nguy cơ 0,825 (95% CI 0,68; 1,00; p=0,052; tất cả được điều chỉnh cho các phân tích giữa kỳ). Nguy cơ tử vong tại bất kì thời điểm nào trong 3 năm giảm 12% ở nhóm dùng salmeterol so với nhóm giả dược (p=0,180) và tăng 6% ở nhóm dùng FP so với nhóm giả dược (p=0,525).

Một phân tích hỗ trợ dùng mô hình hồi quy Cox (Cox's Proportional Hazards) đưa ra tỷ lệ nguy cơ là 0,811 (95% CI 0,670; 0,982; p=0,031) cho nhóm dùng *SERETIDE* so với nhóm giả dược, thể hiện mức độ giảm 19% nguy cơ tử vong tại bất kì thời điểm nào trong 3 năm. Mô hình được hiệu chỉnh dựa trên các yếu tố quan trọng (tình trạng hút thuốc, tuổi, giới, khu vực, FEV<sub>1</sub> tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu và chỉ số khối lượng cơ thể (BMI)). Không có bằng chứng cho thấy hiệu quả điều trị khác nhau do các yếu tố này.

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân tử vong trong 3 năm do các nguyên nhân liên quan đến COPD là 6,0% ở nhóm giả dược, 6,1% ở nhóm dùng salmeterol, 6,9% ở nhóm dùng FP và 4,7% ở nhóm dùng *SERETIDE*.

Nhóm dùng *SERETIDE* có tỷ lệ cơn kịch phát trung bình đến nặng giảm 25% so với nhóm giả dược (95% CI: 19%-31%; p<0,001). Nhóm dùng *SERETIDE* có tỷ lệ cơn kịch phát giảm 12% so với nhóm dùng salmeterol (95% CI: 5%-19%, p=0,002) và giảm 9% so với nhóm dùng FP (95% CI: 1%-16%, p=0,024). Nhóm dùng salmeterol và nhóm FP giảm tỷ lệ cơn kịch phát đáng kể so với nhóm giả dược, lần lượt là 15% (95% CI: 7%-22%; p<0,001) và 18% (95% CI: 11%-24%; p<0,001).

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, được đánh giá theo Bộ câu hỏi về hô hấp của St George (SGRQ), cho thấy có sự cải thiện của tất cả các nhóm điều trị thuốc so với nhóm giả dược. Sự cải thiện trung bình trong 3 năm của nhóm dùng *SERETIDE* so với nhóm giả dược là -3,1 điểm (95% CI: -4,1 đến -2,1; p<0,001), so với nhóm dùng salmeterol là -2,2 điểm (p<0,001) và so với nhóm dùng FP là -1,2 điểm (p=0,017).



Trong 3 năm điều trị, giá trị FEV<sub>1</sub> ở những đối tượng điều trị bằng *SERETIDE* cao hơn so với nhóm giả dược (khác biệt trung bình trong 3 năm là 92 mL, 95% CI: 75-108 mL; p<0,001). *SERETIDE* có hiệu quả hơn salmeterol hoặc FP trong việc cải thiện FEV<sub>1</sub> (khác biệt trung bình 50 mL, p<0,001 đối với salmeterol và 44 mL, p<0,001 đối với FP).

Trong 3 năm xác suất bệnh viêm phổi được báo cáo như là tác dụng phụ ước tính là 12,3% ở nhóm giả dược; 13,3% ở nhóm dùng salmeterol; 18,3% ở nhóm dùng FP và 19,6% ở nhóm dùng *SERETIDE* (tỷ lệ nguy cơ của *SERETIDE* so với giả dược: 1,64; 95% CI: 1,33-2,01; p<0,001). Không tăng về số lượng tử vong do viêm phổi; số tử vong trong điều trị được quy chủ yếu là do nguyên nhân viêm phổi lần lượt là 7 ở nhóm giả dược, 9 ở nhóm dùng salmeterol, 13 ở nhóm dùng FP và 8 ở nhóm dùng *SERETIDE*. Không có khác biệt đáng kể về xác suất bị gãy xương (5,1% ở nhóm giả dược; 5,1% ở nhóm dùng salmeterol; 5,4% ở nhóm dùng FP và 6,3% ở nhóm dùng *SERETIDE*; tỷ lệ nguy cơ của *SERETIDE* so với giả dược: 1,22; 95% CI: 0,87-1,72; p=0,248). Tỷ lệ gặp các biến cố bất lợi về rối loạn thị giác, rối loạn xương và rối loạn trục HPA thì thấp và không có sự khác nhau giữa các nhóm. Không có bằng chứng về tăng các biến cố bất lợi trên tim giữa các nhóm dùng salmeterol.

#### **Các thuốc điều trị hen chứa fluticasone propionate sử dụng cho phụ nữ có thai**

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu quan sát dịch tễ, sử dụng hồ sơ y tế điện tử ở Anh được tiến hành để đánh giá nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng sau khi phơi nhiễm với FP dạng hít đơn độc và *SERETIDE* so với ICS không phải là FP trong 3 tháng đầu thai kỳ. Không có so sánh với giả dược trong nghiên cứu này.

Trong một đoàn hệ 5362 phụ nữ mắc bệnh hen, phơi nhiễm với ICS trong 3 tháng đầu thai kỳ, phát hiện 131 trường hợp dị tật bẩm sinh nghiêm trọng; 1612 (30%) trường hợp đã phơi nhiễm với FP hoặc *SERETIDE* trong đó 42 trường hợp dị tật bẩm sinh nghiêm trọng được phát hiện. Tỷ số Odds (Odds ratio) hiệu chỉnh của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng trong 1 năm giữa trường hợp phơi nhiễm với FP và phơi nhiễm với ICS không phải FP là 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) ở những phụ nữ mắc hen mức độ trung bình, và là 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) ở những phụ nữ mắc hen mức độ đáng kể đến nặng. Không có sự khác biệt về nguy cơ bị dị tật bẩm sinh nghiêm trọng giữa trường hợp phơi nhiễm với FP đơn độc so với trường hợp phơi nhiễm với *SERETIDE* trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Nguy cơ tuyệt đối của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng trong các mức độ hen khác nhau dao động trong khoảng từ 2,0 đến 2,9 trên 100 phụ nữ có thai phơi nhiễm với FP, tương đương với kết quả của một nghiên cứu trên 15.840 phụ nữ có thai không phơi nhiễm với thuốc điều trị hen trong Dữ liệu Nghiên cứu Thực hành Tổng quát (General Practice Research Database) (2,8 dị tật bẩm sinh nghiêm trọng trên 100 phụ nữ có thai).

#### **Cơ chế tác dụng**

*SERETIDE* chứa salmeterol và fluticasone propionate có các cơ chế tác dụng khác nhau. Salmeterol bảo vệ khỏi các triệu chứng, fluticasone propionate cải thiện chức năng phổi và phòng ngừa cơn kịch phát của bệnh. Bệnh nhân đang điều trị đồng thời

bằng chất chủ vận beta và corticosteroid hít có thể có một phác đồ thuận tiện hơn với *SERETIDE*. Cơ chế tác dụng của hai chất được nói đến dưới đây:

### **Salmeterol:**

Salmeterol là chất chủ vận thụ thể giao cảm beta<sub>2</sub> có tác dụng chọn lọc và kéo dài (12 giờ) có chuỗi bên dài gắn kết với mặt ngoài (exo-site) của thụ thể.

Đặc điểm dược lý của salmeterol mang đến sự bảo vệ hiệu quả hơn đối với cơn co thắt phế quản do histamin và tạo ra tác dụng giãn phế quản lâu dài hơn, kéo dài ít nhất là 12 giờ, so với chất chủ vận beta<sub>2</sub> tác dụng ngắn theo quy ước ở liều đề nghị.

Thử nghiệm *in vitro* cho thấy salmeterol là một chất ức chế mạnh và kéo dài sự giải phóng các chất trung gian từ dưỡng bào trong phổi người như histamin, leukotrien và prostaglandin D<sub>2</sub>.

Ở người salmeterol ức chế đáp ứng giai đoạn sớm và muộn đối với các dị nguyên hít phải; sự ức chế giai đoạn muộn này kéo dài hơn 30 giờ sau khi dùng một liều đơn khi tác dụng giãn phế quản không còn rõ nữa. Một liều đơn salmeterol làm giảm bớt sự tăng đáp ứng của phế quản. Những đặc tính này chỉ ra rằng salmeterol còn có thêm tác động không phải là giãn phế quản nhưng ý nghĩa lâm sàng đầy đủ của nó còn chưa rõ ràng. Cơ chế này khác với tác dụng kháng viêm của corticosteroid.

### **Fluticasone propionate:**

Tại liều khuyến cáo, fluticasone propionate dạng hít có hoạt tính kháng viêm glucocorticoid mạnh tại phổi, làm giảm triệu chứng và cơn kịch phát của bệnh hen, mà không có tác dụng bất lợi nào được nhận thấy như khi dùng corticosteroid toàn thân.

Thông thường khả năng tiết hormon hàng ngày của vỏ thượng thận vẫn duy trì trong khoảng bình thường suốt quá trình điều trị dài hạn với fluticasone propionate hít, ngay cả ở liều đề nghị cao nhất ở trẻ em và người lớn. Sau khi chuyển từ những steroid hít khác, khả năng tiết hormon hàng ngày dần dần cải thiện mặc dù có sử dụng ngắt quãng steroid uống trong quá khứ và hiện tại, điều này cho thấy chức năng tuyến thượng thận trở về bình thường khi điều trị bằng fluticasone propionate dạng hít. Dự trữ tuyến thượng thận cũng duy trì ở mức bình thường suốt quá trình điều trị dài hạn, được đo bằng đáp ứng tăng bình thường trong thử nghiệm kích thích. Tuy nhiên, bất cứ sự suy giảm dự trữ tuyến thượng thận nào còn lại từ điều trị trước đó có thể vẫn còn dai dẳng trong một thời gian đáng kể và luôn cần ghi nhớ điểm này (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Không có bằng chứng nào ở động vật cũng như con người nói lên việc sử dụng salmeterol cùng với fluticasone propionate dạng hít làm ảnh hưởng đến dược động học của mỗi thành phần. Do đó có thể xem xét dược động học của từng thành phần một cách riêng rẽ.

Trong một nghiên cứu bất chéo có đối chứng với giả dược, để đánh giá tương tác giữa các thuốc trên 15 đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời *salmeterol* (50 mcg 2

lần hít mỗi ngày) và chất ức chế CYP3A4 là ketoconazole (400 mg một lần uống/ngày) trong 7 ngày - kết quả là làm tăng đáng kể nồng độ salmeterol huyết tương ( $C_{max}$  tăng 1,4 lần; AUC tăng 15 lần). Không tăng tích lũy salmeterol khi dùng liều lặp lại. Có 3 đối tượng rút khỏi việc sử dụng đồng thời salmeterol và ketoconazole do kéo dài khoảng QTc hoặc đánh trống ngực với nhịp xoang nhanh. Trong 12 đối tượng còn lại, sử dụng đồng thời salmeterol và ketoconazole không gây ra tác động có ý nghĩa lâm sàng trên nhịp tim, nồng độ kali máu hoặc khoảng QTc. (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng* và phần *Tương tác*).

#### **Salmeterol:**

Salmeterol tác dụng tại chỗ ở phổi vì vậy nồng độ huyết tương không biểu thị tác dụng điều trị. Thêm vào đó số liệu về dược động học của salmeterol cũng hạn chế vì những khó khăn kỹ thuật trong việc xác định thuốc trong huyết tương do nồng độ huyết tương ở liều điều trị dạng hít rất thấp (khoảng 200 picogram/ml hoặc thấp hơn). Khi sử dụng đều đặn salmeterol xinafoate, có thể phát hiện thấy hydroxynaphthoic acid trong hệ tuần hoàn, đạt tới các nồng độ ở trạng thái ổn định khoảng 100 nanogram/ml. Các nồng độ này thấp hơn 1000 lần so với những nồng độ ở trạng thái ổn định trong các nghiên cứu độc tính. Không thấy bất cứ tác dụng có hại nào khi dùng đều đặn trong thời gian dài (hơn 12 tháng) ở bệnh nhân bị tắc nghẽn đường hô hấp.

Một nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh salmeterol được chuyển hóa khá nhiều thành  $\alpha$ -hydroxysalmeterol (quá trình oxy hóa aliphatic) bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Một nghiên cứu dùng liều lặp lại salmeterol và erythromycin trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh là không có các thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trên tác dụng dược lực học ở liều erythromycin 500 mg, 3 lần mỗi ngày. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tương tác salmeterol-ketoconazole có sự tăng đáng kể nồng độ salmeterol huyết tương. (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng* và phần *Tương tác*).

#### **Fluticasone propionate:**

Sinh khả dụng tuyệt đối của fluticasone propionate đối với mỗi dụng cụ hít hiện có được ước tính từ các so sánh những dữ liệu dược động học dạng hít và dạng tiêm tĩnh mạch. Ở người lớn khỏe mạnh, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính cho fluticasone propionate Accuhaler/Diskus (7,8%), fluticasone propionate Diskhaler (9,0%), fluticasone propionate Evohaler (10,9%), salmeterol-fluticasone propionate Evohaler (5,3%) và salmeterol-fluticasone propionate Accuhaler/Diskus (5,5%). Ở bệnh nhân hen hoặc COPD đã quan sát thấy nồng độ toàn thân của fluticasone propionate dạng hít thấp hơn. Hấp thu toàn thân xảy ra chủ yếu qua phổi lúc đầu nhanh sau đó kéo dài. Liều hít còn lại sẽ được nuốt nhưng chỉ góp phần nhỏ vào hấp thu toàn thân vì khả năng hòa tan trong nước kém và chuyển hóa trước khi được hấp thu dẫn đến khả dụng theo đường uống dưới 1%. Khi tăng liều hít thì hấp thu toàn thân cũng tăng tuyến tính. Fluticasone propionate có hệ số thanh thải trong huyết tương cao (1150 ml/phút), thể tích phân bố lớn tại giai đoạn ổn định (khoảng 300 L) và nửa đời thải trừ ở giai đoạn cuối khoảng 8 giờ. Sự gắn với protein huyết tương tương đối cao (91%). Fluticasone propionate thải trừ rất nhanh ra khỏi hệ tuần hoàn, chủ yếu được chuyển

hóa thành chất chuyển hóa acid carboxylic không còn hoạt tính, bởi cytochrome P450 enzyme CYP3A4.

Thanh thải ở thận của fluticasone propionate là không đáng kể (dưới 0,2%) và ít hơn 5% dưới dạng chất chuyển hóa. Nên thận trọng khi dùng phối hợp những chất ức chế CYP3A4 đã biết vì có nguy cơ tăng nồng độ toàn thân của fluticasone propionate.

## **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Salmeterol xinafoate và fluticasone propionate được đánh giá rộng rãi trong các thử nghiệm độc tính trên động vật. Độc tính đáng kể chỉ xuất hiện ở liều vượt quá liều dùng khuyến cáo ở người và những độc tính này được dự đoán là do hoạt động của chất chủ vận beta<sub>2</sub>-adrenoreceptor và glucocorticosteroid. Cả salmeterol xinafoate và fluticasone propionate đều không cho thấy có bất cứ nguy cơ độc tính ghen nào.

Trong nhiều nghiên cứu kéo dài, salmeterol xinafoate gây các khối u lành tính ở cơ trơn trong các dây chằng tử cung che phủ buồng trứng (mesovarium) ở chuột cống và tử cung ở chuột nhắt.

Các khối u có nguồn gốc được lý học thường dễ hình thành ở loại gặm nhấm chuột cống. Salmeterol được xem là không gây nguy hại về ung thư đáng kể nào ở người.

Sử dụng đồng thời salmeterol và fluticasone propionate ở liều cao cho thấy một vài tương tác trên tim mạch. Ở chuột cống, viêm cơ tim tâm nhĩ nhẹ và viêm động mạch vành khu trú là những tác dụng thoáng qua và có thể trở lại bình thường khi dùng liều khuyến cáo. Ở chó, nhịp tim tăng sau khi dùng đồng thời cao hơn so với khi dùng salmeterol riêng lẻ. Không quan sát thấy có tác dụng phụ nghiêm trọng nào trên lâm sàng trong các nghiên cứu ở người.

Dùng đồng thời thuốc không làm thay đổi những độc tính liên quan đến loài trên động vật.

Không thấy có ảnh hưởng độc tính khi thử nghiệm trên phạm vi rộng các loài động vật phơi nhiễm hàng ngày trong khoảng thời gian 2 năm chất đẩy không chứa CFC, HFA134a ở nồng độ dạng hơi, rất cao, vượt xa nồng độ sử dụng cho bệnh nhân.

## **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất

## **THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN**

Đóng nắp đậy ống ngậm dứt khoát và đẩy vào đúng vị trí.

*SERETIDE EVOHALER DC* nên được bảo quản **dưới 30°C.**

Tránh đông lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp.

Giống như phần lớn các thuốc hít đựng trong bình điều áp khác, hiệu quả điều trị của thuốc có thể bị giảm khi bình bị lạnh.

Không nên đâm thủng, phá vỡ hoặc đốt cháy bình ngay cả khi bình rỗng.

## TÍNH CHẤT VÀ THÀNH PHẦN CỦA BAO BÌ ĐÓNG GÓI

*SERETIDE EVOHALER DC* là một hỗn dịch của salmeterol và fluticasone propionate trong chất đẩy không có CFC HFA 134a. Hỗn dịch này được đựng trong bình hợp kim nhôm có gắn van định liều. Bình này được lắp vào trong bình xịt bằng nhựa gắn với ống phun và được đậy bằng nắp chống bụi. *SERETIDE EVOHALER DC* có 3 hàm lượng và được đóng trong một loại bình, mỗi bình cung cấp 120 liều xịt.

Bình xịt có gắn bộ đếm cho biết số nhát thuốc xịt còn lại. Có thể nhìn thấy con số này qua cửa sổ ở mặt sau của bộ khởi phát bằng nhựa.

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/XỬ LÝ

### Kiểm tra bình xịt của bạn

Trước khi sử dụng lần đầu tiên, tháo nắp đậy ống ngậm bằng cách bóp nhẹ các mặt của nắp, lắc kỹ bình xịt, giữ bình xịt giữa ngón tay cái và các ngón tay khác với ngón tay cái ở đáy bình, bên dưới ống ngậm và xịt vào không khí đến khi bộ đếm chỉ số 120 để chắc chắn rằng bình xịt hoạt động. Nên lắc bình xịt ngay trước khi xịt thuốc. Nếu không sử dụng bình xịt trong 1 tuần hoặc lâu hơn, tháo nắp đậy ống ngậm, lắc kỹ bình xịt và xịt một nhát vào không khí. Mỗi lần khởi động bình xịt, con số trên bộ đếm sẽ giảm 1.

Trong một số trường hợp, làm rơi bình xịt có thể làm bộ đếm hoạt động.

### Sử dụng bình xịt của bạn

1. Tháo nắp đậy ống ngậm bằng cách bóp nhẹ các mặt của nắp.
2. Kiểm tra bình xịt cả bên trong và bên ngoài, kể cả ống ngậm vào miệng để xem có chỗ nào bị long ra hay không.
3. Lắc kỹ bình xịt để đảm bảo các vật bị long ra đã được loại bỏ và các thành phần thuốc trong bình xịt được trộn đều.
4. Giữ bình xịt thẳng đứng giữa ngón tay cái và các ngón khác, với vị trí ngón tay cái ở đáy, phía dưới của ống ngậm.
5. Thở ra hết cỡ đến chừng nào còn cảm thấy dễ chịu và sau đó đưa ống ngậm vào miệng giữa hai hàm răng và khép môi xung quanh nhưng không cắn ống ngậm.
6. Ngay sau khi bắt đầu hít vào qua đường miệng, nhấn xuống vào phần đỉnh của bình xịt để phóng thích salmeterol và fluticasone propionate trong khi vẫn đang hít vào một cách đều đặn và sâu.
7. Trong khi nín thở, lấy bình xịt ra khỏi miệng và thả lỏng ngón tay đặt trên phần đỉnh của bình xịt. Tiếp tục nín thở cho đến khi còn cảm thấy dễ chịu.
8. Nếu bạn tiếp tục xịt thêm liều thứ hai, giữ bình xịt thẳng đứng và đợi khoảng nửa phút trước khi lặp lại các bước từ 3 đến 7.
9. Sau đó, súc miệng bằng nước và nhổ đi.

10. Ngay lập tức, đẩy nắp bình xịt lại vào đúng vị trí. Khi được lắp đúng, nắp sẽ khớp vào đúng vị trí. Nếu nắp không khớp đúng vị trí, xoay nắp theo chiều ngược lại và thử lại. Không dùng lực quá mạnh.

### **CHÚ Ý QUAN TRỌNG:**

Không thực hiện các bước 5, 6 và 7 một cách vội vàng. Điều quan trọng là bạn bắt đầu hít vào càng chậm càng tốt ngay trước khi nhấn bình xịt. Hãy tập luyện sử dụng trước gương trong vài lần đầu. Nếu bạn thấy "sương" bốc ra từ đỉnh của bình xịt hoặc hai bên khóe miệng của bạn thì bạn nên bắt đầu lại từ bước 2.

Khi bộ đếm chỉ số 020, nên cân nhắc có bình thuốc mới để thay thế. Khi bộ đếm chỉ số 000, bạn phải thay bình thuốc mới. Lượng thuốc còn lại trong bình có thể không đủ để cung cấp 1 liều dùng.

Đừng bao giờ cố làm thay đổi con số trên bộ đếm hoặc tháo bộ đếm khỏi bình kim loại. Bộ đếm không thể cài đặt lại và được gắn cố định vào bình.

Nếu bác sĩ của bạn đưa ra hướng dẫn sử dụng khác, hãy làm theo một cách cẩn thận. Hãy nói cho bác sĩ của bạn biết nếu bạn còn có bất cứ vấn đề khó khăn nào.

### **Trẻ em:**

Trẻ nhỏ có thể cần sự giúp đỡ và người lớn có thể giúp điều khiển bình xịt cho trẻ. Khuyến khích trẻ thở ra và nhấn bình xịt ngay sau khi trẻ bắt đầu hít vào. Tập sử dụng cùng với trẻ. Những trẻ lớn hơn hoặc những người tay yếu nên giữ bình xịt bằng hai tay. Đặt 2 ngón tay trở lên đỉnh của bình và đặt 2 ngón tay cái ở dưới ống ngậm.

### **Vệ sinh bình xịt:**

Nên làm sạch bình xịt của bạn ít nhất một lần một tuần.

1. Tháo nắp đẩy ống ngậm.
2. Không được lấy bình kim loại chứa thuốc ra khỏi vỏ bọc nhựa bên ngoài.
3. Lau sạch mặt trong và ngoài của ống ngậm và vỏ bọc nhựa bằng vải hoặc khăn giấy khô.
4. Đẩy nắp ống ngậm vào đúng vị trí. Khi được lắp đúng, nắp ống ngậm sẽ khớp vào đúng vị trí. Nếu nắp không khớp đúng vị trí, xoay nắp theo chiều ngược lại và thử lại. Không dùng lực quá mạnh.

**KHÔNG ĐỂ BÌNH CHỨA THUỐC BẰNG KIM LOẠI VÀO NƯỚC.**

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:**

Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).

**SẢN XUẤT BỞI**

**Glaxo Wellcome, S.A.**

Avda. de Extremadura, 3. Poligono Industrial Alenduro, 09400-Aranda de Duero,  
(Burgos), Tây Ban Nha

Nhãn hiệu sở hữu bởi hoặc cấp phép cho Tập đoàn GSK

Dựa trên GDS35/IPI 19, ngày ban hành 11 tháng 4 năm 2018.

SEREVODC 1118-19/110418



TL. CỤC TRƯỞNG  
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC  
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*