

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

**GIẤY TIẾP NHẬN**  
**HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC**

**Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc số: VN/SFC/0002/17

Của: VPĐD GlaxoSmithKline Pte. Ltd.

Địa chỉ: 235 Đồng Khởi, Q.1, TP.HCM

Điện thoại: 84(8) 38248744

Đăng ký thông tin thuốc: Seretide Accuhaler, Seretide Evohaler DC

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

Số giấy tiếp nhận: 0069/17/QLD-TT

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: 18/4/2017

Hà Nội, ngày 24 tháng 4 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG**  
**PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Nguyễn Tất Đạt**



## CÁC DẠNG DÙNG VÀ HÀM LƯỢNG CỦA SERETIDE TẠI VIỆT NAM



**Seretide Accuhaler 50/250 µg**



**Seretide Accuhaler 50/500 µg**



**Seretide Evohaler DC 25/50 µg**



**Seretide Evohaler DC 25/125 µg**



**Seretide Evohaler DC 25/250 µg**

	Seretide® Accuhaler® 50/250 mcg	Seretide® Accuhaler® 50/500 mcg	Seretide® Evohaler®DC 25/50 mcg	Seretide® Evohaler®DC 25/125 mcg	Seretide® Evohaler®DC 25/250 mcg
Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên	Một hít 2 lần/ngày <sup>(1,2)</sup>		Hai nhát xịt 2 lần/ngày <sup>(3)</sup>		Hai nhát xịt 2 lần/ngày <sup>(3)</sup>
Trẻ em trên 4 tuổi	Không khuyến cáo <sup>(1,2)</sup>		Hai nhát xịt x 2 lần/ngày <sup>(3)</sup>		Không khuyến cáo <sup>(3)</sup>

**Tài liệu tham khảo:**

1. Thông tin kê toa được duyệt của sản phẩm Seretide Accuhaler 50/250µg
2. Thông tin kê toa được duyệt của sản phẩm Seretide Accuhaler 50/500µg
3. Thông tin kê toa được duyệt của sản phẩm Seretide Evohaler DC

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản Lý Dược- Bộ Y Tế XXXX/XX QLD-TT, ngày XX/XX/2017.

Ngày xx/xx/2017 in tài liệu.

Tài liệu này có 2 trang. Thông tin chi tiết sản phẩm xin xem trang 2

CCNB: VN/SFC/0002/17, ngày xx/xx/2017

Thông tin chi tiết xin xem trong hướng dẫn sử dụng thuốc. Vui lòng thông báo các tác dụng ngoại ý của thuốc về

VPDD GlaxoSmithKline Pte. Ltd, hoặc số điện thoại 0963905235, hoặc email: antoanhuoc@gsk.com

VPDD GlaxoSmithKline Pte. Ltd: Cao ốc Metropolitan- Unit 701, 235 Đồng Khởi, Q1, Tp.HCM-ĐT: 08 3848744- Fax: 0838248742.

Hanoi Tower Center- Unit 704, 49 Hai Bà Trưng, Q. Hoàn Kiếm, Hà Nội-ĐT: 0439362607- Fax: 0439362608

18/4/17 AZ

SERETIDE cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc (xem phần Tá dược). **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** SERETIDE Evohaler DC không phải là thuốc dùng để giảm triệu chứng cấp tính, mà trong trường hợp này cần dùng một thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và ngắn (thí dụ salbutamol). Nên khuyên bệnh nhân luôn có sẵn thuốc giảm triệu chứng bên mình. Việc tăng sử dụng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn để giảm triệu chứng cho thấy việc kiểm soát bệnh xấu đi. Kiểm soát hen xấu đi đột ngột và tăng dần là nguy cơ đe dọa mạng sống và bệnh nhân cần được bác sỹ khám lại. Cần xem xét việc tăng liều corticosteroid. Bệnh nhân cũng nên được khám lại khi liều SERETIDE đang dùng không đủ kiểm soát bệnh hen. Không nên ngừng sử dụng SERETIDE một cách đột ngột ở bệnh nhân hen do nguy cơ bị cơn kịch phát, nên giảm liều từ từ dưới sự giám sát của bác sỹ. Đối với bệnh nhân COPD, ngừng điều trị có thể gây mất bù có triệu chứng và nên được bác sỹ theo dõi. Đã có sự gia tăng báo cáo về viêm phổi trong những nghiên cứu trên bệnh nhân COPD dùng SERETIDE. Bác sỹ nên luôn cảnh giác theo dõi khả năng xảy ra viêm phổi trên những bệnh nhân COPD vì các dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi và cơn kịch phát thường trùng lặp. Thận trọng khi dùng SERETIDE ở bệnh nhân bị lao phổi thể hoạt động hoặc thể yên lặng. Nên dùng SERETIDE thận trọng ở bệnh nhân bị nhiễm độc giáp, bệnh nhân đang có sẵn bệnh tim mạch vì các tác dụng trên tim mạch như tăng huyết áp tâm thu và tăng nhịp tim đôi khi có thể gặp với tất cả các thuốc giống giao cảm, bệnh nhân dễ có khả năng hạ nồng độ kali huyết thanh vì có thể có giảm thoáng qua nồng độ kali huyết thanh khi dùng thuốc giống giao cảm liều cao hơn liều điều trị, bệnh nhân có tiền sử bị đái tháo đường. Tác động toàn thân có thể xảy ra, với bất cứ corticosteroid hít nào, nhất là khi dùng liều cao trong thời gian dài; những tác động này thường ít xảy ra hơn nhiều so với khi dùng corticosteroid dạng uống. Tác động toàn thân có thể bao gồm hội chứng Cushing, các dấu hiệu Cushing, ức chế thượng thận, chậm tăng trưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên, giảm mật độ khoáng xương, đục thủy tinh thể và bệnh tăng nhãn áp (glôcôm). Vì thế, đối với bệnh nhân hen điều trị quan trọng là nên điều chỉnh liều corticosteroid đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì kiểm soát bệnh một cách hiệu quả. Cần luôn nghĩ đến khả năng suy giảm đáp ứng thượng thận trong trường hợp cấp cứu và một số tình huống nhất định có thể gây stress và cần nhắc điều trị bằng corticosteroid thích hợp. Khuyến cáo nên kiểm tra thường xuyên chiều cao của trẻ khi điều trị kéo dài bằng corticosteroid hít. Vì có khả năng đáp ứng thượng thận suy giảm, cần đặc biệt thận trọng khi chuyển bệnh nhân từ điều trị steroid uống sang điều trị fluticasone propionate hít, và cần kiểm tra chức năng vỏ tuyến thượng thận thường xuyên. Ngừng điều trị toàn thân cần thực hiện từ từ và bệnh nhân nên mang theo tấm thẻ cảnh báo về steroid chỉ rõ có thể cần điều trị bổ sung trong thời gian bị stress. Co thắt phế quản nghịch lý có thể xuất hiện với tình trạng khô khè tăng ngay sau khi hít. Khi đó nên điều trị ngay lập tức bằng thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng nhanh và ngắn. Nên ngừng điều trị Salmeterol-Fluticasone Propionate Evohaler ngay, bệnh nhân nên được đánh giá và thay thế phương pháp điều trị nếu cần thiết. Đã có báo cáo về tác dụng phụ của điều trị bằng chất chủ vận beta 2 như run, đánh trống ngực chủ quan và đau đầu, nhưng có xu hướng thoáng qua và giảm khi điều trị thường xuyên.

**TƯƠNG TÁC:** Nên tránh dùng cả chất chẹn beta chọn lọc và không chọn lọc ở bệnh nhân trừ khi có lý do bắt buộc. Trong điều kiện bình thường, do chuyển hóa bước đầu khá nhiều và đào thải toàn thân cao qua trung gian cytochrome P450 3A4 tại ruột và gan nên nồng độ fluticasone propionate huyết tương đạt ngưỡng thấp sau khi hít. Do đó ít gặp các tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng qua trung gian fluticasone propionate. Trong nghiên cứu về tương tác thuốc ở người khỏe mạnh cho thấy rằng ritonavir có thể gây tăng cao nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương, gây giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Đã có báo cáo về tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng ở những bệnh nhân dùng fluticasone propionate hít theo đường mũi hoặc miệng và ritonavir dẫn đến tác động toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế thượng thận. Do đó 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 chất ức chế cytochrome P450 3A4 khác làm tăng không đáng kể (erythromycin) và tăng ít (ketoconazole) mức phơi nhiễm toàn thân với fluticasone propionate mà không làm giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Tuy nhiên nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh cytochrome P450 3A4 (như ketoconazole) do khả năng tăng phơi nhiễm toàn thân với fluticasone propionate. Sử dụng đồng thời ketoconazole và SEREVENT (salmeterol) làm tăng đáng kể nồng độ salmeterol trong huyết tương và điều này có thể gây kéo dài khoảng QTc.

**THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ:** Chỉ nên cân nhắc dùng SERETIDE cho thai phụ và người mẹ đang cho con bú nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra cho thai hoặc trẻ. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** - **Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.** *Rất phổ biến:* Đau đầu. *Phổ biến:* Nhiễm nấm candida miệng và họng; viêm phổi (ở bệnh nhân COPD); khàn giọng/khàn tiếng; chột rứt; đau khớp. *Không phổ biến:* Phản ứng quá mẫn trên da; khó thở; đục thủy tinh thể; tăng đường huyết; lo lắng; rối loạn giấc ngủ; run; đánh trống ngực; nhịp tim nhanh; rung nhĩ; kích ứng họng, vết thâm tím. *Hiếm:* Nấm candida thực quản; phản ứng phản vệ; tăng nhãn áp; thay đổi hành vi, bao gồm tăng hoạt động và kích thích (chủ yếu ở trẻ em); loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu. - **Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc:** Các phản ứng quá mẫn biểu hiện dưới dạng: phù mạch (chủ yếu phù mắt và miệng hầu) và co thắt phế quản (hiếm). Hội chứng Cushing; các dấu hiệu Cushing; ức chế thượng thận; chậm lớn ở trẻ em và thanh thiếu niên; giảm mật độ khoáng xương (hiếm). Co thắt phế quản nghịch lý (hiếm). **QUA LIỀU:** Dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra do quá liều salmeterol là những biểu hiện điển hình của kích thích quá mức thụ thể beta2-adrenergic, bao gồm run, đau đầu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu và hạ kali máu. 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. Nếu hít SERETIDE với liều cao hơn liều được phê duyệt trong thời gian dài có thể gây ức chế đáng kể vỏ tuyến thượng thận. Rất hiếm có báo cáo về cơn thượng thận cấp, chủ yếu xuất hiện ở trẻ dùng liều cao hơn liều được phê duyệt trong thời gian dài (vài tháng hoặc vài năm); những biểu hiện liên quan sát thấy bao gồm hạ đường huyết kèm với giảm ý thức và/hoặc co giật. **THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN:** Đóng nắp đậy ống ngậm dứt khoát và đẩy vào đúng vị trí. Bảo quản dưới 30°C. Tránh đông lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp. **SẢN XUẤT BỞI:** Glaxo Wellcome, S.A. Avda. De Extremadura, no 3 09400 – Aranda de Duero (Burgos), Tây Ban Nha. SERETIDE và EVOHALER là các nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies. API-SEREVODC 0314-16/201213. **PHÂN PHỐI BỞI:** Công ty cổ phần Dược liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, Tp. Hồ Chí Minh.

Salmeterol-Fluticasone Propionate Accuhaler ngay, bệnh nhân nên được đánh giá và thay thế phương pháp điều trị nếu cần thiết. Đã có báo cáo về tác dụng không mong muốn dược lý của điều trị bằng chất chủ vận beta2, như run, đánh trống ngực chủ quan và đau đầu, nhưng có xu hướng thoáng qua và giảm khi điều trị thường xuyên. **TƯƠNG TÁC:** Nên tránh dùng cả chất chẹn beta chọn lọc và không chọn lọc ở bệnh nhân trừ khi có lý do bắt buộc. Trong điều kiện bình thường, do chuyển hóa bước đầu mạnh và thanh thải toàn thân cao qua trung gian cytochrome P450 3A4 tại ruột và gan cao nên nồng độ fluticasone propionate huyết tương đạt được thấp sau khi hít. Do đó ít gặp các tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng qua trung gian fluticasone propionate. Trong nghiên cứu về tương tác thuốc ở người khỏe mạnh cho thấy ritonavir có thể gây tăng cao nồng độ fluticasone propionate trong huyết tương, gây giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Đã có báo cáo về tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng ở những bệnh nhân dùng fluticasone propionate hít theo đường mũi hoặc miệng và ritonavir dẫn đến tác động toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế thượng thận. Do đó 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 chất ức chế cytochrome P450 3A4 khác làm tăng không đáng kể (erythromycin) và tăng ít (ketoconazole) mức phơi nhiễm toàn thân với fluticasone propionate mà không làm giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Tuy nhiên nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh cytochrome P450 3A4 (như ketoconazole) do khả năng tăng phơi nhiễm toàn thân với fluticasone propionate. Sử dụng đồng thời ketoconazole và SEREVENT (salmeterol) làm tăng đáng kể nồng độ salmeterol trong huyết tương và điều này có thể gây kéo dài khoảng QTc. **THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ:** Chỉ nên cân nhắc dùng SERETIDE cho thai phụ và người mẹ đang cho con bú nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra cho thai hoặc trẻ. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** - Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. **Rất phổ biến:** Đau đầu. **Phổ biến:** Nhiễm nấm candida miệng và họng; viêm phổi (ở bệnh nhân COPD); khàn giọng/khàn tiếng; chuột rút; đau khớp. Không phổ biến: Phản ứng quá mẫn trên da; khó thở; đục thủy tinh thể; tăng đường huyết; lo lắng; rối loạn giấc ngủ; run; đánh trống ngực; nhịp tim nhanh; rung nhĩ; kích ứng họng, vết thâm tím. **Hiếm:** Nấm candida thực quản; phản ứng phản vệ; tăng nhãn áp; thay đổi hành vi, bao gồm tăng hoạt động và kích thích (chủ yếu ở trẻ em); loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu. - **Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc:** Các phản ứng quá mẫn biểu hiện dưới dạng: phù mạch (chủ yếu phù mắt và miệng hầu) và co thắt phế quản (hiếm). Hội chứng Cushing; các dấu hiệu Cushing; ức chế thượng thận; chậm lớn ở trẻ em và thanh thiếu niên; giảm mật độ khoáng xương (hiếm). Co thắt phế quản nghịch lý (hiếm). **QUÁ LIỀU:** Dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra do quá liều salmeterol là những biểu hiện điển hình của kích thích quá mức thụ thể beta2-adrenergic, bao gồm run, đau đầu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu và hạ kali máu. 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. Nếu hít SERETIDE với liều cao hơn liều được phê duyệt trong thời gian dài có thể gây ức chế đáng kể vỏ tuyến thượng thận. Rất hiếm có báo cáo về cơn thượng thận cấp, chủ yếu xuất hiện ở trẻ dùng liều cao hơn liều được phê duyệt trong thời gian dài (vài tháng hoặc vài năm); những biểu hiện quan sát thấy bao gồm hạ đường huyết kèm với giảm ý thức và/hoặc co giật. **THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nơi khô ráo, không quá 30°C. **SẢN XUẤT BỞI:** Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Anh. SERETIDE và ACCUHALER là các nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies. API- SERACC 0314-17/201213. **PHÂN PHỐI BỞI:** Công ty cổ phần Dược liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, Tp. Hồ Chí Minh.

**SERETIDE® EVOHALER®DC:** Mỗi liều xịt cung cấp salmeterol xinafoate tương đương 25 mcg salmeterol và 50, 125 và 250 mcg fluticasone propionate. **Dạng bào chế:** Hỗn dịch hít qua đường miệng (dạng phun sương). **Tá dược:** HFA 134a. 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 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 "khí cần". • Bệnh nhân vẫn có triệu chứng khi đang điều trị bằng corticosteroid dạng hít. • Bệnh nhân đang được kiểm soát hiệu quả với liều duy trì corticosteroid xịt và thuốc chủ vận beta2 tác dụng kéo dài. **Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD).** SERETIDE được chỉ định để điều trị duy trì tắc nghẽn đường dẫn khí và giảm cơn kịch phát ở bệnh nhân 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 miệng. Cần cho bệnh nhân biết rằng phải dùng SERETIDE 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 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 bằng SERETIDE 2 lần/ngày, thì nên chỉnh đến liều SERETIDE thấp nhất có hiệu quả là 1 lần/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 cải thiện trong việc kiểm soát hen. Đối với bệnh nhân có thể kiểm soát hen bằng corticosteroid hít đơn thuần, điều trị thay thế bằng SERETIDE có thể cho phép giảm liều corticosteroid mà vẫn duy trì kiểm soát hen. **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 em 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 cho trẻ em là 100 mcg, 2 lần/ngày. Không có số liệu về việc sử dụng SERETIDE ở trẻ em dưới 4 tuổi. **Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).** Liều đề nghị cho người lớn là hai nhát xịt 25/125 mcg tới 25/250 mcg salmeterol/fluticasone propionate x 2 lần mỗi ngày. Ở liều điều trị 50/500 mcg x 2 lần/ngày, SERETIDE đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. **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

## THÔNG TIN KÊ TOA

**SERETIDE® ACCUHALER®:** Dụng cụ bằng nhựa dẻo (plastic) dạng khuôn chứa một vỉ nhôm với 60 túi phồng (blister) được phân bố đều đặn trên vỉ, mỗi túi phồng chứa 72,5 mcg salmeterol xinafoate (tương đương 50 mcg salmeterol) và 250 mcg hoặc 500 mcg fluticasone propionate. **Dạng bào chế:** Bột hít phân liều. **Tá dược:** Lactose (chứa protein sữa). **Quy cách đóng gói:** Hộp chứa 1 accuhaler 60 liều. **CHỈ ĐỊNH:** Hen (Bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí có hồi phục). SERETIDE được chỉ định trong điều trị thường xuyên bệnh hen 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 "khi cần". • Bệnh nhân vẫn có triệu chứng khi đang điều trị bằng corticosteroid dạng hít. • Bệnh nhân đang được kiểm soát hiệu quả với liều duy trì corticosteroid xịt và thuốc chủ vận beta2 tác dụng kéo dài. **Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD).** SERETIDE được chỉ định trong điều trị duy trì tắc nghẽn đường dẫn khí và giảm cơn kịch phát ở bệnh nhân COPD và đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** SERETIDE Accuhaler chỉ dùng để hít qua miệng. Cần cho bệnh nhân biết rằng phải dùng SERETIDE thường xuyên để đạt được lợi ích tối ưu, thậm chí ngay cả khi không có triệu chứng. Bệnh nhân cần được bác sĩ tái khám đều đặn để hàm lượng SERETIDE đang dùng luôn là tối ưu và chỉ thay đổi theo lời khuyên của bác sĩ. **Hen:** nên điều chỉnh đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì được việc kiểm soát triệu chứng một cách hiệu quả. Khi việc kiểm soát triệu chứng được duy trì bằng SERETIDE 2 lần/ngày thì nên chỉnh đến liều SERETIDE thấp nhất có hiệu quả là 1 lần/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 cải thiện trong việc kiểm soát hen. Đối với bệnh nhân có thể kiểm soát hen bằng corticosteroid hít đơn thuần, điều trị thay thế bằng SERETIDE có thể cho phép giảm liều corticosteroid mà vẫn duy trì kiểm soát hen. Liều đề nghị: Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên: một hít (50 mcg salmeterol và 100 mcg fluticasone propionate), 2 lần/ngày; hoặc một hít (50 mcg salmeterol và 250 mcg fluticasone propionate), 2 lần/ngày; hoặc một hít (50 mcg salmeterol và 500 mcg fluticasone propionate), 2 lần/ngày. Liều tối đa khuyến cáo cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 500/50, 2 lần/ngày. Trẻ em từ 4 tuổi trở lên: Một hít (50mcg salmeterol và 100 mcg fluticasone propionate), 2 lần/ngày. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng SERETIDE trên trẻ em dưới 4 tuổi. **Bệnh COPD:** liều đề nghị cho người lớn là một hít 50/250 mcg tới 50/500 mcg salmeterol/fluticasone propionate x 2 lần/ngày. Ở liều điều trị 50/500 mcg x 2 lần/ngày, SERETIDE đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. **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:** bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc. **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** SERETIDE Accuhaler không phải là thuốc dùng để giảm triệu chứng cấp tính, mà trong trường hợp này cần dùng một thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và ngắn (thí dụ salbutamol). Nên khuyên bệnh nhân luôn có sẵn thuốc giảm triệu chứng bên mình. Tăng sử dụng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn để giảm triệu chứng cho thấy việc kiểm soát bệnh xấu đi. Kiểm soát hen xấu đi đột ngột và tăng dần là nguy cơ đe dọa mạng sống 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 bệnh hen. Không nên ngừng sử dụng SERETIDE một cách đột ngột ở bệnh nhân hen do nguy cơ bị cơn kịch phát, nên giảm liều từ từ dưới sự giám sát của bác sĩ. Đối với bệnh nhân COPD, ngừng điều trị có thể gây mất bù có triệu chứng và nên được bác sĩ theo dõi. Đã có sự gia tăng số lượng báo cáo về viêm phổi trong những nghiên cứu trên bệnh nhân COPD dùng SERETIDE. Bác sĩ nên luôn cảnh giác theo dõi khả năng xảy ra viêm phổi trên những bệnh nhân COPD vì các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi và đợt kịch phát thường trùng lặp nhau. Thận trọng khi dùng SERETIDE ở bệnh nhân bị lao phổi thể hoạt động hoặc thể yên lặng. Nên dùng SERETIDE thận trọng ở bệnh nhân bị nhiễm độc giáp; bệnh nhân đang có sẵn bệnh tim mạch, vì các tác động trên tim mạch như tăng huyết áp tâm thu và nhịp tim thỉnh thoảng có thể gặp ở tất cả các thuốc giống giao cảm, đặc biệt khi dùng liều cao hơn liều điều trị; bệnh nhân dễ có khả năng hạ nồng độ kali huyết thanh, vì giảm kali huyết thanh thoáng qua có thể xảy ra với tất cả các thuốc giống giao cảm tại liều cao hơn liều điều trị; bệnh nhân có tiền sử bị đái tháo đường. Tác động toàn thân có thể xảy ra, với bất cứ corticosteroid hít nào, nhất là khi dùng liều cao trong thời gian dài; những tác động này thường ít xảy ra hơn nhiều so với khi dùng corticosteroid dạng uống. Tác động toàn thân có thể bao gồm hội chứng Cushing, các dấu hiệu Cushing, ức chế thượng thận, chậm tăng trưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên, giảm mật độ khoáng xương, đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp (glôcôm). Vì thế, đối với bệnh nhân hen điều quan trọng là nên điều chỉnh liều corticosteroid đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì kiểm soát bệnh một cách hiệu quả. Cần luôn nghĩ đến khả năng suy giảm đáp ứng thượng thận trong trường hợp cấp cứu và một số tình huống nhất định có thể gây stress và cân nhắc điều trị bằng corticosteroid thích hợp. Khuyến cáo nên kiểm tra thường xuyên chiều cao của trẻ khi điều trị kéo dài bằng corticosteroid hít. Vì có khả năng đáp ứng thượng thận suy giảm, nên cần đặc biệt thận trọng khi chuyển bệnh nhân từ điều trị steroid uống sang điều trị fluticasone propionate hít, và cần kiểm tra chức năng vỏ tuyến thượng thận thường xuyên. Ngừng điều trị toàn thân cần thực hiện từ từ và bệnh nhân nên mang theo tấm thẻ cảnh báo về steroid chỉ rõ có thể cần điều trị bổ sung trong thời gian bị stress. Co thắt phế quản nghịch lý có thể xuất hiện với tình trạng khô khè tăng ngay sau khi hít. Khi đó nên điều trị ngay lập tức bằng thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng nhanh và ngắn. Nên ngừng điều trị

Rx

# SERETIDE® EVOHALER® DC

Salmeterol/ Fluticasone propionate

Thuốc bán theo đơn

### TRÌNH BÀY

Mỗi liều xịt SERETIDE EVOHALER DC cung cấp: Salmeterol xinafoate tương đương 25 microgram salmeterol và 50, 125 hoặc 250 microgram fluticasone propionate.

**Dạng bào chế:** Hỗn dịch hít qua đường miệng (dạng phun sương).

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

**Tá dược:** HFA 134a.

### 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 beta, tác dụng ngắn "khí cần".
- Bệnh nhân vẫn có triệu chứng khi đang điều trị bằng corticosteroid dạng hít.
- Bệnh nhân đang được kiểm soát hiệu quả với liều duy trì corticosteroid xịt và thuốc chủ vận beta, tác dụng kéo dài.

#### 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 tỉ 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 nhất xịt loại 25 microgram salmeterol và 50 microgram fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Hoặc

Hai nhất xịt loại 25 microgram salmeterol và 125 microgram fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Hoặc

Hai nhất xịt loại 25 microgram salmeterol và 250 microgram 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 nhất xịt loại 25 microgram salmeterol và 50 microgram fluticasone propionate, hai lần mỗi ngày.

Liều tối đa cho phép của Fluticasone 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 khuyến dùng cho người lớn là hai nhất xịt 25/125 microgram đến 25/250 microgram salmeterol/fluticasone propionate hai lần mỗi ngày. Tại liều dùng 50/500 microgram hai lần mỗi ngày, SERETIDE Accuhaler/Diskus đã được chứng minh làm giảm tỉ 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.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

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

Kiểm soát hen xấu đi đột ngột và tăng dần là nguy cơ đe dọa mạng sống và bệnh

nhân cần được bác sĩ khám lại. Cần xem xét đến việc tăng liều corticosteroid. Bệnh nhân cũng nên được khám lại khi liều SERETIDE đang dùng không đủ kiểm soát bệnh hen.

Không nên ngừng việc điều trị bằng SERETIDE một cách đột ngột ở bệnh nhân hen do nguy cơ bị cơn kịch phát, việc giảm liều dùng nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ. Đối với bệnh nhân COPD, ngừng điều trị có thể gây mất bù có triệu chứng và nên được bác sĩ theo dõi.

Có sự gia tăng báo cáo về viêm phổi trong các nghiên cứu với bệnh nhân COPD dùng SERETIDE (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Các bác sĩ nên thận trọng về khả năng xảy ra viêm phổi ở những bệnh nhân COPD vì các dấu hiệu triệu lâm sàng của viêm phổi và cơn kịch phát thường trùng lặp.

Cũng như mọi thuốc hít chứa corticosteroid, nên thận trọng khi dùng SERETIDE ở bệnh nhân bị lao phổi thể hoạt động hoặc thể yên lặng.

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

Các tác dụng trên tim mạch như tăng huyết áp tâm thu và tăng nhịp tim đôi khi có thể gặp với tất cả các thuốc giống giao cảm, đặc biệt là khi dùng liều cao hơn liều điều trị. Vì lý do này, nên thận trọng khi dùng SERETIDE cho những bệnh nhân đã bị bệnh tim mạch trước đó.

Có thể có giảm thoáng qua nồng độ kali huyết thanh khi dùng thuốc giống giao cảm với liều cao hơn liều điều trị. Do vậy, nên thận trọng khi dùng SERETIDE cho những bệnh nhân dễ có khả năng hạ nồng độ kali huyết thanh.

Tác dụng toàn thân có thể xảy ra với bất cứ corticosteroid hít nào, đặc biệt khi dùng liều cao trong thời gian dài; những tác dụng này ít xảy ra hơn nhiều so với corticosteroid đường uống (xem phần *Quá liều*). Tác dụng toàn thân có thể bao gồm hội chứng Cushing, các dấu hiệu Cushing, ức chế tuyến thượng thận, chậm tăng trưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên, giảm mật độ khoáng xương, đục thủy tinh thể và bệnh glôcôm.

Vì thế, đối với bệnh nhân hen, điều quan trọng là điều chỉnh liều corticosteroid hít đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì được kiểm soát bệnh một cách hiệu quả.

Cần luôn luôn nghĩ đến khả năng suy giảm đáp ứng thượng thận trong những trường hợp cấp cứu và một số tình huống nhất định có thể gây ra stress và cần nhắc điều trị bằng corticosteroid thích hợp (xem phần *Quá liều*).

Khuyến cáo nên kiểm tra thường xuyên chiều cao của trẻ khi điều trị kéo dài bằng corticosteroid hít.

Vì có khả năng đáp ứng thượng thận suy giảm, nên cần đặc biệt thận trọng khi chuyển bệnh nhân từ điều trị steroid uống sang điều trị fluticasone propionate hít, và cần kiểm tra chức năng vỏ tuyến thượng thận thường xuyên.

Theo những chỉ dẫn về fluticasone propionate hít, việc ngừng điều trị toàn thân cần thực hiện từ từ và bệnh nhân nên được khuyến khích mang theo tấm thẻ cảnh báo steroid trong đó chỉ rõ có thể cần điều trị bổ sung trong những thời gian bị stress.

Đã có báo cáo về tăng nồng độ đường huyết, dù hiếm gặp (xem phần *Tác dụng không mong muốn*) và điều này nên được xem xét đến khi kê toa cho bệnh nhân có tiền sử bị đái tháo đường.

Trong quá trình sử dụng sau khi thuốc được lưu hành, có các báo cáo về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên những bệnh nhân dùng fluticasone propionate và ritonavir, dẫn đến các tác dụng toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận. Do vậy, nên tránh dùng đồng thời fluticasone propionate và ritonavir, trừ khi lợi ích của bệnh nhân vượt trội nguy cơ bị các tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid (xem phần *Tương tác*).

Các dữ liệu từ một nghiên cứu lớn tại Mỹ (SMART) so sánh tính an toàn của SEREVENT (salmeterol - một thành phần của SERETIDE) hoặc giả dược được thêm vào trong liệu pháp thường dùng, đã cho thấy từ vong có liên quan đến hen tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân sử dụng SEREVENT. Dữ liệu từ nghiên cứu này đã gợi ý rằng những bệnh nhân Mỹ gốc Phi có nguy cơ lớn hơn bị các biến cố nghiêm trọng liên quan đến đường hô hấp hoặc tử vong khi dùng SEREVENT so với giả dược. Vẫn chưa biết liệu điều này là do các yếu tố được di truyền hay các yếu tố khác. Nghiên cứu SMART không phải được thiết kế để xác định liệu rằng việc sử dụng đồng thời corticosteroid dạng hít có làm thay đổi nguy cơ tử vong có liên quan đến hen hay không (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*).

Đã quan sát thấy trong một nghiên cứu về tương tác thuốc việc dùng đồng thời ketoconazole đường toàn thân làm tăng nồng độ SEREVENT (salmeterol). Điều này dẫn tới kéo dài khoảng QTc. Nên thận trọng khi dùng kết hợp thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ ketoconazole) với SEREVENT (salmeterol) (xem phần *Tương tác và Dược động học*).

Như những thuốc hít khác, có thất phế quản nghịch lý có thể xuất hiện với tình trạng khô khè gia tăng ngay sau khi hít. Khi đó nên điều trị ngay lập tức bằng thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng nhanh và ngắn. Nên ngừng điều trị Salmeterol-Fluticasone Propionate Accuhaler hay Evohaler ngay, bệnh nhân nên được đánh giá và thay thế phương pháp điều trị nếu cần thiết (xem *Tác dụng không mong muốn*).

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

### 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 salmeterol làm tăng đáng kể nồng độ salmeterol trong huyết tương (Cmax 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).

**THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ**

Chỉ nên cân nhắc dùng SERETIDE cho thai phụ và người mẹ đang cho con bú nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra cho thai hoặc trẻ.

Không đủ kinh nghiệm về sử dụng salmeterol xinafoate và fluticasone propionate ở người trong quá trình mang thai và cho con bú.

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 tác dụng đối với phối thai có thể xảy ra ở liều toàn thân rất cao của chất chủ vận thụ thể giao cảm beta-2 mạnh và glucocorticosteroid. Kinh nghiệm lâm sàng rộng rãi với thuốc thuộc nhóm này không cho thấy bất cứ bằng chứng nào về các tác dụng của thuốc có tương quan với các liều điều trị. Cả salmeterol xinafoate lẫn fluticasone propionate đều không cho thấy bất cứ khả năng gây độc tính di truyền nào.

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.

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

Không có nghiên cứu riêng biệt về tác dụng của SERETIDE lên các hoạt động trên, nhưng được lý học của hai dược chất này không chỉ ra ảnh hưởng nào cả.

**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 (≥1/10), phổ biến (≥1/100 đến <1/10), không phổ biến (≥1/1000 đến <1/100), hiếm (≥1/10.000 đến <1/1000) và rất hiếm (<1/10.000). 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).

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.

**Rối loạn nội tiết**

Các tác động toàn thân có thể bao gồm (xem Cảnh báo và Thận trọng):

Không phổ biến: Đục thủy tinh thể

Hiếm: Tăng nhãn áp (glaucoma)

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

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)

**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 tim**

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

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

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

Phổ biến: Khàn giọng/khàn tiếng.

Không phổ biến: Kích ứng họng.

**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.

**Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc**

**Rối loạn hệ miễn dịch**

Các phản ứng quá mẫn biểu hiện dưới dạng:

Hiếm: Phù mạch (chủ yếu phù mắt và miệng hầu) và co thắt phế quản.

**Rối loạn nội tiết**

Các tác động toàn thân có thể bao gồm (xem Cảnh báo và Thận trọng):

Hiếm: Hội chứng Cushing, các dấu hiệu Cushing, ức chế thượng thận, chậm lớn ở trẻ em và thanh thiếu niên, giảm mật độ khoáng xương.

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

Hiếm: Co thắt phế quản nghịch lý (xem Cảnh báo và Thận trọng)

**Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

**QUÁ LIỀU**

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-2 adrenergic, bao gồm run, đau đầu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu và hạ kali huyết. 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. Khi hít quá liều fluticasone propionate cấp tính có thể dẫn đến ức chế tạm thời trực xạ đối-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 vô tuyến thượng thận. Hiếm có báo cáo về cơn thượng thận cấp, chủ yếu xuất hiện ở trẻ dùng liều cao hơn liều cho phép trong thời gian dài (nhiều tháng hoặc nhiều 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 kích 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 khuyến 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).

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

**DƯỢC LỰC HỌC**

**Thử nghiệm lâm sàng với SEREVENT (salmeterol)**

**Hen**

SMART (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) là một nghiên cứu lớn ở Mỹ so sánh tính an toàn của SEREVENT (salmeterol) hoặc giả dược được bổ sung vào liệu pháp thông thường. Không có sự khác biệt đáng kể về tiêu chí chính là số lượng tổng hợp các ca tử vong hoặc đe dọa tính mạng liên quan đến hô hấp. Nghiên cứu cho thấy có sự tăng đáng kể số ca tử vong do hen ở bệnh nhân điều trị bằng SEREVENT (salmeterol) (13 bệnh nhân tử vong trong số 13.176 bệnh nhân điều trị 28 tuần bằng SEREVENT (salmeterol) so với 3 bệnh nhân tử vong trong số 13.179 bệnh nhân dùng giả dược). Nghiên cứu không nhằm đánh giá ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời corticosteroid hít. Tuy nhiên, các phân tích post-hoc cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị về số lượng tử vong liên quan đến hen ở những bệnh nhân sử dụng steroid hít khi bắt đầu nghiên cứu (4/6127 ở nhóm dùng SEREVENT (salmeterol) so với 3/6138 ở nhóm giả dược). Số ca tử vong liên quan đến hen ở nhóm không sử dụng steroid hít là 9/7049 ở nhóm dùng SEREVENT (salmeterol) so với 0/7041 ở nhóm dùng giả dược. Hơn nữa, một phân tích gộp (meta-analysis) từ 42 nghiên cứu lâm sàng gộp 8030 bệnh nhân dùng SERETIDE và 7925 bệnh nhân dùng FLIXOTIDE cho thấy không có khác biệt về mặt thống kê đối với các biến cố hô hấp nghiêm trọng hay nhập viện liên quan đến hen giữa SERETIDE và FLIXOTIDE.

**Thử nghiệm lâm sàng với SERETIDE**

**Hen**

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" 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" 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" 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.

\*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.

\*\*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 dạng hít của *SERETIDE* thấp hơn 60% so với liều 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-2 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 microgram 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-2 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 microgram 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 microgram 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 microgram 2 lần/ngày, salmeterol Accuhaler 50 microgram 2 lần/ngày, FP Accuhaler 500 microgram 2 lần/ngày hoặc giả dược trên từ vông 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 các 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	<i>SERETIDE</i> 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 lệ 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 lệ 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 phản ánh 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 (tỉ 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 qui Cox (Cox's Proportional Hazards) đưa ra tỉ 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.

Tỉ 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 tỉ 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 tỉ 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 tỉ 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* (tỉ 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*; tỉ lệ nguy cơ của *SERETIDE* so với giả dược: 1,22; 95% CI: 0,87-1,72; p=0,248). Tỉ 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

**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-2 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 histamine và tạo ra tác dụng giãn phế quản lâu dài hơn, kéo dài ít nhất là 12 giờ, so với chất chủ vận beta-2 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 đường bào trong phổi người như histamine, leukotriene 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 hormone 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 sự 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 microgram 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<sub>max</sub> 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 ngược 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 liều đơn 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 liều đơn 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 α-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*



**trong 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 được 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 thụ 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 thụ toàn thân vì khả năng hòa tan trong nước kém và chuyển hóa trước khi được hấp thụ dẫn đến khả dụng theo đường uống dưới 1%. Khi tăng liều hít thì hấp thụ 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.

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 ductal 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 phối nhiễm hàng ngày trong khoảng thời gian 2 năm chất đầy không chứa CFC, HFA134a ở nồng độ dạng hơi rất cao, vượt xa nồng độ sử dụng cho bệnh nhân.

**TÍNH KHÔNG TƯƠNG THÍCH**

Không có báo cáo.

**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 đóng lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp.

Giống như phần lớn các thuốc hít dùng 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.

**ĐÓNG GÓI**

SERETIDE EVOHALER DC là một hỗn dịch của salmeterol và fluticasone propionate trong chất đầy 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 đẩy 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 lỏng ra hay không.
3. Lắc kỹ bình xịt để đảm bảo các vật bị lỏng 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 cần ống ngậm.
6. Ngay sau khi bắt đầu hít vào qua đường miệng, ấn 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 vận hành 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 vận hành 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 đậy 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.**

**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**  
**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**

**SẢN XUẤT BỞI**



Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. de Extremadura, n° 3  
09400 - Aranda de Duero (Burgos)  
Tây Ban Nha.

SERETIDE và EVOHALER là các nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies.  
Dựa trên IPI 16, ngày ban hành 20 tháng 12 năm 2013.

SEREVODC 0314-16/201213