

50/95

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DÃ PHẢI DUYỆT
03-11-2016
Lần đầu.....

SAME SIZE ARTWORK
CARTON SIZE : 48 mm x 35 mm x 85 mm

SPACE FOR PHARMACODE
PE00000 VN

120 metered doses

6 + 100 mcg / Actuation

CFC FREE

Formoterol Fumarate
Dihydrate and Budesonide
Pressurised Inhalation

Combiwave
FB100

Rx Prescription Medicine

Combiwave
FB100

Formoterol Fumarate
Dihydrate and Budesonide
Pressurised Inhalation

CFC FREE

6 + 100 mcg / Actuation

120 metered doses

glenmark

Composition:
Each actuation delivers:
Formoterol Fumarate Dihydrate BP 6 mcg
Budesonide BP 100 mcg
Excipient and Propellant 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (HFA 227 ea) q.s.
Do not store above 30°C. Do not freeze.
Keep all medicines out of reach of children.
Directions for use: Refer to the enclosed leaflet before use. Do not exceed the recommended dose.
WARNINGS: The metal canister is pressurized. Do not use or store near heat or open flame. Exposure to temperatures above 50°C may cause bursting. Never throw container into fire or incinerator even when apparently empty. Avoid spraying in eyes.

Rx Thuốc bán theo đơn
COMBIWAVE FB 100
Dạng bào chế: Thuốc hít định liều dạng phun liều.
Thành phần: Mỗi liều hít chứa: Formoterol Fumarate Dihydrate BP 6mcg và Budesonide BP 100mcg.
SDK: VN-
Quy cách: Hộp 1 hình xịt 120 liều.
Bảo quản: Bảo quản không quá 30°C. Không để đông lạnh. Dùng kỹ hướng dẫn và dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.
Số lô SX, NSX, HD xem "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên bao bì.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Sản xuất tại:
GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD., (Unit III) Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan, (H.P.) - 173 205, An Độ.
DNNK:.....

Rx Prescription Medicine

Combiwave
FB100

Formoterol Fumarate
Dihydrate and Budesonide
Pressurised Inhalation

CFC FREE


6 + 100 mcg / Actuation

120 metered doses

glenmark

Batch No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :

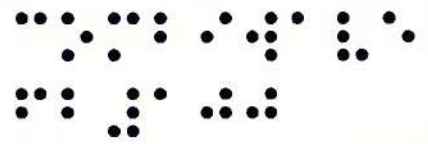
UNVARNISHED AREA FOR
3D CODE & BATCH DETAILS
35 mm x 38 mm


8 904091 100637

SHAKE WELL BEFORE EACH USE
Mfg. Lic. No. MNB/10/632
Manufactured by:
glenmark
PHARMACEUTICALS LTD.
(Unit III) Village Kishanpura,
Baddi-Nalagarh Road,
Tehsil Baddi, Distt. Solan,
(H.P.) - 173 205, India



COMBIWAVE
FB100



SAME SIZE ARTWORK
LABEL SIZE : 67 mm x 25 mm

Composition: Each actuation delivers:
Formoterol Fumarate Dihydrate BP 6 mcg
Budesonide BP 100 mcg
Excipient and Propellant
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (HFA 227 ea) q.s.

Do not store above 30°C. Do not freeze.
Keep all medicines out of reach of children.

Directions for use: Refer to the enclosed leaflet before use. Do not exceed the recommended dose.

WARNINGS : The metal canister is pressurized. Do not use or store near heat or open flame. Exposure to temperatures above 50°C may cause bursting. Never throw container into fire or incinerator even when apparently empty. Avoid spraying in eyes.

SHAKE WELL BEFORE EACH USE

Rx Prescription Medicine

Combiwave
FB 100
Formoterol Fumarate Dihydrate and Budesonide Pressurised Inhalation

CFC FREE

6 + 100 mcg / Actuation

120 metered doses

glenmark

Batch No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :

UNVARNISHED AREA
18 mm x 10 mm

Mfg. Lic. No. MNB/10/832

CFC FREE

Manufactured by :
glenmark
PHARMACEUTICALS LTD.
(Unit III) Village Kishanpura,
Baddi-Nalagarh Road,
Tehsil Baddi, Distt. Solan,
(H.P.) - 173 205, India

PE00000 VN

25 mm

67 mm

150% ENLARGED ARTWORK
LABEL SIZE : 67 mm x 25 mm

Composition: Each actuation delivers:
Formoterol Fumarate Dihydrate BP 6 mcg
Budesonide BP 100 mcg
Excipient and Propellant
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (HFA 227 ea) q.s.

Do not store above 30°C. Do not freeze.
Keep all medicines out of reach of children.

Directions for use: Refer to the enclosed leaflet before use. Do not exceed the recommended dose.

WARNINGS : The metal canister is pressurized. Do not use or store near heat or open flame. Exposure to temperatures above 50°C may cause bursting. Never throw container into fire or incinerator even when apparently empty. Avoid spraying in eyes.

SHAKE WELL BEFORE EACH USE

Rx Prescription Medicine

Combiwave
FB 100
Formoterol Fumarate Dihydrate and Budesonide Pressurised Inhalation

CFC FREE

6 + 100 mcg / Actuation

120 metered doses

glenmark

Batch No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :

UNVARNISHED AREA
18 mm x 10 mm

Mfg. Lic. No. MNB/10/832

CFC FREE

Manufactured by :
glenmark
PHARMACEUTICALS LTD.
(Unit III) Village Kishanpura,
Baddi-Nalagarh Road,
Tehsil Baddi, Distt. Solan,
(H.P.) - 173 205, India

PE00000 VN

25 mm

67 mm



Rx Thuốc bán theo đơn



COMBIWAVE FB

Formoterol Fumarat Dihydrat và Budesonid

Combiwave FB 100

Mỗi lần hít cung cấp:

Formoterol Fumarat Dihydrat BP6,0 mcg
Budesonid BP100 mcg

Tá dược: Povidon K25, chất đẩy 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropan (HFA 227ea) vừa đủ.

Combiwave FB 200

Mỗi lần hít cung cấp:

Formoterol Fumarat Dihydrat BP6,0 mcg
Budesonid BP200 mcg

Tá dược: Povidon K25, chất đẩy 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (HFA 227ea) vừa đủ.

DẠNG BẢO CHẾ

Thuốc hít định liều dạng phun mù

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Hen:

Combiwave FB được chỉ định trong điều trị thường xuyên bệnh hen khi mà phối hợp corticosteroid hít và thuốc chủ vận beta-adrenergic tác dụng kéo dài được xem là phù hợp:

- Bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ khi dùng corticosteroid hít và thuốc chủ vận beta-adrenergic tác dụng ngắn 'khi cần'

Hoặc

- Bệnh nhân được kiểm soát đầy đủ khi dùng corticosteroid hít và thuốc chủ vận beta-adrenergic tác dụng kéo dài

Chú ý: Thuốc phối hợp liều cố định của corticosteroid hít và thuốc chủ vận beta-adrenergic tác dụng kéo dài không được chỉ định để làm giảm cơn ~~thắt~~ phế quản cấp.

Phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid (6 mcg/100 mcg/liều hít) không phù hợp ở bệnh nhân hen nặng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Đường dùng: Hít qua đường miệng

Liều thuốc phối hợp Formoterol và Budesonid nên được cá thể hóa theo mức độ nặng của bệnh. Khi đạt được kiểm soát hen, nên giảm liều đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì hiệu quả kiểm soát hen.

Hen

Combiwave FB 100:

Người lớn (18 tuổi trở lên): 1-2 lần hít hai lần mỗi ngày. Một số bệnh nhân có thể cần tăng liều tới mức tối đa là 4 lần hít, hai lần mỗi ngày.

Thanh thiếu niên (12 – 17 tuổi): 1 – 2 lần hít hai lần mỗi ngày.

Trẻ em (6 tuổi trở lên): 2 lần hít hai lần mỗi ngày.

Combiwave FB 200:

Người lớn (18 tuổi trở lên): 1-2 lần hít hai lần mỗi ngày. Một số bệnh nhân có thể cần tăng liều tới mức tối đa là 4 lần hít, hai lần mỗi ngày.

Thanh thiếu niên (12 – 17 tuổi): 1 – 2 lần hít hai lần mỗi ngày.

Điều chỉnh liều

Bệnh nhân suy gan: Không có sẵn dữ liệu về việc sử dụng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid dạng bình xịt định liều điều áp (pMDI) ở bệnh nhân suy gan. Vì budesonid và formoterol được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan, sự tăng phơi nhiễm có thể xảy ra ở bệnh nhân bị bệnh gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Không có sẵn dữ liệu về việc sử dụng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid dạng bình xịt định liều điều áp (pMDI) ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG BÌNH XỊT KHÔNG DÙNG BUỒNG ĐỆM (SPACER)

Quan trọng: Cần thận làm theo hướng dẫn.

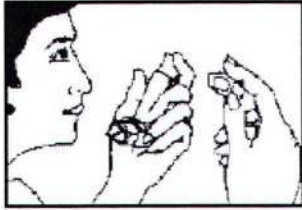
Lắc kỹ bình xịt ngay trước khi sử dụng.

Tháo nắp ra khỏi đầu ngậm; trước khi sử dụng, kiểm tra đầu ngậm xem có các vật thể lạ không.

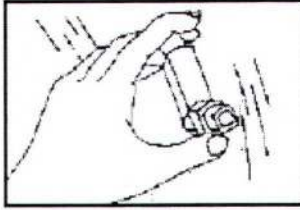
Khởi động bình xịt:

Trước khi sử dụng **Combiwave FB** lần đầu tiên, bạn cần phải khởi động bình xịt. Để khởi động bình xịt, giữ bình ở vị trí hướng lên (xem hình 1). Lắc kỹ bình xịt trong 5 giây. Giữ bình xịt hướng ra xa bạn (hình 2) và sau đó xịt thử. Lắc lại trong 5 giây và xịt thử. Bình xịt bây giờ đã được khởi động và sẵn sàng để sử dụng.

Nếu bạn không dùng bình xịt lâu hơn 7 ngày hoặc nếu làm rơi bình xịt, bạn sẽ cần khởi động lại bình xịt.

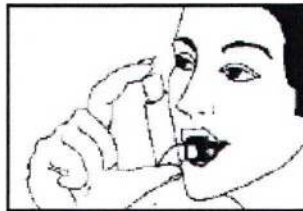
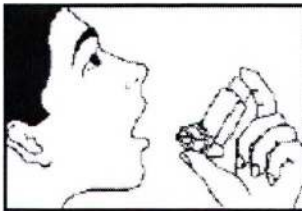


1



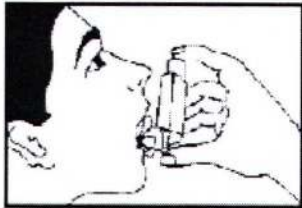
2

Giữ bình xịt thẳng đứng với ngón cái ở đáy bình. Đặt 1 hoặc 2 ngón tay lên đỉnh bình xịt. Thờ ra hết cỡ. Sau đó, đặt đầu ngậm của bình xịt vào miệng giữa hai hàm răng (xem hình 3)



3

Khép môi xung quanh bình (không cắn bình xịt) hơi nghiêng đầu về phía sau. Bắt đầu thở chậm qua miệng. Khi bạn hít vào đều và sâu, ấn bình xuống để giải phóng 1 liều xịt (hình 4).



4

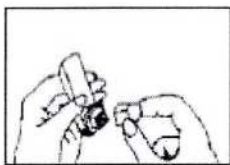
Trong khi nín thở, lấy bình xịt ra khỏi miệng và tiếp tục nín thở trong 10 giây hoặc lâu chừng nào còn chịu được. Thờ ra chậm (xem hình 5)



5

Chú ý:

Nếu cần xịt lần 2 theo chỉ định của bác sĩ, phải đợi ít nhất 1 phút và lặp lại bước 2 đến bước 5 cho mỗi lần xịt. Súc miệng bằng nước sau khi hít liều khuyến cáo. Việc này sẽ làm giảm kích ứng có thể do thuốc gây ra. Sau khi sử dụng, đậy nắp đầu ngậm (xem hình 6).



6

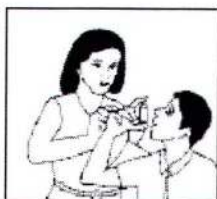
Thực hành trước gương cho vài lần đầu tiên. Nếu bạn thấy sương bốc ra từ đỉnh bình xịt hoặc khòe miệng, điều này cho thấy kĩ thuật bị sai. Hãy bắt đầu lại từ bước 2 (xem hình 7).



7

Với trẻ em:

Trẻ em nên sử dụng bình xịt dưới sự giám sát của người lớn, theo hướng dẫn của bác sĩ (xem hình 8).



8

Vệ sinh:

Vệ sinh đầu ngậm của bình xịt **Combiwave FB** mỗi 7 ngày. Để vệ sinh đầu ngậm:

1. Tháo nắp đầu ngậm
2. Lau bên trong và bên ngoài đầu ngậm mờ bằng vải sạch, khô
3. Đóng nắp đầu ngậm

4. Không để bình xịt vào nước.

Vứt bỏ bình xịt sau khi sử dụng hết số liều ghi trên nhãn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid pMDI chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
- Điều trị chủ yếu hen nặng cấp tính hoặc các cơn hen cấp khác mà đòi hỏi các biện pháp cấp tốc.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Khuyến cáo giảm dần liều khi ngưng điều trị và không nên dừng lại đột ngột.

Tình trạng bệnh xấu đi và các đợt cấp

Nếu bệnh nhân thấy việc điều trị không hiệu quả, hoặc vượt quá liều khuyến cáo cao nhất của phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid, cần phải đi khám bác sĩ. Sự xấu đi đột ngột và tiến triển trong việc kiểm soát hen có thể đe dọa tính mạng và bệnh nhân cần được thăm khám y tế khẩn cấp. Trong trường hợp này, nên cân nhắc tăng điều trị với corticosteroid, ví dụ một đợt corticosteroid uống, hoặc điều trị kháng sinh nếu có nhiễm trùng.

Bệnh nhân cần được tư vấn để luôn sẵn có thuốc hít cấp cứu ở mọi lúc. Cần nhắc bệnh nhân dùng liều duy trì của thuốc phối hợp liều cố định theo chỉ định ngay cả khi không có triệu chứng. Việc sử dụng dự phòng phối hợp liều cố định của Formoterol và Budesonid, ví dụ: trước khi tập thể dục, chưa được nghiên cứu. Nên dùng thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid để đáp lại các triệu chứng hen nhưng không dùng dự phòng thường xuyên, ví dụ trước khi tập luyện. Đối với các trường hợp này, nên xem xét dùng thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh riêng biệt.

Khi các triệu chứng hen được kiểm soát, có thể xem xét để giảm dần liều thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid. Thường xuyên xem xét các bệnh nhân khi hạ bậc điều trị là rất quan trọng. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả của phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid.

Không nên bắt đầu dùng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid cho bệnh nhân trong đợt kịch phát hoặc nếu bệnh hen đang xấu đi đáng kể hoặc cấp tính.

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến hen và đợt kịch phát có thể xảy ra trong khi điều trị với phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid. Nên yêu cầu bệnh nhân tiếp tục điều trị nhưng cần phải khám y tế nếu các triệu chứng hen vẫn không kiểm soát được hoặc xấu đi sau khi bắt đầu dùng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid.

Cơ thất phế quản đảo ngược

Như với liệu pháp hít khác, cơ thất phế quản đảo ngược có thể xảy ra, với sự gia tăng ngay lập tức thở khò khè và ngắn hơi sau khi dùng thuốc. Nếu bệnh nhân bị cơ thất phế quản đảo ngược, nên ngừng dùng thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid ngay lập tức, đánh giá

bệnh nhân và dùng liệu pháp thay thế nếu cần thiết. Co thất phế quản đảo ngược đáp ứng với thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng nhanh và cần được điều trị ngay lập tức.

Tác động toàn thân của glucocorticosteroid

Tác động toàn thân có thể xảy ra với bất kỳ corticosteroid hít nào, đặc biệt khi dùng liều cao trong thời gian dài. Những tác động này ít có khả năng xảy ra với điều trị dạng hít hơn so với corticosteroid uống. Tác động toàn thân có thể bao gồm hội chứng Cushing, biểu hiện dạng Cushing, ức chế tuyến thượng thận, chậm tăng trưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên, giảm mật độ khoáng của xương, đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp, và hiếm hơn, một loạt các hiệu ứng tâm lý hay hành vi bao gồm hiệu động thái quá, rối loạn giấc ngủ, lo âu, trầm cảm hoặc gây hấn (đặc biệt là ở trẻ em).

Ảnh hưởng đến tăng trưởng

Khuyến cáo theo dõi thường xuyên chiều cao của trẻ được điều trị kéo dài với corticosteroid dạng hít. Nếu tăng trưởng chậm lại, việc điều trị nên được đánh giá lại với mục đích giảm liều corticosteroid hít đến liều thấp nhất mà duy trì được hiệu quả kiểm soát hen, nếu có thể. Những lợi ích của điều trị bằng corticosteroid và nguy cơ có thể ức chế sự tăng trưởng phải được cân nhắc cẩn thận. Ngoài ra cần xem xét để giới thiệu bệnh nhân đến chuyên khoa hô hấp nhi.

Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dài hạn cho thấy rằng hầu hết trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng budesonid hít cuối cùng sẽ đạt được chiều cao mục tiêu ở tuổi trưởng thành. Tuy nhiên, đã quan sát thấy việc giảm nhỏ nhưng thoáng qua ban đầu trong tăng trưởng (khoảng 1 cm). Điều này thường xảy ra trong năm đầu tiên điều trị.

Nghiên cứu dài hạn với budesonid hít ở trẻ em ở liều trung bình hàng ngày 400 microgram hoặc ở người lớn với liều hàng ngày 800 microgram đã không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào đến mật độ khoáng của xương. Không có sẵn thông tin về ảnh hưởng của phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid ở liều cao hơn.

Nếu có bất kỳ lý do gì để cho rằng chức năng thượng thận bị suy yếu từ điều trị steroid toàn thân trước đó, cần thận trọng khi chuyển bệnh nhân sang liệu pháp phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid.

Những bệnh nhân chuyển sang từ liệu pháp điều trị corticosteroid toàn thân

Những lợi ích của điều trị bằng budesonid hít thường làm giảm thiểu nhu cầu dùng steroid đường uống, nhưng ở bệnh nhân chuyển từ steroid đường uống có thể vẫn tồn đọng nguy cơ suy giảm chức năng tuyến thượng thận trong một thời gian đáng kể. Việc phục hồi có thể mất một thời gian đáng kể sau khi ngưng điều trị steroid đường uống và do đó bệnh nhân phụ thuộc steroid đường uống chuyển sang budesonid dạng hít có thể vẫn còn nguy cơ do chức năng thượng thận bị suy giảm trong một thời gian đáng kể. Trong tình huống này, chức năng trục HPA (vùng dưới đồi- tuyến yên- tuyến thượng thận) cần được theo dõi thường xuyên. Điều trị kéo dài với liều cao corticosteroid dạng hít, đặc biệt là cao hơn so với liều khuyến cáo, cũng có thể gây ức chế tuyến thượng thận đáng kể trên lâm sàng. Vì vậy nên xem xét bỏ sử dụng corticosteroid toàn thân trong giai đoạn căng thẳng như nhiễm khuẩn nặng hoặc phẫu thuật chọn lọc. Giảm nhanh liều

steroid có thể gây ra cơn thương thận cấp. Triệu chứng và dấu hiệu có thể thấy trong cơn thương thận cấp có thể hơi mơ hồ nhưng có thể bao gồm chán ăn, đau bụng, giảm cân, mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, nôn, giảm mức độ ý thức, co giật, hạ huyết áp và hạ đường huyết.

Điều trị bằng bổ sung steroid đường toàn thân hoặc budesonid hít không nên dừng lại đột ngột.

Trong quá trình chuyển từ điều trị đường uống sang phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid, sẽ có tác dụng steroid toàn thân thấp hơn nói chung, tác dụng này có thể gây xuất hiện các triệu chứng dị ứng hoặc viêm khớp như viêm mũi, eczema và đau cơ khớp. Điều trị đặc hiệu nên bắt đầu cho những điều kiện này. Một tác dụng glucocorticosteroid không đủ nói chung nên được nghi ngờ nếu, trong trường hợp hiếm hoi, các triệu chứng như mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn và nôn xảy ra. Trong những trường hợp này, đôi khi cần tăng tạm thời liều glucocorticosteroid uống.

Tác dụng tại chỗ

Để giảm thiểu nguy cơ nhiễm Candida hầu họng, bệnh nhân cần được hướng dẫn để súc miệng với nước sau khi hít liều duy trì. Nếu nấm hầu họng xảy ra, bệnh nhân cũng nên súc miệng với nước sau khi hít.

Nên đánh giá lại nhu cầu và liều corticosteroid hít ở bệnh nhân lao phổi thể hoạt động hoặc yên lặng, nhiễm nấm và virus ở đường hô hấp.

Tương tác với các thuốc ức chế mạnh cytochrom P450 3A4

Nên tránh dùng đồng thời với itraconazol, ritonavir hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 khác. Nếu điều này là không thể, khoảng thời gian giữa dùng các thuốc tương tác nên càng cách xa càng tốt. Ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP3A4, không khuyến cáo dùng liệu pháp cắt con và liệu pháp duy trì phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid.

Tim mạch và các hệ thống khác

Phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân nhiễm độc giáp, u tủy thượng thận, đái tháo đường, hạ kali máu không được điều trị, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn, hẹp động mạch chủ dưới van tự phát, tăng huyết áp nặng, phình mạch hoặc rối loạn tim mạch nghiêm trọng khác, chẳng hạn như bệnh tim thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh hoặc suy tim nặng.

Tác dụng tim mạch của thuốc chủ vận beta-adrenergic

Cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân kéo dài QTc. Formoterol có thể gây kéo dài QTc.

Hạ kali máu và Tăng đường huyết

Có khả năng hạ kali máu nặng do liều cao chất chủ vận β_2 adrenoceptor. Điều trị đồng thời với các thuốc chủ vận β_2 adrenoceptor với các thuốc có thể gây hạ kali máu hoặc làm tăng tác dụng hạ kali máu, ví dụ: các dẫn xuất xanthin, steroid và thuốc lợi tiểu, có thể thêm vào tác dụng hạ kali máu có thể có của các chủ vận β_2 adrenoceptor. Đặc biệt ~~thận trọng~~ trong bệnh hen không ổn định với việc sử dụng thay đổi các thuốc giãn phế quản cấp cứu, trong hen nặng cấp tính do các rủi ro liên quan có thể được tăng cường bởi tình trạng thiếu oxy và trong các điều kiện khác

khi khả năng hạ kali máu tăng lên. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh trong những trường hợp này.

Như với tất cả các chất chủ vận β_2 adrenoceptor, nên xem xét kiểm soát glucose máu bổ sung ở những bệnh nhân tiểu đường.

Phản ứng quá mẫn ngay lập tức

Phản ứng quá mẫn ngay lập tức có thể xảy ra sau khi dùng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid.

Sử dụng quá nhiều thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid và sử dụng với các thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài khác

Như với các thuốc hít khác có chứa β_2 -adrenergic, không nên sử dụng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid thường xuyên hơn so với khuyến cáo, với liều cao hơn khuyến nghị, hoặc phối hợp với các thuốc khác có chứa thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài, vì có thể dẫn đến quá liều. Tác dụng tim mạch lâm sàng quan trọng và tử vong đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng quá nhiều thuốc cường giao cảm dạng hít. Bệnh nhân sử dụng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid không nên sử dụng thêm thuốc chủ vận β_2 (ví dụ, salmeterol, formoterol fumarat, arformoterol tartrate) vì bất kì lý do nào, bao gồm cả phòng chống cơ thắt phế quản do tập luyện (EIB) hoặc điều trị hen hoặc COPD.

Tử vong liên quan đến hen

Thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài, chẳng hạn như formoterol, một hoạt chất của phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid, làm tăng nguy cơ tử vong liên quan đến hen. Hiện nay dữ liệu sẵn có không đủ để xác định xem sử dụng đồng thời corticosteroid dạng hít hay thuốc kiểm soát hen tác dụng kéo dài khác có làm giảm nhẹ nguy cơ tử vong liên quan đến hen từ LABA không. Dữ liệu có sẵn từ các thử nghiệm lâm sàng đối chứng cho thấy rằng LABA làm tăng nguy cơ nhập viện liên quan hen ở bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên.

Vì vậy, khi điều trị bệnh nhân hen, chỉ nên sử dụng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid cho những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ khi dùng thuốc kiểm soát triệu chứng lâu dài, chẳng hạn như một corticosteroid hít hoặc mức độ bệnh của bệnh nhân đảm bảo rõ ràng cho việc bắt đầu điều trị với cả corticosteroid hít và LABA. Ngay khi đạt được và duy trì kiểm soát hen, đánh giá bệnh nhân đều đặn và hạ bậc (ví dụ như ngừng Combiwave) nếu có thể mà không mất kiểm soát hen, và duy trì bệnh nhân dùng thuốc kiểm soát hen lâu dài, chẳng hạn như một corticosteroid hít. Không sử dụng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid cho bệnh nhân có bệnh hen được kiểm soát đầy đủ với corticosteroid hít liều thấp hoặc trung bình.

Ức chế miễn dịch

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế hệ miễn dịch rất dễ bị nhiễm trùng hơn so với người khỏe mạnh. Ví dụ, thủy đậu và sởi có thể có một đợt nghiêm trọng hơn hoặc thậm chí gây tử vong ở trẻ em nhạy cảm hoặc người lớn đang sử dụng corticosteroid. Ở trẻ em nhạy cảm hoặc người lớn chưa mắc các bệnh này hoặc chưa được tiêm chủng thích hợp, cần chăm sóc đặc biệt để tránh tiếp xúc. Chưa biết làm thế nào mà liều dùng, đường dùng và thời gian dùng corticosteroid ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển nhiễm trùng lan tỏa. Chưa biết sự đóng góp của các bệnh tiềm ẩn

ALS
IG
NH

và/ hoặc điều trị corticosteroid trước đó đối với nguy cơ này. Nếu tiếp xúc, điều trị với globulin miễn dịch thủy đậu (varicella zoster immune globulin (VZIG)) hoặc globulin miễn dịch đường tĩnh mạch (IVIG), nếu thích hợp, có thể được chỉ định. Nếu tiếp xúc với bệnh sởi, dự phòng với globulin miễn dịch (IG) tiêm bắp có thể được chỉ định. (Xem hướng dẫn sử dụng tương ứng cho thông tin kê toa đầy đủ của VZIG và IG). Nếu thủy đậu phát triển, điều trị bằng thuốc kháng virus có thể được xem xét.

Cường thượng thận (Hypercorticism) và ức chế thượng thận

Budesonid, một thành phần của phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid, thường sẽ giúp kiểm soát triệu chứng hen ít ức chế chức năng trục HPA hơn so với liều điều trị tương đương đường uống của prednison. Vì budesonid được hấp thu vào máu và có thể có tác dụng toàn thân ở liều cao hơn, tác dụng có lợi của phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid trong việc giảm thiểu rối loạn chức năng HPA có thể được dự kiến chỉ khi liều lượng khuyến cáo không được vượt quá và bệnh nhân được chỉnh liều đến liều thấp nhất có hiệu quả. Do khả năng hấp thu toàn thân của corticosteroid dạng hít, nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân điều trị với phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid về bất kỳ bằng chứng nào của tác dụng corticosteroid toàn thân. Cần thực hiện chăm sóc đặc biệt trong thời gian theo dõi bệnh nhân hậu phẫu hoặc trong khi căng thẳng về bằng chứng của đáp ứng thượng thận không đầy đủ.

Các tác dụng corticosteroid toàn thân như cường thượng thận (hypercorticism) và ức chế tuyến thượng thận (bao gồm cả cơn thượng thận cấp) có thể xuất hiện ở một số ít bệnh nhân, đặc biệt là khi budesonid được dùng ở liều cao hơn so với liều khuyến cáo trong thời gian dài. Nếu điều này xảy ra, nên giảm từ từ liều của thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid, phù hợp với các quy trình đã được chấp nhận cho giảm corticosteroid đường toàn thân và quản lý các triệu chứng hen.

Tình trạng tăng bạch cầu ưa eosin và Hội chứng Churg-Strauss

Trong trường hợp hiếm hoi, bệnh nhân dùng corticosteroid dạng hít có thể có tình trạng tăng bạch cầu ưa eosin. Một số bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của viêm mạch phù hợp với hội chứng Churg-Strauss, một tình trạng mà thường được điều trị với corticosteroid toàn thân. Những biến cố này thường nhưng không phải lúc nào cũng có liên quan với việc giảm và/hoặc ngưng điều trị corticosteroid đường uống sau khi bắt đầu dùng corticosteroid dạng hít. Bác sĩ nên cảnh giác với tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban viêm mạch, triệu chứng phổi xấu đi, biến chứng tim, và/hoặc bệnh thần kinh có ở những bệnh nhân của họ. Chưa thiết lập được mối quan hệ nhân quả giữa budesonid và những tình trạng tiềm ẩn này.

Các tình trạng cùng tồn tại

Giống như tất cả các thuốc có chứa các amin cường giao cảm, nên sử dụng **Combiwave** thận trọng ở những bệnh nhân có rối loạn cơ giật hoặc nhiễm độc giáp và ở những người thường không đáp ứng với các amin cường giao cảm. Liều chất chủ vận beta₂-adrenoceptor albuterol, khi tiêm tĩnh mạch, đã được báo cáo là làm nặng thêm bệnh tiểu đường và nhiễm toan xeton đã có từ trước.

Viêm phổi và các nhiễm trùng hô hấp khác

Các bác sĩ nên cảnh giác với nguy cơ phát triển của bệnh viêm phổi ở bệnh nhân COPD do các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi và của đợt kịch phát thường chồng chéo lên nhau. Nhiễm trùng đường hô hấp dưới, kể cả viêm phổi, đã được báo cáo sau khi dùng corticosteroid dạng hít.

Giảm mật độ xương

Giảm mật độ xương (BMD) đã được quan sát thấy khi dùng lâu dài corticosteroid dạng hít. Hiện vẫn chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi nhỏ về BMD liên quan đến hậu quả lâu dài như gãy xương. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ lớn giảm mật độ xương như bất động kéo dài, lịch sử gia đình mắc bệnh loãng xương, sau mãn kinh, sử dụng thuốc lá, tuổi cao, dinh dưỡng kém, hoặc sử dụng kéo dài các loại thuốc có thể làm giảm khối lượng xương (ví dụ, thuốc chống co giật, các corticosteroid dùng đường uống) cần được theo dõi và điều trị theo tiêu chuẩn chăm sóc. Do bệnh nhân COPD thường có nhiều yếu tố nguy cơ giảm mật độ xương, khuyến cáo đánh giá BMD trước khi bắt đầu dùng Combiwave FB và định kỳ sau đó. Nếu quan sát thấy có sự giảm đáng kể BMD và Combiwave FB vẫn được coi là liệu pháp điều trị quan trọng đối với COPD, cần đặc biệt cân nhắc sử dụng thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh loãng xương.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác dược động học

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và chất ức chế HIV protease) có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của budesonid và nên tránh sử dụng đồng thời. Nếu không tránh được, khoảng thời gian giữa dùng thuốc ức chế này và budesonid nên càng lâu càng tốt. Ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP3A4, không khuyến cáo dùng liệu pháp cắt cơn và liệu pháp duy trì phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid.

Chất ức chế mạnh CYP3A4 ketoconazol, 200 mg một lần mỗi ngày, làm tăng nồng độ trong huyết tương của budesonid uống đồng thời (liều đơn 3 mg) trung bình sáu lần. Khi dùng ketoconazol 12 giờ sau budesonid, nồng độ chỉ tăng trung bình ba lần, điều này cho thấy khi dùng riêng rẽ có thể làm giảm sự tăng nồng độ trong huyết tương. Dữ liệu hạn chế về sự tương tác này đối với budesonid hít liều cao cho thấy sự tăng đáng kể nồng độ huyết tương (trung bình bốn lần) có thể xảy ra nếu itraconazol, 200 mg một lần mỗi ngày, được dùng đồng thời với budesonid hít (liều đơn 1000 µg).

Tương tác dược lực học

Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm suy yếu hoặc ức chế tác dụng của formoterol. Do đó, không nên dùng **Combiwave** cùng với các thuốc chẹn beta-adrenergic (bao gồm cả thuốc nhỏ mắt) trừ khi có những lý do thuyết phục.

Dùng đồng thời với quinidin, disopyramid, procainamid, phenothiazin, thuốc kháng histamin (terfenadin), thuốc ức chế monoamin oxidase và thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể kéo dài thời gian QTc và làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất.

Ngoài ra L-Dopa, L-thyroxin, oxytocin và rượu có thể làm giảm khả năng dung nạp của tim đối với thuốc cường giao cảm β_2 .

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế monoamin oxidase bao gồm các chất với tính chất tương tự như furazolidon và procarbazin có thể thúc đẩy các phản ứng tăng huyết áp.

Có một nguy cơ cao của loạn nhịp tim ở bệnh nhân được gây tê đồng thời với hydrocarbon halogen hóa.

Sử dụng đồng thời với các thuốc beta-adrenergic khác hoặc các thuốc kháng cholinergic có thể có thêm tác dụng giãn phế quản.

Hạ kali máu có thể làm tăng khuynh hướng loạn nhịp tim ở những bệnh nhân được điều trị bằng glycosid trợ tim.

Không quan sát thấy Budesonid và formoterol tương tác với các thuốc khác được sử dụng trong điều trị hen.

Thuốc lợi tiểu

Những thay đổi ECG và/hoặc hạ kali máu có thể là kết quả của việc dùng thuốc lợi tiểu không giữ kali (như thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid) có thể bị xấu đi cấp tính bởi chất chủ vận beta, đặc biệt là khi vượt quá liều khuyến cáo của chất chủ vận beta. Mặc dù không biết ý nghĩa lâm sàng của những tác dụng này, cần thận trọng trong việc dùng đồng thời thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid với thuốc lợi tiểu không giữ kali.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng thuốc Combiwave FB hay các dạng phối hợp formoterol và budesonid trên phụ nữ có thai. Dữ liệu từ một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở chuột đã cho thấy không có bằng chứng về tác dụng phụ gây ra từ dạng phối hợp này.

Hiện chưa có đủ dữ liệu về việc dùng formoterol trên phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, formoterol đã gây ra các tác dụng không mong muốn khi dùng ở mức liều rất cao đường toàn thân trong các nghiên cứu về tác động lên khả năng sinh sản.

Dữ liệu từ nghiên cứu trên xấp xỉ 2000 phụ nữ có thai dùng thuốc đã chỉ ra không có sự tăng nguy cơ gây quái thai khi dùng budesonid dạng hít. Trong các nghiên cứu trên động vật, các glucocorticosteroid đã cho thấy khả năng gây dị tật, tuy nhiên ít có khả năng xảy ra trên người khi dùng ở liều khuyến cáo.

Các nghiên cứu trên động vật cũng đã xác định mối liên quan của việc dùng quá mức glucocorticoid trước sinh với sự gia tăng nguy cơ chậm phát triển của thai nhi trong tử cung, bệnh tim mạch khi trưởng thành, những thay đổi vĩnh viễn về tỉ trọng thụ thể glucocorticoid, số lượng chất trung gian dẫn truyền thần kinh và hành vi khi dùng ở mức dưới giới hạn liều gây quái thai.

Trong thai kỳ, Combiwave FB chỉ nên dùng khi cân nhắc thấy hiệu quả vượt trội nguy cơ. Nên dùng liều budesonid thấp nhất có hiệu quả để duy trì sự kiểm soát hen tốt.

Budesonid được bài tiết vào sữa mẹ. Tuy nhiên, ở liều điều trị không có tác động nào dự kiến có thể xảy ra trên trẻ bú mẹ. Hiện chưa rõ liệu formoterol có được bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Trên chuột, một lượng nhỏ formoterol đã được phát hiện trong sữa mẹ. Việc dùng Combiwave FB cho phụ nữ đang cho con bú chỉ nên được cân nhắc nếu lợi ích cho người mẹ cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra đối với trẻ.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC
Thuốc phối hợp liều cố định formoterol và budesonid có thể gây chóng mặt (tác dụng không

mong muốn không phổ biến). Bệnh nhân bị hoa mắt chóng mặt hoặc các tác dụng không mong muốn tương tự nên tránh lái xe hay vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Do thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid chứa cả budesonid và formoterol, các tác dụng không mong muốn cùng kiểu đã được báo cáo với các hoạt chất này có thể xảy ra. Không thấy tăng tỷ lệ mắc phản ứng bất lợi sau khi dùng đồng thời của hai hợp chất. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất có liên quan đến thuốc là các tác dụng phụ có thể dự đoán được của điều trị chất chủ vận β_2 adrenoceptor, như run và đánh trống ngực. Các tác dụng này có xu hướng nhẹ và thường biến mất trong vòng một vài ngày điều trị.

Phản ứng bất lợi, có liên quan với budesonid hoặc formoterol, được đưa ra dưới đây, được liệt kê theo phân loại hệ thống cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$) và rất hiếm ($< 1/10\ 000$).

Bảng 1

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Phổ biến	Nhiễm Candida vùng hầu họng
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn tức thì và muộn, ví dụ: chứng phát ban, nổi mề đay, ngứa, viêm da, phù mạch và phản ứng phản vệ
Rối loạn nội tiết	Rất hiếm	Hội chứng Cushing, ức chế tuyến thượng thận, chậm tăng trưởng, giảm mật độ khoáng xương
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hiếm gặp	Hạ kali máu
	Rất hiếm	Tăng đường huyết
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Gây hấn, tâm thần hiệu động thái quá, lo âu, rối loạn giấc ngủ
	Rất hiếm	Trầm cảm, thay đổi hành vi (chủ yếu ở trẻ em)
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Đau đầu, run
	Ít gặp	Chóng mặt
	Rất hiếm	Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt	Rất hiếm	Đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp
Rối loạn tim	Phổ biến	Đánh trống ngực
	Ít gặp	Nhịp tim nhanh
	Hiếm gặp	Loạn nhịp tim, ví dụ rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất, ngoại tâm thu
	Rất hiếm	Đau thắt ngực, kéo dài khoảng QTc
Rối loạn mạch	Rất hiếm	Thay đổi huyết áp

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Phổ biến	Kích thích nhẹ ở cổ họng, ho, khàn giọng
	Hiếm gặp	Co thắt phế quản
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Vết thâm tím
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Chuột rút

Nhiễm candida hầu họng là do lắng đọng thuốc. Tư vấn bệnh nhân súc miệng với nước sau mỗi lần dùng thuốc sẽ giảm thiểu nguy cơ này. Nhiễm Candida hầu họng thường đáp ứng với điều trị bằng thuốc chống nấm tại chỗ mà không cần phải ngừng corticosteroid hít.

Như với liệu pháp hít khác, co thắt phế quản đảo ngược có thể xảy ra nhưng rất hiếm khi, ảnh hưởng đến dưới 1/10.000 người, với sự gia tăng ngay lập tức thở khô khè và hơi thở ngắn sau khi dùng thuốc. Co thắt phế quản đảo ngược đáp ứng với thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng nhanh và cần được điều trị ngay lập tức. Nên ngừng phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid ngay lập tức, bệnh nhân cần được đánh giá và dùng liệu pháp thay thế nếu cần thiết.

Tác dụng toàn thân của corticosteroid hít có thể xảy ra, đặc biệt khi dùng liều cao trong thời gian dài. Những tác dụng này ít có khả năng xảy ra hơn nhiều so với corticosteroid uống. Tác dụng toàn thân có thể có bao gồm hội chứng Cushing, biểu hiện dạng 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 tăng nhãn áp. Tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng và suy giảm khả năng thích ứng với căng thẳng cũng có thể xảy ra. Các tác dụng có lẽ phụ thuộc vào liều lượng, thời gian tiếp xúc, tiếp xúc steroid đồng thời và trước đó và sự nhạy cảm cá nhân.

Điều trị bằng thuốc chủ vận β_2 adrenoceptor có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ trong máu của insulin, axit béo tự do, glycerol và các xeton.

QUÁ LIỀU

Quá liều formoterol có khả năng sẽ dẫn đến tác dụng điển hình của chất chủ vận β_2 adrenoceptor: run, nhức đầu, đánh trống ngực. Các triệu chứng được báo cáo từ các ca riêng lẻ là nhịp tim nhanh, tăng đường huyết, hạ kali máu, kéo dài khoảng QTc, rối loạn nhịp tim, buồn nôn và nôn. Điều trị hỗ trợ và triệu chứng có thể được chỉ định. Dùng một liều 90 microgram trong ba giờ ở bệnh nhân tắc nghẽn phế quản cấp tính không gây quan ngại về an toàn.

Quá liều cấp tính với budesonid, ngay cả ở liều quá mức, có thể sẽ không là một vấn đề lâm sàng. Khi được sử dụng mạn tính với liều lượng quá nhiều, các tác dụng toàn thân của glucocorticosteroid, chẳng hạn như cường thượng thận (hypercorticism) và ức chế tuyến thượng thận, có thể xuất hiện.

Nếu phải ngừng dùng thuốc phối hợp liều cố định Formoterol và Budesonid do quá liều thành phần formoterol của thuốc, phải xem xét việc cung cấp điều trị bằng corticosteroid dạng hít thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: Adrenergic và các thuốc khác cho bệnh tắc nghẽn đường hô hấp.

Mã ATC: R03AK07

Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lực:

Thuốc phối hợp liều cố định của Formoterol và Budesonid chứa formoterol và budesonid, có cơ chế tác dụng khác nhau và cho thấy tác dụng hiệp đồng làm giảm các đợt kịch phát hen. Các thuộc tính cụ thể của budesonid và formoterol cho phép sử dụng thuốc phối hợp như là liệu pháp giảm nhẹ và duy trì, hoặc như là điều trị duy trì bệnh hen.

Budesonid

Budesonid là một glucocorticosteroid mà khi hít vào có tác dụng kháng viêm phụ thuộc vào liều trong đường hô hấp, dẫn đến giảm các triệu chứng và đợt kịch phát hen ít hơn. Budesonid hít có tác dụng phụ ít nghiêm trọng hơn so với corticosteroid đường toàn thân. Chưa biết cơ chế chính xác của tác dụng chống viêm của glucocorticosteroid.

Formoterol

Formoterol là một chất chủ vận chọn lọc β_2 adrenoceptor mà khi hít vào gây giãn cơ trơn phế quản nhanh chóng và kéo dài ở bệnh nhân tắc nghẽn đường hô hấp có hồi phục. Tác dụng giãn phế quản là phụ thuộc vào liều, với sự khởi đầu tác dụng trong vòng 1-3 phút. Thời gian kéo dài tác dụng ít nhất 12 giờ sau khi dùng một liều đơn.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Thuốc phối hợp liều cố định Budesonid và formoterol, và các thuốc đơn thành phần tương ứng đã được chứng minh là tương đương sinh học liên quan đến tiếp xúc toàn thân của budesonid và formoterol, tương ứng. Mặc dù vậy, đã thấy một sự gia tăng nhỏ trong ức chế cortisol sau khi dùng thuốc phối hợp liều cố định so với các thuốc đơn thành phần. Sự khác biệt được coi là không có ảnh hưởng đến an toàn lâm sàng.

Không có bằng chứng về tương tác dược động học giữa budesonid và formoterol. Các thông số dược động học cho các chất tương ứng là có thể so sánh sau khi dùng budesonid và formoterol dưới dạng thuốc đơn thành phần hoặc thuốc phối hợp liều cố định. Đối với budesonid, AUC cao hơn một chút, tốc độ hấp thu nhanh hơn và nồng độ tối đa trong huyết tương cao hơn sau khi dùng thuốc phối hợp liều cố định. Đối với formoterol, nồng độ tối đa trong huyết tương là tương tự như sau khi dùng thuốc phối hợp liều cố định. Budesonid hít được hấp thu nhanh và nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút sau khi hít. Trong các nghiên cứu, lắng đọng trung bình ở phổi của budesonid sau khi hít qua bình hít bột khô dao động từ 32% đến 44% liều phân phối. Sinh khả dụng toàn thân là khoảng 49% liều phân phối. Ở trẻ em 6-16 tuổi, sự lắng đọng ở phổi rơi vào khoảng tương tự như ở người lớn cho cùng liều. Các nồng độ trong huyết tương không được xác định.

Formoterol hít được hấp thu nhanh và nồng độ huyết tương tối đa đạt được trong vòng 10 phút

sau khi hít. Trong các nghiên cứu sự lắng đọng phổi trung bình của formoterol sau khi hít qua bình hít bột khô dao động từ 28% đến 49% liều phân phối. Sinh khả dụng toàn thân khoảng 61% liều phân phối.

Phân bố và chuyển hóa

Liên kết với protein huyết tương là khoảng 50% đối với formoterol và 90% đối với budesonid. Thể tích phân bố là khoảng 4 l/kg đối với formoterol và 3 l/kg đối với budesonid. Formoterol được bất hoạt thông qua các phản ứng liên hợp (các chất chuyển hóa khử nhóm O-CH₃ và khử nhóm formyl có hoạt tính được hình thành, nhưng các chất này chủ yếu được xem là các chất liên hợp không có hoạt tính). Budesonid sinh chuyển hóa mức độ mạnh mẽ hơn (khoảng 90%) ở vòng đầu qua gan thành các chất chuyển hóa glucocorticosteroid hoạt tính thấp. Hoạt tính glucocorticosteroid của các chất chuyển hóa chính, 6-beta-hydroxy-budesonid và 16-alfa-hydroxy-prednisolon, là dưới 1% hoạt tính này của budesonid. Không có dấu hiệu của bất kỳ sự tương tác chuyển hóa hoặc bất kỳ phản ứng chuyển giữa formoterol và budesonid.

Thải trừ

Phần lớn liều formoterol được biến đổi bởi chuyển hóa qua gan theo sau bởi thải trừ qua thận. Sau khi hít, 8% đến 13% liều phân phối của formoterol được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa vào nước tiểu. Formoterol có thanh thải toàn thân cao (khoảng 1,4 l/phút) và thời gian bán thải cuối cùng trung bình 17 giờ.

Budesonid được thải trừ thông qua chuyển hóa chủ yếu được xúc tác bởi enzym CYP3A4. Các chất chuyển hóa của budesonid được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi hoặc ở dạng liên hợp. Chỉ một lượng không đáng kể budesonid không biến đổi đã được phát hiện trong nước tiểu. Budesonid có thanh thải toàn thân cao (khoảng 1,2 l/phút) và thời gian bán thải trong huyết tương sau khi dùng đường tĩnh mạch trung bình là 4 giờ.

Dược động học của formoterol ở trẻ em chưa được nghiên cứu. Dược động học của budesonid và formoterol ở bệnh nhân suy thận chưa được biết. Tiếp xúc của budesonid và formoterol có thể tăng lên ở những bệnh nhân có bệnh gan.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Độc tính quan sát thấy trong các nghiên cứu ở động vật với budesonid và formoterol, dùng dưới dạng kết hợp hoặc riêng rẽ, là những tác dụng liên quan đến hoạt tính dược lý phóng đại.

Trong các nghiên cứu sinh sản trên động vật, corticosteroid như budesonid đã được chứng minh là gây ra dị tật (hở hàm ếch, dị tật xương). Tuy nhiên, những kết quả thực nghiệm trên động vật dường như không có liên quan ở người với liều khuyến cáo. Các nghiên cứu sinh sản trên động vật với formoterol đã cho thấy một phần nào giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực ở nồng độ tiếp xúc toàn thân cao và mất cây ghép cũng như giảm sống còn sau sinh sớm và trọng lượng sinh ở mức tiếp xúc toàn thân cao hơn đáng kể so với mức đạt được trong sử dụng lâm sàng. Tuy nhiên, các kết quả thử nghiệm trên động vật dường như không có liên quan ở người.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

