



TƏSDİQ EDİLMİŞDİR  
Azərbaycan Respublikası  
Səhiyyə Nazirliyi  
Farmakoloji və Farmakopeya  
Ekspert Şurasının sədri

E.M.Ağayev

“ 17 oktyabr 2022-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**SERETİD AKUHALER/DİSKUS** inhalyasiya üçün toz  
SERETIDE ACCUHALER/DISKUS

**Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı:** Salmeterol + Fluticasone propionate

### **Tərkibi**

*Təsiredici maddələr:* 1 blisterin tərkibində vardır: 50 mq salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində), 100 mq flutikazon propionat;  
50 mq salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində), 250 mq flutikazon propionat;  
50 mq salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində), 500 mq flutikazon propionat.

*Köməkçi maddələr:* laktoza monohidrat (tərkibində süd zülalı vardır).

### **Təsviri**

Ağ və ya demək olar ki, ağ rəngli tozdur.

### **Farmakoterapevtik qrupu**

Adrenergik preparatlar, kortikosteroidlərlə və ya antixolinergik preparatlardan başqa digər dərman vasitələri ilə kombinasiyada. Salmeterol və flutikazon.

**ATC kodu:** R03AK06.

### **Farmakoloji xüsusiyyətləri**

#### **Farmakodinamikası**

##### *Astma*

Salmeterol Multi-mərkəzləşdirilmiş Astmanın Öyrənilməsi Tədqiqatı (SMART) böyüklər və yeniyetmələrdə adi terapiyaya əlavə olunan salmeterolun və plasebonun təhlükəsizliyini müqayisəli qiymətləndirən 28 həftəlik US tədqiqatı idi. Baxmayaraq ki, tənəffüs sistemində yaranan vəziyyətlərlə bağlı ölüm və tənəffüs sistemində yaranmış təhlükəli vəziyyətlər olan ilkin son nöqtələrdə əhəmiyyətli dərəcədə fərq aşkarlanmamışdır, tədqiqat göstərdi ki, salmeterol alan xəstələrdə (salmeterol qəbul edən 13176 xəstənin 13 ölüm halı və plasebo qəbul edən 13179 xəstənin 3 ölüm halı ilə müqayisədə) astma ilə əlaqəli ölüm halları xeyli artmışdır. Tədqiqatda pasiyentlərin eyni vaxtda qəbul etdikləri kortikosteroidin təsiri nəzərə alınmamışdır.

*Astma zamanı salmeterol-FP kombinasiyasının tək FP ilə müqayisədə təhlükəsizliyi və effektivliyi*  
İki multi-mərkəzləşdirilmiş 26 həftəlik araşdırmada Salmeterol-FP kombinasiyası və tək FP ilə müqayisədə astma zamanı təhlükəsizliyi və effektivliyi, böyüklər və yeniyetmələrdə (AUSTRI tədqiqatı) və digər kiçik yaşlı pasiyentlər qrupunda 4-11 yaşlı uşaqlarda (VESTRI tədqiqatı) müqayisə olunub. Hər iki tədqiqatda iştirak edən pasiyentlərdə orta ağır və ağır davamlı astma və əvvəlki illərdə anamnezdə astma ilə əlaqəli hospitalizasiya və ya astma kəskinləşməsi müşahidə olunub. Hər bir tədqiqatın ilkin nöqtələri, inhalyasyon kortikosteroid terapiyasına LABA-nın əlavə olunması və bu kombinasiyanın inhalyasyon kortikosteroid (FP) monoterapiyasına, ağır astma ilə

bağlı hadisələrin (astma ilə əlaqəli hospitalizasiya, endotraxeal intubasiya və ölüm) riski baxımından, oxşar effektivliyin qiymətləndirilməsi olub. Bu tədqiqatlarda ikinci effektivlik nöqtələri inhalyasyon kortikosteroid/LABA kombinasiyasının (salmeterol-FP) ağır astma kəskinləşməsində (bronxial astma xəstəliyinin ağırlaşması azı 3 gün sistemkortikosteroidlərin istifadəsi və ya stasionar hospitalizasiya və ya təcili yardım briqadasının, astma üçün sistem kortikosteroidlərin tələb olunması baxımından), inhalyasyon kortikosteroid monoterapiyasından (FP) üstünlüyünün obyektiv qiymətləndirilməsi olub.

Ümumilikdə 11679 və 6208 pasiyent, müvafiq olaraq AUSTRİ və VESTRİ tədqiqatında, randomizə olunmuş və müalicə almışdılar.

Təhlükəsizliyin ilkin son nöqtələrində, hər iki tədqiqat üzrə məlumatlar əldə olunmuşdur (aşağıdakı Cədvəldə baxın).

*Ağır astma ilə əlaqəli hadisələr 26-həftəlik AUSTRİ və VESTRİ tədqiqatı*

	AUSTRİ		VESTRİ	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	Yalnız FP (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	Yalnız FP (n = 3101)
<i>Mürəkkəb ilkin son nöqtə (astma ilə əlaqəli hospitalizasiya, endotraxeal intubasiya və ölüm)</i>	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
<i>Salmeterol-FP/FP Təhlükəlilik əmsalı (95% Eİ)</i>	1.029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1.285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
<i>Ölüm</i>	0	0	0	0
<i>Astma ilə əlaqədar hospitalizasiya</i>	34	33	27	21
<i>Endotraxeal intubasiya</i>	0	2	0	0

<sup>a</sup>Əgər Eİ nəticəsi 95%-dən yuxarı, nisbi riskin qiyməti 2,0-dən az olarsa, o zaman üstünlüyün olması nəticəsinə gəlmək olar.

<sup>b</sup>Əgər Eİ nəticəsi 95%-dən yuxarı, nisbi riskin qiyməti 2,675-dən az olarsa, o zaman üstünlüyün olması nəticəsinə gəlmək olar.

İkincili effektivliyin son nöqtəsi, ilk astma kəskinləşməsinin yaranma vaxtın qısalması, salmeterol-FP kombinasiyası və yalnız FP nisbəti hər iki araşdırmalarda nəzərdən keçirilir, lakin yalnız AUSTRİ tədqiqatında statistik əhəmiyyətli məlumatlar qeyd olunur:

	AUSTRİ		VESTRİ	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP Alone (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP Alone (n = 3101)
<i>Astma kəskinləşməsi olan pasiyentlərin sayı</i>	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
<i>Salmeterol-FP/FP Təhlükəlilik əmsalı (95% CI)</i>	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

*On iki aylıq tədqiqat*

3416 astmalı xəstələrlə aparılan genişmiqyaslı on iki aylıq tədqiqat (Astmaya Optimal Nəzarətin Əldə olunması, GOAL) astmaya nəzarətin əvvəlcədən müəyyənləşdirilən səviyyələrində kortikosteroidin tək halda inhalyasiyasından fərqli olaraq *SERETİD* preparatının təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən olunub. Müalicə hər 12 həftədən bir genişləndirilib, o vaxta qədər ki, ümumi nəzarət<sup>##</sup> nail olunub və ya tədqiq edilən dərmanın ən yüksək dozasına çatdırılıb. Müalicənin ən azı son 8 həftəsinin 7-də nəzarət olunmalıdır.

Tədqiqat göstərdi ki:

- Kortikosteroidin tək halda inhalyasiyası ilə müalicə alan xəstələrin 59%-i ilə müqayisədə *SERETİD* ilə müalicə alan xəstələrin 71%-i<sup>##</sup> “Yaxşı nəzarət olunan” astmaya nail olub.
- Kortikosteroidin tək halda inhalyasiyası ilə müalicə alan xəstələrin 28%-i ilə müqayisədə *SERETİD* ilə müalicə alan xəstələrin 41%-i astmanın<sup>##</sup> “Tam nəzarətinə” nail olub.

Bu təsirlər daha aşağı dozada və tək halda inhalyasiya olunan kortikosteroiddən fərqli olaraq *SERETİD*-də daha erkən müşahidə olunub.

GOAL (Astmaya Optimal Nəzarətin Əldə olunması) həmçinin göstərdi ki:

- Kəskinləşmələrin sayı tək halda inhalyasiya olunan kortikosteroid müalicəsi ilə müqayisədə *SERETİD* ilə 29% daha aşağı düşdü.
- “Yaxşı nəzarət olunan” və “Tam nəzarət olunan” astmaya nail olunması həyat səviyyəsini artırdı. Astma xəstələri üçün xüsusi olaraq hazırlanmış sorğu vəsaitinə əsasən *SERETİD*-lə müalicədən sonra pasiyentlərin 61%-i xəstəliyin həyat keyfiyyətinə təsirinin minimum olduğunu və ya ümumiyyətlə təsir göstərmədiyini qeyd etmişdir (müalicənin başlanğıc mərhələsində belə pasiyentlərin sayı 8% təşkil etmişdir).

#Yaxşı nəzarət olunan astma 2 gün və ya daha az müddətdə 1-dən çox simptom xalın olması (1 simptom xalının təyini: “simptomların gün ərzində, bir qısa müddət ərzində davam etməsi”), SABA-lardan (SABA – Qısamüddətli təsirə malik  $\beta$ -aqonistlər) həftədə 2 gün və ya daha az və 4 dəfə və ya daha istifadəsi, səhər vaxtı proqnozlaşdırılan nəfəs vermə sürətinin 80%-i və ya daha çox olması, gecə oyanmalarının olmaması, kəskinləşmələrin olmaması və müalicənin dəyişdirilməsinə məcbur edən əlavə təsirlərin meydana çıxması. ##Tam nəzarət olunan astma; heç bir simptom olmur, SABA istifadə olunmur, səhər vaxtı proqnozlaşdırılmış nəfəs vermə sürətinin 80%-i və ya daha çox olması, gecə oyanmalarının olmaması, kəskinləşmələrin olmaması, və müalicənin dəyişdirilməsinə məcbur edən əlavə təsirlərin meydana çıxması.

İki növbəti tədqiqat isə tək halda inhalyasiya olunan kortikosteroid müalicəsindən fərqli olaraq kortikosteroidi 60% daha az dozada *SERETİD* ilə birlikdə istifadə edən xəstədə ağciyər funksiyasında, simptomusuz günlərin sayında və təxirəsalınmaz yardım üçün istifadə olunan dərmandan istifadənin azaldılmasında irəliləyişlər müşahidə edib, halbuki, bronxial biopsiya və broxoalveolyar lavaj yolu ilə yoxlanılan nəfəs yollarının iltihabına səbəb olan ilkin amilə nəzarət saxlanılmışdır.

Əlavə tədqiqatlar göstərib ki, *SERETİD* ilə müalicə zamanı plasebo və tək individual komponentlərlə müalicə ilə müqayisədə ağciyər funksiyasında, simptomusuz günlərin sayında və dərmandan istifadənin azaldılmasında mühüm irəliləyişlərə nail olunub. GOAL (Astmaya Optimal Nəzarətin Əldə olunması) tədqiqatından əldə olunan nəticələr göstərdi ki, *SERETİD* ilə nail olunan bu irəliləyişlər 12 ay ərzindən çox müddətdə saxlanılmışdır.

*AXOX (Ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəliyi)*

Qısa müddətli  $\beta_2$ -aqonistlərin istifadəsindən sonra 10% -dən çox bərpa müşahidə olunan simptomatik AXOX: pasiyentlər 6 ay ərzində aparılan və plasebo ilə nəzarət olunan klinik tədqiqatlar göstərib ki, həm 50/250, həm də 50/500 mikroqram dozada *SERETİD* preparatının müntəzəm istifadəsi tez bir zamanda və əhəmiyyətli dərəcədə ağciyər funksiyasını yaxşılaşdırır, təngnəfəsliyi və təcili yardım üçün istifadə olunan dərmanların istifadəsini azaldır. Həmçinin sağlamlıq vəziyyəti ilə bağlı da əhəmiyyətli irəliləyişlərə nail olunub.

Qısa müddətli  $\beta_2$ -aqonistlərin istifadəsindən sonra 10%-dən az bərpa müşahidə olunan simptomatik AXOX: pasiyentlərdə, 6 və 12 ay ərzində aparılan və plasebo ilə nəzarət olunan klinik tədqiqatlar göstərib ki, 50/500 mikroqram dozada *SERETİD* preparatının müntəzəm istifadəsi ağciyər funksiyasını tez bir zamanda və əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır, təngnəfəsliyi və təcili yardım üçün istifadə olunan dərmanların istifadəsini azaldır. 12 ay ərzində AXOX kəskinləşmələri riski və kortikosteroid ilə əlavə müalicəyə tələbat əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Həmçinin sağlamlıq vəziyyəti ilə bağlı da əhəmiyyətli irəliləyişlərə nail olunub.

50/500 mikroqram dozada qəbul olunan *SERETİD* həm əvvəl siqaret çəkmiş, həm də hazırda siqaret çəkən şəxslərdə AXOX kəskinləşmələri riskini azaltmaqda, ağciyər funksiyasında və sağlamlıq vəziyyətində irəliləyişlər etməkdə effektiv olmuşdur.

*TORCH tədqiqatı (AXOX-un müalicəsində inqilaba doğru)*

TORCH AXOX-lu xəstələrdə bütün səbəblərdən baş verən ölümə bağlı gündə iki dəfə 50/500 mikroqram *SERETİD* Akuhaler/Diskus, gündə iki dəfə 50 mikroqram salmeterol Akuhaler/Diskus, gündə iki dəfə 500 mikroqram FP Akuhaler/Diskus və ya plasebo ilə aparılan müalicənin effektini qiymətləndirmək üçün aparılan 3 illik tədqiqatdır. İlkin mərhələdə FEV<sub>1</sub> göstəricisi (pre-bronxodilatator) <60% olan orta və ağır dərəcəli AXOX xəstələri ikiqat-kör üsulla dərman müalicəsinə randomizasiya olunmuşdur. Tədqiqat ərzində xəstələr adi AXOX müalicəsi aldılar (uzunmüddətli sistemli kortikosteroid, uzunmüddətli təsirə malik bronxodilatolar və digər inhalyasiya kortikosteroidləri istisna olmaqla). Tədqiqat dərmanının istifadəsini dayandırılmasından asılı olmadan bütün xəstələr 3 il boyu sağ qalma statusuna görə

qiymətləndirilmişdilər. İlk son nöqtə kimi plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* ilə 3 illik müalicə ərzində bütün səbəblərdən yaranan ölümlərin sayının azalması götürülmüşdür.

	<i>Plasebo</i> <i>N = 1524</i>	<i>Salmeterol 50</i> <i>N = 1521</i>	<i>FP 500</i> <i>N = 1534</i>	<i>SERETİD 50/500</i> <i>N = 1533</i>
<b>3 ildə bütün səbəblərdən baş verən ölümlərin sayı</b>				
<b>Ölüm sayı (%)</b>	<b>231</b> <b>(15,2%)</b>	<b>205</b> <b>(13,5%)</b>	<b>246</b> <b>(16,0%)</b>	<b>193</b> <b>(12,6%)</b>
<b>Təhlükə nisbəti və Plasebo (CI)<sub>p</sub> dəyəri</b>	<b>Mövcud deyil</b>	<b>0,879</b> <b>(0,73, 1,06)</b> <b>0,180</b>	<b>1,060</b> <b>(0,89; 1,27)</b> <b>0,525</b>	<b>0,825</b> <b>(0,68, 1,00)</b> <b>0,052<sup>1</sup></b>
<b>Təhlükə nisbəti SERETİD 50/500 və komponentlər (CI)<sub>p</sub> dəyəri</b>	<b>Mövcud deyil</b>	<b>0,932</b> <b>(0,77, 1,13)</b> <b>0,481</b>	<b>0,774</b> <b>(0,64, 0,93)</b> <b>0,007</b>	<b>Mövcud deyil</b>

<sup>1</sup> Siqaret çəkənləri ayırmaqla aparılan təhlildə ilkin effektivlik müqayisəsində 2 ilkin təhlillər üçün nizamlanan P dəyəri

*SERETİD* plasebo ilə müqayisədə 3 il müddətində 17,5% ölüm riskini azaltmışdı (Risk nisbəti 0,825 (95% CI 0,68, 1,00, p=0,052; hamısı aralıq təhlillər üçün nizamlanmışdır). Plasebo ilə müqayisədə (p=0,525) flutikazon propionatın istifadəsi zamanı 6%, plasebo ilə müqayisədə (p=0,525) salmeterolun istifadəsi zamanı isə 3 il ərzində olan ölüm riskində 12% azalma baş verib. Cox Proportional Hazard Modelinin istifadəsi ilə aparılan yardımçı təhlillər göstərdi ki, təhlükə nisbətinin 0,811(95% CI 0,670, 0,982, p=0,031) təşkil etmişdir ki, bu da plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* ölüm riskini 3 il ərzində 19%-ə qədər azaltmasını təsdiq etmişdir. Mühüm faktorlara uyğun olaraq (siqaret istifadəçisi olub-olmaması, yaş, cins, region, bədən çəki indeksi, gücləndirilmiş nəfəs vermə həcmi) nizamlanmışdı. Bu faktorlar səbəbindən müalicənin fərqlənməsinə dair heç bir məlumat yoxdur.

3 il ərzində AXOX səbəbindən ölənlərin 6,0%-i plasebo, 6,1%-i salmeterol, 6,9%-i flutikazon propionat, 4,7%-i *SERETİD* ilə müalicə alırdı.

*SERETİD* plasebo ilə müqayisədə kəskinləşmələrin sayını 25% (95% CI: 19%-dən 31%-ə kimi; p<0,001) azaltdı. *SERETİD* salmeterol ilə müqayisədə kəskinləşmələrin sayını 12% (95% CI: 5%-dən 19%-ə kimi, p=0,002), flutikazon propionat ilə müqayisədə isə 9% (95% CI: 1%-dən 16%-ə kimi, p=0,024) azaltdı. Salmeterol və flutikazon propionat plasebo ilə müqayisədə müvafiq olaraq kəskinləşmələrin sayını 15% (95% CI: 7%-dən 22%-ə kimi; p<0,001) və 18% (95% CI: 11%-dən 24%-ə kimi; p<0,001) azaltdı.

“Müqəddəs Ceorgiyanın Respirator sorğu vəsaiti”-nə əsasən (SGRQ), plasebo ilə müqayisədə bütün aktiv müalicələr zamanı həyatın keyfiyyəti artmışdı. *SERETİD* ilə 3 illik müalicə boyu orta inkişaf plasebo ilə müqayisədə -3,1 vahid (95% CI: -4,1-dən -2,1-ə kimi; p<0,001), salmeterol ilə müqayisədə -2,2 vahid (p<0,001), flutikazon propionat ilə müqayisədə isə 1,2 vahid (p=0,017) olmuşdur.

3 illik müalicə ərzində FEV<sub>1</sub> dəyərləri plasebo müalicəsi ilə müqayisədə *SERETİD* ilə müalicə zamanı daha yüksək idi (3 il ərzində orta fərq 92 ml, 95% CI: 75-dən 108 ml-ə qədər; p<0,001). *SERETİD* həmçinin FEV<sub>1</sub>-in yaxşılaşdırmaqda salmeterol və flutikazon propionatdan daha effektiv olmuşdur (orta fərq 50 ml salmeterol üçün p<0,001 və 44 ml flutikazon propionat üçün p<0,001).

Araşdırmanın aparıldığı 3 il ərzində pnevmoniyanın olması ehtimalı plasebo ilə müalicə alanlarda 12,3%, salmeterol ilə 13,3%, flutikazon propionat ilə 18,3%, *SERETİD* ilə 19,6% olmuşdur (Plasebo ilə müqayisədə risk nisbəti: 1,64, 95% CI: 2,01-dən 1,33-ə qədər, p<0,001). Pnevmoniyada ilə bağlı ölüm hallarının sayında heç bir yüksəliş qeyd edilməmişdir; müalicə müddətində pnevmoniya əsas səbəb kimi ehtimal olunan xəstələrin 7-si plasebo, 9-u salmeterol, 13-ü flutikazon propionat, 8-i *SERETİD* olmuşdur. Sümük sınıması ehtimalında heç bir əhəmiyyətli fərq yox idi (5,1% plasebo, 5,1% salmeterol, 5,4% flutikazon propionat və 6,3% *SERETİD*; plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* ilə bağlı risk nisbəti: 1,22, 95% CI: 0,87-dən 1,72-ə qədər, p=0,248). Gözdə, sümüklərdə və hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemində olan pozğunluqların tezliyi aşağı idi,

müalicələr arasında heç bir fərq müşahidə olunmamışdır. Salmeterol qəbul edən müalicə qruplarında ürək-damar sistemində olan pozğunluqların artması ilə bağlı heç bir məlumat daxil olmamışdır.

#### *Hamiləlik zamanı astmanın müalicəsində istifadə olunan flutikazon tərkibli dərmanlar*

İlk trimestr zamanı FP və *SERETİD* qəbul etmiş qadınlarda qeyri-FP tərkibli İKS qəbul edən qadınları müqayisə etməklə əhəmiyyətli anadanqəlmə qüsurların yaranma riski müşahidəli retrospektiv epidemioloji koort tədqiqat aparılmışdır. Tədqiqat Böyük Britaniyanın səhiyyənin electron sisteminə əsasən aparılmışdır. Bu tədqiqata plasebo nəzarətli müqayisə preparatı daxil edilməmişdir.

Astma koortasından olan İKS qəbul etmiş 5362 hamiləlikdən 131 əhəmiyyətli anadanqəlmə qüsür (ƏAQ) aşkarlanmışdır; 1612 (30%) FP və ya *SERETİD* qəbul etmişdir ki, onlardan 42 ƏAQ aşkarlanmışdır. 1 ilə müəyyən olunmuş ƏAQ üçün risk nisbəti orta ağır astma hallarında FP vs qeyri-FP üzrə 1,1 (95%CI: 0,5-2,3), ağır astma üçün isə 1,2 (95%CI: 0,7-2,0) təşkil etmişdir. İlk trimestrdə ƏAQ üzrə FP-lə *SERETİD* arasında risk fərqi aşkarlanmamışdır. ƏAQ-in mütləq riski bütün astma ağırlıq kateqoriyalarına görə FP təsirinə məruz qalmış hər 100 hamiləliyə 2,0-2,9 təşkil etmişdir. Bu nəticə Ümumi Praktikaüzrə Tədqiqat Məlumat bazasından əldə olunmuş astma müalicəsinə məruz qalmayan 15,840 hamiləlik nəticələri ilə müqayisəli olmuşdur (2,8 ƏAQ hər 100 hamiləlik halına).

#### *Təsir mexanizmi*

*SERETİD*-in tərkibində müxtəlif təsir mexanizmlərinə malik salmeterol və flutikazon propionat var. Salmeterol simptomlara qarşı müdafiəni təşkil edir, flutikazon propionat isə ağciyər funksiyasını yaxşılaşdırır və kəskinləşmənin qarşısını alır. *SERETİD* β-aqonistlər və inhalyasiya olunan kortikosteroid ilə müalicə alan xəstələr üçün daha əlverişli rejim təmin edir. Hər iki dərmanın müvafiq təsir mexanizmləri aşağıda qeyd olunub:

#### *Salmeterol*

Salmeterol selektiv uzunmüddətli təsirə (12 saat) malik və reseptorun xarici tərəfi ilə birləşən uzun zəncirli β<sub>2</sub>-adrenoreseptorların aqonistidir.

Salmeterolun belə farmakoloji xüsusiyyətləri histamin mənşəli bronxokonstriksiyanın qarşısını alır və qısamüddətli təsirə malik β<sub>2</sub>-aqonistlərin tövsiyə olunan dozası ilə müqayisədə ən azı 12 saat davam edən bronxodilatasiyanın daha uzunmüddətli olmasını təmin edir.

*In vitro* aparılan sınaqlar göstərmişdir ki, salmeterol insan ağciyərlərindən, tosqun hüceyrələrinin histamin, leykotrien və prostoqlandin D<sub>2</sub> kimi mediatorlarının uzun müddətli təsirə malik inhibitorudur.

Salmeterol insanlarda inhalyasiya olunan allergenlərə qarşı sürətli və gecikmiş reaksiyanın qarşısını alır; bronxodilatatorun təsiri itən zaman tək bir dozadan sonra onun effekti 30 saat davam edir. Salmeterolun tək dozası broxial hiperhəssaslığı zəiflədir. Bu xüsusiyyətlər göstərir ki, salmeterolun əlavə qeyri-bronxgenişləndirici fəaliyyəti var, lakin bunun tam klinik əhəmiyyəti aydın deyil. Bu mexanizm kortikosteroidlərin iltihabəleyhinə olan effektindən fərqlidir.

#### *Flutikazon propionat*

Tövsiyə olunan dozada inhalyasiya olunan flutikazon propionat kortikosteroidlərin sistematik qəbulu zamanı müşahidə olunan əlavə təsirlər olmadan astmanın kəskinləşməsinin aşağı düşməsi və simptomların azalması ilə nəticələnərək, ağciyərlərdə güclü qlukokortikoid iltihabəleyhinə təsirə malikdir.

Inhalyasiya olunan flutikazon propionat ilə xroniki müalicə zamanı, hətta uşaqlarda və böyüklərdə tövsiyə olunan ən yüksək doza verildikdə belə, böyrəküstü vəzinin hormonlarının gündəlik ifraz olunması adətən normada qalır. Digər inhalyasiya steroidlərinin qəbulundan sonra, əvvəl və hazırda oral steroidlərin fasiləli şəkildə istifadəsinə baxmayaraq, gündəlik ifraz tədricən artır, beləliklə, flutikazon propionatın inhalyasiyasından sonra belə, böyrəküstü vəzi normal funksiya göstərməyə davam edir. Sınaqların nəticəsi göstərir ki, xroniki müalicə zamanı böyrəküstü vəzinin ehtiyatı normal şəkildə qalır. Buna baxmayaraq, əvvəlki müalicə nəticəsində böyrəküstü vəzinin ehtiyatında olan hər hansı bir pozulma qalığı bir müddət qala bilər və bu, nəzərdə saxlanmalıdır (*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirlərinə baxın*).

#### *Farmakokinetikası*

Heyvan və insanlarda inhalyasiya yolu ilə salmeterol və flutikazon propionatın birlikdə qəbulunun komponentlərin ayrı-ayrılıqda farmakokinetikasına təsir göstərməsi haqqında dəlil yoxdur.

Bu səbəbdən farmakokinetik məqsədlə hər bir komponent ayrı-ayrılıqda baxıla bilər.

15 sağlam şəxsin iştirak etdiyi, dərmanın qarşılıqlı təsirini öyrənmək üçün aparılan plasebo ilə nəzarət olunan tədqiqatda *SEREVENT* (gündə iki dəfə 50 mq inhalyasiya) və CYP3A4 inhibitoru ketokonazolun (gündə bir dəfə 400 mq oral qəbul) 7 gün müddətində birlikdə qəbulu salmeterolun plazmada olan təsirində əhəmiyyətli artımla nəticələndi (1,4-dəfə  $C_{max}$  və 15-dəfə AUC). Təkrar doza verilmə zamanı salmeterolun toplanmasında heç bir artım müşahidə olunmayıb. QTc intervalının artması və ya sinus taxikardiyası nəticəsində yaranan ürək döyünməsi səbəbindən 3 şəxsə *SEREVENT* və ketokonazolun birlikdə verilməsi dayandırılıb. Qalan 12 şəxsə *SEREVENT* və ketokonazolun birlikdə qəbulu ürək vurğularının sayı, QTc-nin intervalı və qan kaliumunda əhəmiyyətli klinik təsirlərlə nəticələnmədi (*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri və Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirlərə baxın*).

#### *Salmeterol*

Salmeterol ağciyərlərdə fəaliyyət göstərir, ona görə də plazma səviyyəsi müalicə effektinin göstəricisi deyil. Əlavə olaraq müalicəvi dozanın inhalyasiyası (təxminən 200 pikoqram/ml və ya daha az) zamanı aşağı plazma konsentrasiyası səbəbindən plazmada dərmanın yoxlanması ilə bağlı texniki çətinlik olduğuna görə salmeterolun farmakokinetikası ilə bağlı çox az məlumat var. Salmeterol ksinofoatın müntəzəm dozasının qəbulundan sonra qan dövrənində təxminən 100 nq/ml sabit konsentrasiyaya çatan hidrokisinaftoik turşusu aşkar oluna bilər. Bu konsentrasiyalar intoksikasiya araşdırmaları zamanı müşahidə olunan stasionar səviyyələrdən 1000 dəfə daha aşağıdır. Nəfəs yollarının obstruktiv xəstəliyi olan pasiyentlərdə müntəzəm dozanın uzunmüddətli (12 aydan çox) qəbulu zamanı heç bir zərərli təsir müşahidə olunmayıb.

*In vitro* aparılan təcrübə göstərdi ki, salmeterol müvafiq olaraq sitoxrom P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4) ilə  $\alpha$ -hidroksisalmeterola aktiv şəkildə metabolizə olunur. Sağlam könüllülərə salmeterol və eritromisin (gündə 3 dəfə 500 mq eritromisin) təkrar dozasının verilməsi ilə aparılan tədqiqatlarda farmokodinamik təsirlərdə heç bir əhəmiyyətli klinik dəyişiklik müşahidə olunmadı. Baxmayaraq ki, salmeterol-ketokonazolun qarşılıqlı təsiri ilə bağlı tədqiqat salmeterolun plazmaya olan təsirində əhəmiyyətli artıma gətirib çıxardı (*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri və Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirlərə baxın*)

#### *Flutikazon propionat*

Inhalyasiya və damara yeritmə barədə farmakokinetik məlumatların müqayisəli təhlilini apararkən inhalyasiya vasitələrinin hər biri üçün flutikazon propionatın beten mövcud qurğuları üçün biomənimsənilməsi qiymətləndirilib. Yaşlı sağlam insanlarla aparılan tədqiqat zamanı müvafiq olaraq flutikazon propionat Akuhaler/Diskus (7,8%), flutikazon propionat Diskhaler (9,0%), flutikazon propionat Evohaler (10,9%), salmeterol-flutikazon propionat Evohaler (5,3%), salmeterol-flutikazon propionat Akuhaler/Diskus (5,5%) vasitələrinin biomənimsənilməsi qiymətləndirilib. AXOX və astmalı xəstələrdə inhalyasiya olunan flutikazon propionatın daha az dərəcədə sistemli təsiri müşahidə olunub. Dərmanın sistemli sorulması əsasən ağciyərlər vasitəsilə baş verir və ilk mərhələdə sürətli, sonra isə davamlı xarakter daşıyır. Inhalyasiya olunan dozanın qalanı udula bilər, lakin ilkin olaraq metabolizm sistemində və suda aşağı ərimə qabiliyyətinə malik olduğuna görə sistemli təsire minimum imkan yaradır (1%-dən aşağı). Artan inhalyasiya dozası ilə sistemli təsirdə xətti artım yaranır. Flutikazon propionat yüksək plazma klirensi (1150 ml/dəq), stasionar vəziyyətdə böyük paylanma həcmi (təxminən 300L), təxminən 8 saatlıq yarımxaricolma dövrü ilə xarakterizə olunur. Plazma zülalları ilə birləşməsi yüksəkdir (91%). Flutikazon propionat sitoxrom P<sub>450</sub> fermenti CYP3A4 ilə qeyri-aktiv karbon turşularınınin metabolizmi əsasında qan dövrənindən tezliklə təmizlənir. Flutikazon propionatın böyrəklərdən klirensi əhəmiyyətli deyil (<0,2%) və metabolit formasında 5%-dən azdır. CYP3A4 inhibitorlarını birlikdə qəbul edərkən diqqətli olmaq lazımdır, çünki flutikazon propionatın sistemli təsiri arta bilər.

#### *Xüsusi pasiyent qrupları*

##### *SERETİD*

##### *Akuhaler/Diskus*

Astmalı xəstələrlə bağlı məlumatlardan istifadə edilməklə farmakokinetik təhlillər həyata keçirildi (flutikazon propionat üçün doqquz, salmeterol üçün beş klinik tədqiqat) və aşağıdakı nəticələr əldə olundu:

- Flutikazon propionatın monoterapiyası (100 mikroqram) ilə müqayisədə SERETİD-nin (50/100 mikroqram) istifadəsi nəticəsində flutikazon propionatın böyüklər və

yeniyyətlərdə (nisbət 1,52 [90% CI 1,08, 2,13]) və uşaqlarda (nisbət 1,20 [90% CI 1,06, 1,37]) təsiri daha yüksək olmuşdur.

- *SERETİD*-i (50/100 mikroqram) qəbul edən uşaqlarda böyüklər və yeniyyətlərlə müqayisədə flutikazon propionatın daha yüksək təsiri müşahidə olunmuşdur (nisbət 1,63 [90% CI 1,35, 1,96]).
- Bu məlumatların klinik əhəmiyyəti məlum deyil, lakin, 12 həftəyə qədər davam edən klinik tədqiqatlar zamanı həm böyüklər və yeniyyətlərdə, həm də uşaqlarda *SERETİD* (50/100 mikroqram) və flutikazon propionat (100 mikroqram) ilə müalicəni müqayisə edərkən hipotalamus-hipofiz-adrenal sisteminə olan təsirlərdə heç bir fərq müşahidə olunmayıb.
- Ekvivalent dozada flutikazon propionatın monoterapiyası ilə müqayisədə daha yüksək *SERETİD* 50/500 mikroqram dozasının qəbulu zamanı flutikazon propionatın daha yüksək təsiri ilə nəticələnmişdir.
- *SERETİD*-i (50/100 mikroqram) qəbul edən uşaqlarda böyüklər və yeniyyətlərə nisbətən salmeterolun daha yüksək təsiri müşahidə olunmuşdur (nisbət 1,23 [90% CI 1,10, 1,38]).
- Bu məlumatların klinik əhəmiyyəti məlum deyil, lakin, 12 həftəyə qədər davam edən klinik tədqiqatlar zamanı böyüklər, yeniyyətlər və uşaqlarda tremor və ya ürək-damar sisteminə təsirlərdə fərqlər müşahidə olunmayıb.

#### *Klinikayaqədərki məlumatları*

Flutikazon propionat və salmeterol ksinofoatın toksikliyi heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda geniş sürətdə yoxlanıb. Əhəmiyyətli intoksikasiya əlamətlərin yalnız doza həddinin aşılması zamanı baş vermişdir və bu əlamətlər güclü təsir göstərən  $\beta_2$ -adrenoreseptor aqonistlər və qlukokortikosteroidlərin gözlənilən təsirləri olmuşdur. Salmeterol ksinofoat və ya flutikazon propionat genetik toksiklik üzrə potensial nümayiş etdirməmişdir.

Uzunmüddətli tədqiqatlarda salmeterol ksinofoat siçanların uşaqlığında və siçovulların periton bükünlərində sayə əzələlərin xoşxassəli şişlərin yaranmasına səbəb olmuşdur.

Gəmiricilər dərmanların təsiri nəticəsində yaranmış şişlərə qarşı həssasdırlar. Salmeterol insanlar üçün əhəmiyyətli onkoloji risk amili kimi hesab edilmir.

Flutikazon propionat və salmeterol ksinofoatın yüksək dozalarda qəbulu ürək-damar sistemində bir sıra təsirlərlə nəticələndi. Siçovullarda meydana gələn yüngül atrial miokardit, fokal koronar arteriit keçici xarakter daşımışdır və müntəzəm dozalanma ilə aradan qaldırıldı. İtlərdə ürək vurğularının sayının artması salmeterolun tək istifadəsindən daha çox birlikdə istifadəsi zamanı daha çox artmışdı. İnsanlarla tədqiqat zamanı ürək-damar sisteminə müvafiq klinik əhəmiyyətli, ciddi, mənfi təsir müşahidə olunmayıb.

Hər iki maddənin birlikdə qəbulu heyvanlarda digər siniflərə məxsus toksikliyi dəyişməmişdir.

#### **İstifadəsinə göstərişlər**

Farmakoloji forması: inhalyasiya üçün toz

*Astma (Tənəffüs yollarının geridönən obstruktiv xəstəliyi)*

*SERETİD* astmanın (Tənəffüs yollarının geridönən obstruktiv xəstəliyi) müntəzəm müalicəsi üçün təyin olunur.

Bura daxildir:

uzunmüddətli təsire malik  $\beta$ -aqonistlər və inhalyasion kortikosteroidlərin effektiv dozasını qəbul edən xəstələr.

Hazırda inhalyasion kortikosteroidlərlə müalicə fonunda simptomları qalmaqda olan xəstələr.

Müntəzəm bronxgenişləndirici preparatların qəbulu fonunda inhalyasion kortikosteroidlərə tələbatı olan xəstələr.

*Ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX)*

*SERETİD* xroniki bronxit və emfizema da daxil olmaqla, ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəliyinin (AXOX) müntəzəm müalicəsində təyin olunur və onun istifadəsi nəticəsində bütün səbəblərdən yaranan ölüm hallarının sayının aşağı düşməsi qeydə alınmışdır.

#### **Əks göstərişlər**

Anamnezdə *SERETİD* preparatının hər hansı maddəsinə qarşı yüksək həssaslığın olması. Süd zülalına ağır allergiyası olan xəstələrə, *SERETİD* əks göstərişdir.

### **Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri**

*SERETİD* Akuhaler/Diskus qısamüddətli və sürətli bronx genişləndiricinin (məsələn, salbutamol) tələb olunduğu kəskin simptomların aradan qaldırılması üçün nəzərdə tutulmayıb. Xəstələrə daima öz yardımçı dərmanlarını yanında saxlamaqları ilə bağlı məsləhətlər verilməlidir.

Simptomları yüngülləşdirən qısa təsirli bronx genişləndiricilərdən istifadənin artması xəstəliyin nəzarətdən çıxmasına işarə edir və beləliklə, xəstələr həkim tərəfindən yoxlanmalıdırlar.

Astmaya nəzarətin qəfil və progressivləşən formada pisləşməsi həyati təhlükə daşıyır və həmin xəstə həkim tərəfindən yoxlanmalıdır. Kortikosteroidlərin dozasının artırılması nəzərdən keçirilməlidir. Həmçinin, *SERETİD* preparatının cari dozasının astmaya nəzarətdə kifayət qədər uğurlu təsir göstərə bilmədiyi təqdirdə xəstə həkim tərəfindən yoxlanmalıdır.

Kəskinləşmə riski olduğu üçün, astmalı xəstələrdə *SERETİD* ilə müalicə qəflətən dayandırılmamalıdır, müalicə həkiminin nəzarəti altında doza tədricən azaldılmalıdır. AXOX xəstələrində simptomatik dekompensasiya yaranarsa müalicə dayandırılıla bilər və həkim nəzarəti altında saxlanılır.

*SERETİD* preparatını qəbul edən AXOX xəstələrlə aparılan tədqiqatlarda pnevmoniya hallarının artması qeyd olunmuşdur (*Əlavə təsirlərə baxın*). Həkimlər müalicə alan AXOX xəstələrdə pnevmoniyanın yaranmasını nəzərdə saxlamalıdırlar, çünki pnevmoniya və kəskinləşmənin klinik xüsusiyyətləri çox hallarda eyni vaxtda yaranabilir.

Tərkibində kortikosteroid olan bütün dərman vasitələri kimi *SERETİD* də aktiv və qeyri-aktiv ağciyər vərəmi olan xəstələrə ehtiyatla təyin olunmalıdır.

*SERETİD* tireotoksikozu olan xəstələrə ehtiyatla təyin olunmalıdır.

Bütün simpatomimetik dərmanlar ilə müalicə zamanı olduğu kimi, *SERETİD*in dozası terapeutik dozadan yüksək olduqda, ürək-damar sistemitərəfindən sistolik qan təzyiqi və ürək vurğularının sayının artması kimi olan simptomlar müşahidə olunur. Buna görə də, *SERETİD* ürək-damar xəstəliyi olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Bütün simpatomimetik dərmanlar terapeutik dozadan daha yüksək dozada istifadə edildikdə, qanda kaliumun azalması baş verə bilər.

Ona görə də *SERETİD* qanda kaliumun səviyyəsi aşağı olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Kortikosteroidin uzun müddət, xüsusilə yüksək dozada inhalyasion yolla istifadəsi əlavə fəsadlara yol açabilir; bu cür təsirlər kortikosteroidin oral şəkildə qəbulu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azdır (bax: "*Doza həddinin aşılması*"). Mümkün əlavə təsirlərə sümüyün mineral sıxlığının azalması, katarakta, qlaukoma və mərkəzi seroz xoriorinopatiya habelə uşaqlarda və yeniyetmələrdə rast gəlinən inkişafdan geri qalma, böyrəküstü vəzi funksiyasının azalması, Kuşinq sindromu, kuşinqoid əlamətləri daxildir.

Bu səbəbdən, inhalyasiya olunan kortikosteroidin dozasının ən aşağı effektiv dozaya qədər titrlənməsi astmalı xəstələr üçün mühüm əhəmiyyət daşıyır.

Stresslə müşayiət olunan təxirəsalınmaz vəziyyətlərdə böyrəküstü vəzin reaksiyasında pozğunluqların baş vermə ehtimalı nəzərə alınmalıdır və müvafiq kortikosteroid müalicəsinin aparılması nəzərdən keçirilməlidir (bax: "*Doza həddinin aşılması*").

Tövsiyə olunur ki, uzunmüddətli inhalyasion kortikosteroid müalicəsi qəbul edən uşaqların boy göstəricilərinə müntəzəm olaraq nəzarət olunsun. Böyrəküstü vəzinin reaksiyasında pozğunluqların baş verməsi səbəbindən oral steroid müalicəsindən inhalyasion flutikazon propionat müalicəsinə keçən xəstələr xüsusi ehtiyatla müalicə olunmalı və adrenokortikal funksiyaya müntəzəm olaraq nəzarət olunmalıdır. İnhalasyon yolla flutikazon propionat istifadə etdikdən sonra sistem müalicənin dayandırılması tədricən həyata keçirilməli və xəstələrə özləri ilə stressli vəziyyətlərdə əlavə müalicəyə ehtiyacı göstərən steroid xəbərdarlıq kartı daşımaları məsləhət görülür. Çox nadir hallarda qanda qlükozanın səviyyəsinin artması qeydə alınmışdır (bax: "*Əlavə təsirləri*") və bu, şəkərli diabet xəstələrinə dərman təyin edərkən nəzərə alınmalıdır.

Bazara çıxarıldıqdan sonra Kuşinq sindromu və böyrəküstü vəzinin fəaliyyətinin tormozlanması daxil olmaqla, kortikosteroidin sistem təsiri ilə nəticələnən flutikazon propionat və ritonavirin klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsiri haqqında məlumatlar daxil olmuşdur. Ona görə də, əgər müalicənin xəstə üçün faydası kortikosteroidin sistem təsirlərindən üstün olmadığı təqdirdə, flutikazon propionat və ritonavir eyni vaxtda istifadə olunmamalıdır (bax: "*Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri*").

Dərmanların qarşılıqlı təsiri ilə bağlı aparılan tədqiqatda müəyyən olunub ki, ketokonazolun birlikdə sistem istifadəsi *SERETİD*-in təsirini artırır. Bu, QTc intervalının uzanmasına gətirib çıxara



bilər. CYP3A4-ün güclü inhibitorları (məsələn, ketokonazol) *SERETİD* ilə birlikdə istifadə edildikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır (bax: “*Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri*” və “*Farmakokinetikası*”).

Digər inhalyasion müalicələrdə olduğu kimi, dozanın istifadə olunmasından dərhal sonra təngnəfəsliyin artması ilə müşayiət olunan paradoksal bronxospazm müşahidə oluna bilər. O, dərhal tez təsir göstərən və qısamüddətli təsirə malik inhalyasion bronxodilatator ilə müalicə olunmalıdır. Salmeterol-FP Akkuhaler/Diskus və ya Evohaler-in istifadəsi dərhal dayandırılmalı, xəstənin vəziyyəti qiymətləndirilməli və lazım olduğu təqdirdə alternativ müalicə təyin olunmalıdır (bax: “*Əlavə təsirləri*”).

$\beta_2$ -Aqonistlə müalicənin farmakoloji əlavə təsirləri kimi tremor, ürək döyünməsi və baş ağrısı qeydə alınıb, lakin bunlar keçicidir və müntəzəm müalicə ilə azalmağa başlayır (bax: “*Əlavə təsirləri*”).

### **Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri**

İstifadələri üçün ciddi bir səbəb olmadığı təqdirdə, selektiv və ya qeyri-selektiv  $\beta$ -blokatorlardan istifadə etməyin.

Normal şərtlər altında inhalyasiya olunan dozadan sonra bağırsaq və qaraciyərdə sitoxrom P<sub>450</sub> 3A4-ün yüksək sistem klirensi və ilk sistem metabolizmi səbəbindən flutikazon propionatın plazmada aşağı konsentrasiyasına nail oluna bilər. Bununla da, flutikazon propionat vasitəsilə digər dərman vasitələrinin klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsiri az ehtimal olunur.

Sağlam şəxslərdə dərmanın qarşılıqlı təsirinin öyrənilməsi ilə bağlı aparılan tədqiqatlar göstərib ki, ritonavir (güclü sitoxrom P<sub>450</sub> 3A4 inhibitoru) flutikazon propionatın plazma konsentrasiyasını artırır, bu isə serum kortizolun konsentrasiyasının aşağı düşməsi ilə nəticələnir. Bazara buraxıldıqdan sonra Kuşinq sindromu və böyrəküstü vəzin sıxılması daxil olmaqla, sistemli kortikosteroid təsiri ilə nəticələnən flutikazon propionat və ritonavirin klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsiri haqqında məlumatlar daxil olmuşdur. Ona görə də, əgər xəstəyə dəyən xeyir kortikosteroidin əlavə təsirlərindən daha üstün olmadığı təqdirdə flutikazon propionat və ritonavir eyni vaxtda qəbul olunmamalıdır.

Tədqiqatlar göstərib ki, sitoxrom P<sub>450</sub> 3A4-ün digər inhibitorları flutikazon propionatın effektivliyində kiçik (ketokonazol) və əhəmiyyətsiz (eritromisin) artımlar yaradır və serum kortizolun konsentrasiyasında az dərəcədə azalmalar edir. Buna baxmayaraq, güclü sitoxrom P<sub>450</sub> 3A4 inhibitorlarının (məsələn ketokonazol) qəbulu zamanı diqqətli olmaq lazımdır, çünki, flutikazon propionatın təsirinin güclənməsi mümkündür.

Ketokonazol və *SEREVENT*-in birlikdə qəbulu plazmada salmeterolun təsirində əhəmiyyətli artıma səbəb olur (1,4-dəfə C<sub>max</sub> və 15-dəfə AUC) və bu QTc intervalının uzanmasına səbəb ola bilər (*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri və Farmakokinetikaya baxın*).

### **Uyuşmazlıq**

Məlumat yoxdur.

### **Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi**

İnsan fertilliyinə aid məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlar flutikazon propionatın və ya salmeterol ksinafoatın kişi və ya qadın fertilliyinə təsir etmədiyini təsdiq etmişdir. Hamilə qadınlar üzrə məlumatlar məhduddur. Hamiləlik dövründə dərmanlar yalnız anaya verdiyi faydanın uşağa potensial riski üstələdiyi halda təyin oluna bilər.

Retrospektiv epidemioloji tədqiqatlar əsasən digər inhalyasion kortikosteroidlərlə müqayisədə hamiləliyin ilk trimestrində flutikazon propionatın təsiri nəticəsində əhəmiyyətli anadangəlmə qüsurların yaranma riski artmamışdır (*Farmakodinamika bölməsinə bax*).

Heyvanlar üzərində reproduktiv toksiklik üzrə aparılmış tədqiqatlarda həm monoterapiya, həm də kombinə olunmuş terapiya zamanı güclü  $\beta_2$ -adrenoreseptor aqonistlərinin və qlükokortikosteroidlərin güclü sistemli təsiri nəticəsində dölə təsir göstərdiyi aşkar olunmuşdur.

Bu siniflərə məxsus dərmanlar ilə aparılan geniş klinik təcrübə təsirlərin terapevtik doza ilə əlaqəli olub-olmadığını aşkar etməyib.

Müalicəvi dozanın inhalyasiyasından sonra plazmada salmeterol və flutikazon propionatın konsentrasiyası çox aşağı idi, ona görə də, döş südündə olan konsentrasiya da müvafiq olaraq aşağı olması ehtimal olunur. Bu, laktasiyalı heyvanlarla aparılan tədqiqatlarla təsdiq olunub, belə ki,

süddə preparatın aşağı konsentrasiyası aşkarlanıb. İnsan döş südü ilə bağlı isə heç bir məlumat yoxdur.

Laktasiya dövrlərində dərmanlar yalnız ana üçün fayda döl üçün riski üstələdiyi halda təyin oluna bilər.

**Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**  
*SERETİD*-in yuxarıda qeyd edilən fəaliyyətlərə olan təsiri ilə bağlı heç bir tədqiqat aparılmayıb, lakin hər iki dərmanın farmakoloji xüsusiyyətləri onların potensial təhlükəli fəaliyyət növləri ilə iş qabiliyyətinə təsir etməsini güman etməyə əsas vermir.

### **İstifadə qaydası və dozası**

*SERETİD* Akuhaler/Diskus yalnız inhalyasiya üçündür.

Xəstələr bilməlidirlər ki, *SERETİD* Akuhaler/Diskus həтта simptomlar olmadığı halda belə optimal fayda əldə etmək məqsədi ilə müntəzəm olaraq istifadə edilməlidir.

Xəstələr müntəzəm olaraq həkim tərəfindən yenidən müayinə olunmalıdır ki, aldıkları *SERETİD*-in dozası optimal olaraq qalsın və yalnız həkim məsləhəti ilə dəyişdirilsin.

*Astma (Tənəffüs yollarının geridönən obstruktiv xəstəliyi)*

Doza simptomlara effektiv nəzarətin saxlandığı ən aşağı dozaya qədər titrlənməlidir. Simptomlara nəzarətin *SERETİD*-nin gündə iki dəfə təyin olunması ilə saxlanıldığı halda ən aşağı effektiv doza ilə bağlı titrləmədə *SERETİD* gündə yalnız bir dəfə təyin oluna bilər.

Xəstələrə tərkibində onların xəstəliklərinin ağırlığına uyğun miqdarda flutikazon propionatın olduğu *SERETİD* dozası verilməlidir.

Əgər xəstəyə yalnız inhalyasiya olunan kortikosteroid müalicəsi ilə natamam olaraq nəzarət olunarsa, *SERETİD*-nin tərkibində olan kortikosteroidin miqdarına ekvivalent doza ilə kortikosteroidin əvəz olunması astmaya nəzarətin yaxşılaşması ilə nəticələnə bilər. Əgər yalnız inhalyasiya olunan kortikosteroid müalicəsi qəbul edən xəstələrdə astmaya olan nəzarət normal şəkildədirsə, onda *SERETİD* ilə əvəz olunma kortikosteroid dozasında azalmaya imkan verir. Əlavə məlumat üçün "Farmakodinamika" bölməsinə baxın.

*Tövsiyə olunan dozalar*

*Böyüklərə və 12 yaşdan yuxarı yeniyetmələr*

Gündə iki dəfə bir inhalyasiya (50 mikroqram salmeterol və 100 mikroqram flutikazon propionat) və ya

Gündə iki dəfə bir inhalyasiya (50 mikroqram salmeterol və 250 mikroqram flutikazon propionat) və ya

Gündə iki dəfə bir inhalyasiya (50 mikroqram salmeterol və 500 mikroqram flutikazon propionat) 4 yaşdan yuxarı uşaqlar

Gündə iki dəfə bir inhalyasiya (50 mikroqram salmeterol və 100 mikroqram flutikazon propionat) 4 yaşdan aşağı uşaqların *SERETİD* vasitəsindən istifadəsinə dair heç bir məlumat yoxdur.

*Ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX)*

Böyüklər üçün tövsiyə olunan doza gündə iki dəfə olmaqla 50/250 mikroqramdan 50/500 mikroqrama qədər salmeterol/flutikazon propionatın olduğu bir inhalyasiyadır. Gündə iki dəfə 50/500 mikroqram dozada *SERETİD* vasitəsinin qəbulu bütün səbəblərdən yaranan ölüm sayının aşağı düşdüyünü göstərib (*Klinik tədqiqatlara baxın*).

*Xüsusi pasiyent qrupları*

Yaşlılarda və böyrək və ya qaraciyər xəstəlikləri olan xəstələrdə dozaları nizamlamağa ehtiyac yoxdur.

*İstifadəsi və idarə edilməsi*

Akuhaler/Diskus rütubətdən qorunmaq məqsədilə folqa kağızına bükülür. Siz yalnız Akuhaler/diskus istifadə etməyə hazır olanda onu açmalısınız. Folqa kağızı açıldıqdan sonra atılmalıdır.

Akuhaler/Diskus ağciyərlərə inhalyasiya olunan toz şəklində buraxır.

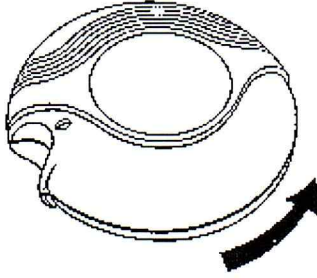
Qulpu sürüşdürməklə qutu açılır. Ağzın içinə tərəf yerləşdirilir və dodaqlar onu əhatə edir. Doza inhalyasiya edildikdən sonra qutu bağlanır.

Akuhaler/Diskus üzərindəki göstərici qalan doza sayını göstərir.

## *SERETİD Akuhaler/Diskusun istifadəsi ilə bağlı göstərişlər*

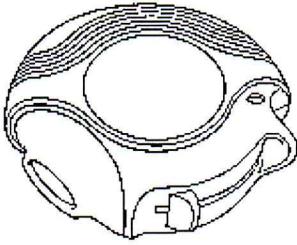
### **BAĞLI**

Akuhaler/Diskus qutudan çıxardıqdan sonra ona bükülən folqa kağızını çıxarın, Akuhaler/Diskus bağlı şəkildə olacaq.



### **AÇIQ**

Yeni Akuhaler/Diskus tərkibində toz formasında ya 60 mühafizə olunan dozalar var. Doza göstəricisi nə qədər dozanın qaldığını göstərir.



Hər bir doza dəqiqliklə ölçülür və gigiyenik olaraq mühafizə olunur. O heç bir saxlama və heç bir yenidən doldurma tələb etmir.

Akuhaler/Diskusun üzərindəki doza göstəricisi nə qədər dozanın qaldığını göstərir. Miqdar 5-dən 0-a qədər olduqda, onlar qırmızı rəngdə görünərək sizə dozanın azalması barədə xəbərdarlıq edəcəklər.

Akuhaler/Diskus istifadə etmək asandır. Sizə doza lazım olduqda verilən 5 sadə göstərişə əməl edin:

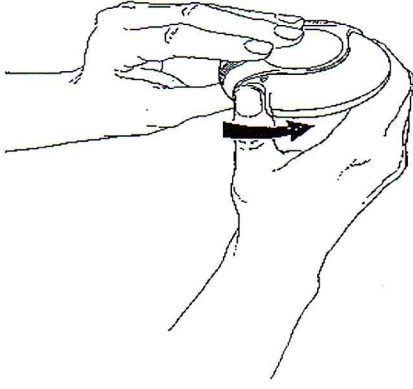
1. Açın.
2. Sürüşdürün.
3. İnhalyasiya edin.
4. Bağlayın.
5. Yaxalayın.

### *Sizin Akuhaler/Diskus necə işləyir*

Akuhaler/Diskusun dəstəyini sürüşdürərək balaca dəlik açılır, inhalyasiya etmək üçün dozahazır vəziyyətə gətirilir. Siz Akuhaler/Diskus bağlayanda qulp avtomatik şəkildə öz əvvəlki yerinə qaydır və sizə lazım olduqda növbəti doza üçün hazırdır. Xarici qutu sizin Akuhaler/Diskus istifadə edilmədiyi zaman mühafizə edir.

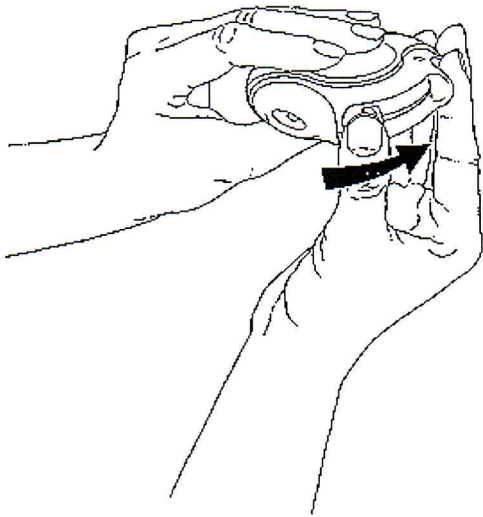
1. Açılması - Akuhaler/Diskus necə istifadə etməli.

Akuhaler/Diskus açmaq üçün, bir əlinizlə xarici qutunu saxlayın, digər əlinizin baş barmağını qulpun üzərinə qoyun. Baş barmağınızı özünüzdən əks istiqamətə mümkün qədər uzaq istiqamətə basın.



## 2. Sürüşdürün.

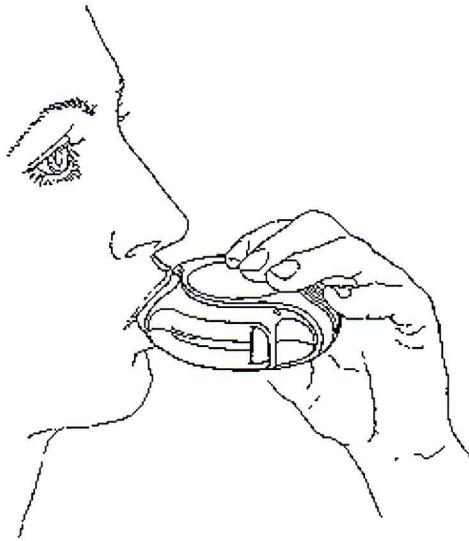
Akuhaler/Diskusu ağzınıza doğru tutun. Dəstəyi özünüzdən əks istiqamətə mümkün qədər, çıqqıltı səsi yarananaqəd, sürüşdürün. Sizin Akuhaler/Diskus istifadəyə hazırdır. Hər dəfə qulpu itələdikdə inhalyasiya üçün doza hazır olur. Bu, doza göstəricisi tərəfindən göstərilir. Dəstəklə oynamayın, çünki bu dozaların boş-boşuna sərfi ilə nəticələnmə bilər.



## 3. İnhalasiya

- Dozanı inhalyasiya etməzdən əvvəl bu bölməni diqqətlə oxuyun.
- Akuhaler/Diskusu ağzınızdan uzaq saxlayın. Rahat bir şəkildə mükün qədər dərin nəfəsinizi verin. Yadda saxlayın – heç vaxt Akuhaler/Diskusun içərisinə nəfəsinizi verməyin.
- Onun ağız hissəsini dodaqlarınıza yaxınlaşdırın. Burnunuz vasitəsi ilə deyil, Akuhaler/Diskus vasitəsilə dərinə və möhkəm nəfəs alın.
- Akuhaler/Diskusu ağzınızdan çıxarın.
- 10 saniyəlik və ya rahat olana qədər nəfəsinizi saxlayın.
- Yavaş-yavaş nəfəs verin.

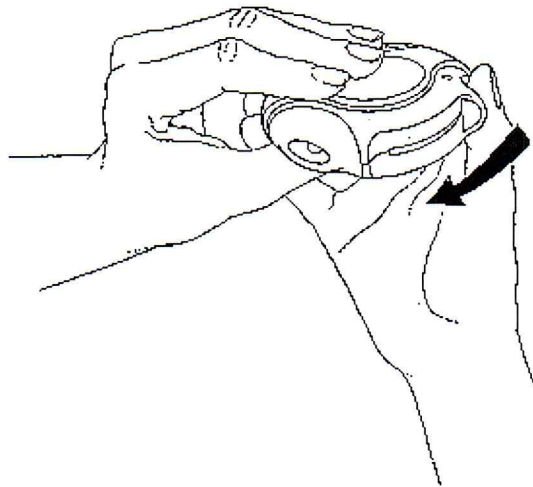
**Hətta Accuhaler/Diskus-u düzgün istifadə etsəniz də, dad və ya dilinizdəki tozu hiss etmə bilməyəcəksiniz.**



#### 4. Bağlanma

Akuhaler/Diskusunu bağlamaq üçün baş barmağınızı dəstəyin üzərinə qoyun, dəstəyi özünüzə doğru, mümkün qədər sürüşdürün. Accuhiler/Diskusunu bağladıqda müvafiq səs yaranır.

Siz Akuhaler/Diskusunu bağladıqda dəstək avtomatik olaraq əvvəlki yerinə qayıdır. Sizin Akuhaler/Diskusunu yenidən istifadəyə hazır olur.



#### 5. Yaxalama

Prosedurun sonunda ağızınızı su ilə yaxalayın və tüpürün.

Əgər sizə iki inhalyasiya təyin olunubsa, Akuhaler/Diskusunu bağlayın və 1-dən 4-ə kimi mərhələləri təkrar edin.

#### UNUTMAYIN

Akuhaler/Diskusunu quru saxlayın.

İstifadə etmədikdə onu bağlı saxlayın.

Heç vaxt Akuhaler/Diskusunun içərisinə nəfəsinizi verməyin.

Yalnız dozanı qəbul etməyə hazır olanda dəstəyi sürüşdürün.

Qeyd olunan doza həddini aşmayın.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

#### Əlavə təsirləri

Preparatın tərkibinə daxil olan komponentlər – flutikazon propionat və salmeterol ksinofoat ilə bağlı əlavə təsirlər aşağıda sadalanıb. Hər bir ayrıca komponentin profili ilə müqayisədə, kombinə olunmuş dərmanın heç bir digər əlavə təsiri yoxdur.

Əlavə təsirlər orqan sinfi sistemi və tezlik üzrə qeyd edilibdir. Tezliklər aşağıdakı kimi müəyyən edilib: çox tez-tez ( $\geq 1/10$ ), tez-tez ( $\geq 1/100$ -dən  $< 1/10$ -ə kimi), bəzi hallarda ( $\geq 1/1000$ -dən  $< 1/100$ -ə kimi), nadir hallarda ( $\geq 1/10\ 000$ -dən  $< 1/1000$ -ə kimi) və çox nadir hallarda ( $< 1/10\ 000$ ). Tezliklərin

əksəriyyəti 23 astma və 7 AXOX tədqiqatından əldə olunan məlumat əsasında müəyyənləşdirilib. Bütün hallar klinik sınaqlarda bəyan olunmayıb. Bu hallarla bağlı tezlik spontan məlumatlar əsasında hesablanıb.

#### *KLİNİK TƏDQIQATLARDAN ƏLDƏ OLUNAN MƏLUMATLAR*

##### *İnfeksiya və invazyalar*

Tez-tez: ağız və boğazın kandidozu, pnevmoniya (AXOX xəstələrində).

Nadir hallarda: qida borusunun kandidozu

##### *İmmun sistemə*

Allergik reaksiyalar:

Bəzi hallarda: allergik dəri reaksiyaları, təngnəfəslik

Nadir hallarda: anafilaktik reaksiyalar

##### *Endokrin sistemə*

Sistemə olan mümkün təsirlərə daxildir (“Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölməsinə baxın).

Bəzi hallarda: katarakta

Nadir hallarda: qlaukoma

##### *Metabolizmə və qidalanmaya*

Bəzi hallarda: hiperqlikemiya.

##### *Psixi pozğunluqlar*

Bəzi hallarda: narahatlıq, yuxu pozğunluğu

Nadir hallarda: hiperaktivlik və qıcıqlanma daxil olmaqla, davranış dəyişiklikləri (uşaqlarda üstünlük təşkil edir).

##### *Sinir sisteminə*

Çox tez-tez: baş ağrısı (“Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölməsinə baxın).

Bəzi hallarda: tremor (“Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölməsinə baxın).

##### *Ürək-qan damar sisteminə*

Bəzi hallarda: ürək döyüntüləri (“Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölməsinə baxın), taxikardiya, səyrici aritmiya.

Nadir hallarda: supraventikulyar taxikardiya və ekstrasistoliya daxil olmaqla, ürək aritmiyası.

##### *Tənəffüs yollarına, döş qəfəsinə və divar aralığı orqanlarına*

Tez-tez: səsdə xırıltı/disfoniya

Bəzi hallarda: boğazda qıcıqlanma

##### *Dəri və dərialtı toxumada baş verən pozğunluqlar*

Bəzi hallarda: qançırılar

##### *Sümük-əzələ sisteminə və birləşdirici toxumaya*

Tez-tez: əzələ qıcolmaları, artralgiya.

##### *Postmarketing müddətində əldə edilmiş məlumat*

##### *İmmun sistemə*

Allergik reaksiyalar:

Nadir hallarda: angionevrotik ödem (əsasən üz və udlaq ödemi) və bronxospazm

##### *Endokrin sistemə*

Sistemə olan mümkün təsirlərə daxildir (“Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölməsinə baxın):

Nadir hallarda: Kuşinq sindromu, kuşinqoid əlamətləri, böyrəküstü vəzinin fəaliyyətinin tormozlanması, uşaqlarda və yeniyetmələrdə boyatmanın geri qalması, sümüklərin mineral sıxlığının azalması

##### *Tənəffüs yollarında, döş qəfəsində və divararalığında baş verən pozğunluqlar*

Nadir hallarda: paradoksal bronxospazm (“Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölməsinə baxın).

#### **Doza həddinin aşılması**

*SERETID*, salmeterol və flutikazon propionatın doza həddinin aşılması ilə əlaqəli mövcud məlumat aşağıda təqdim olunub:

Salmeterolun doza səviyyəsinin aşılmasının gözlənilən simptom və əlamətləri  $\beta_2$ -adrenoreseptorlarının stimulyasiyası, o cümlədən tremor, baş ağrısı, taxikardiya, sistolik qan təzyiqinin artması və hipokaliemiya.

Salmeterol və flutikazon propionatın doza həddinin aşılması ilə bağlı heç bir xüsusi müalicə yoxdur. Əgər doza həddinin aşılması baş verərsə, xəstə müvafiq müşahidə altında dəstəkləyici müalicə almalıdır.

Flutikazon propionatın doza həddinin aşılması hipotalamus-hipofiz-böyrəküstü vəzi sisteminin müvəqqəti pozulmasına gətirib çıxara bilər. Bu təcili müdaxilə tələb etmir, çünki normal böyrəküstü vəzi bir neçə gün ərzində bərpa olunur.

*SERETID*-nin tövsiyə olunandan daha yüksək dozada qəbulu uzun müddət davam etdiyi təqdirdə əhəmiyyətli adrenokortikal pozulma mümkündür. tövsiyə olunan dozanın uzunmüddətli (bir neçə ay və ya il) aşılması halında əsasən uşaqlarda baş verən kəskin böyrəküstü vəzi çatışmazlığına dair çox nadir bildirişlər var; müşahidə olunan xüsusiyyətlərə huşun itməsi və/və ya qıcolmalarla müşayiət olunan hipoplikemiya daxildir.

Kəskin adrenal krizin yaranmasına təkan verən amillərə travma, cərrahiyyə əməliyyatı, infeksiya və ya inhalyasiya olunan flutikazon propionatın kəskin sürətdə azalması aiddir.

Xəstələrə *SERETID*-ni tövsiyə olunan dozadan daha yüksək dozada qəbul etmək məsləhət görülmür. Müalicəni müntəzəm olaraq izləmək və dozanın xəstəliyə effektiv nəzarətin saxlandığı ən aşağı həddə kimi titrlənməsi vacibdir ("*İstifadə qaydası vədozası*" bölməsinə baxın).

### **Buraxılış forması**

Cihaz iki-tonlu bənövşəyi rəngdədir, plastik materialdan hazırlanmışdır və 60 müntəzəm yerləşdirilmiş blisterlə folqadan zolağı vardır. 60 dozalı plastik cihaz, içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılmışdır.

### **Saxlanma şəraiti**

Saxlanma şəraiti qablaşdırmanın üzərində ətraflı əks olunmuşdur.

30°C-dən aşağı temperaturda, quru və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Əgər Akuhaler/Diskus folqaya bükülürsə, dərmanın ilk istifadəsindən sonra o atılmalıdır.

### **Yararlılıq müddəti**

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

### **Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır.

### **İstehsalçı**

Glaxo Wellcome Production\*, Fransa.

Zone Industrielle No. 2, 23 Rue Lavoisier, 27000 Evreux, Fransa.

\* GSK şirkətlər qrupunun üzvü.

### **Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

Laboratoire GlaxoSmithKline, Fransa.

23 rue Francois Jacob, 92500 Rueil-Malmaison, Fransa.

### **Azərbaycan Respublikası ərazisində məhsulun keyfiyyəti ilə istehlakçıların iddialarını qəbul edən və farmakonəzarət məsələləri üzrə məsul təşkilatın adı və ünvanı:**

"Zeytun Pharmaceuticals"

AZ1000, Azərbaycan, Bakı şəhəri, Zərifə Əliyeva küçəsi 93, «BEGOC» Biznes Mərkəzi

Telefon: +994124047885 (359)

Mob: +994512251225

Elektron ünvan: rafiq.ibrahimov@zeytunpharma.az; oax70065@gsk.com

Ticarət nişanları GSK şirkətlər qrupuna məxsus və ya lisenziyalıdır.

©2020 GSK şirkətlər qrupu və ya onun lisenziya sahibi.