



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

E.M.Ağayev

26 dekabr 2022-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

SERETİD EVOHALER inhalyasiya üçün dozalanmış aerosol
SERETIDE EVOHALER

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Salmeterol+Fluticasone propionate

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 dozada 25 mikroqram salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində) və 125 mikroqram flutikazon propionate;
25 mikroqram salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində) və 250 mikroqram flutikazon propionate vardır.

Köməkçi maddələr: 1,1,1,2-tetraftoretan (HFA 134a və ya norfluran və ya GR106642X adları ilə məlumdur).

Təsviri

Ağ və ya demək olar ağ rəngli tozdur.

Farmakoterapevtik qrupu: Adrenergik preparatlar kortikosteroidlər və digər preparatlarlar, antixolinergik preparatlar istisna olmaqla, kombinasiyada. Salmeterol və flutikazon.

ATC kodu: R03AK06.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Astma

Salmeterol Multi-mərkəzli Astmanın Öyrənilməsi üzrə Tədqiqatı (SMAÖT)

Salmeterol Multi-mərkəzli Astmanın Öyrənilməsi üzrə Tədqiqatı (SMAÖT) böyüklərin və yeniyetmələrin adi müalicəsinə əlavə olunmuş salmeterolun plasebo ilə müqayisədə tədqiq edən, ABŞ-da aparılmış 28 həftəlik tədqiqat idi. Baxmayaraq ki, respirator xəstəliklərlə və həyat üçün təhlükəli vəziyyətlərlə bağlı kombinə olunmuş ölüm saylarının ilkin son nöqtələrində nəzərə çarpacaq fərqlər müşahidə olunmamışdır, tədqiqat salmeterol alan xəstələrdə astma ilə bağlı ölüm saylarının əhəmiyyətli dərəcədə artdığını göstərmişdir (salmeterolla müalicə alan 13176 nəfər xəstə arasında 13 ölümlə müqayisədə, plasebo alan 13179 nəfər arasında 3 ölüm halı). Tədqiqat yanaşı istifadə edilən inhalyasion kortikosteroidlərin təsirini öyrənmək üçün nəzərdə tutulmamışdır.

Astmanın müalicəsi zamanı Salmeterol-FP ilə müqayisədə yalnız FP-in istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi

Salmeterol-FP və FP-in təklikdə istifadəsinin təhlükəsizliyini və effektivliyini müqayisə etmək məqsədilə, 26 həftəlik iki çoxmərkəzli tədqiqat aparılmışdır, tədqiqatlardan biri böyüklər və yeniyetmələr (AUSTRI tədqiqatı), digəri isə 4-11 yaşlı uşaqlar üzərində (VESTRI tədqiqatı) aparılmışdır. Hər iki tədqiqata daxil olunan şəxslərdə anamnezində astma ilə bağlı hospitalizasiya halları, həmçinin orta və ağır dərəcəli davamlı astma və ya əvvəlki illərdə astmanın ağırlaşması mövcud idi. Hər bir tədqiqatın ilkin nöqtələri astma ilə bağlı ciddi risklərin (astma ilə bağlı hospitalizasiya, endotraxeal intubasiya və ölüm) yaranması nöqtəyi-nəzərindən İKS ilə müalicəyə

LABA-nın əlavə olunmasının (salmeterol-FP) İKS-in (FP) təklidə istifadəsi ilə müqayisədə üstün olub-olmadığını müəyyən etmək idi. Bu tədqiqatların ikincili effektivlik nöqtəsi astmanın kəskinləşməsi nöqtəyi nəzərindən (astmanın kəskinləşməsi olaraq ən azı 3 gün müddətində sistem kortikosteroidlərin qəbulunu tələb edən, yaxud sistem kortikosteroidlərin qəbuluna ehtiyac olan astmaya görə stasionara və ya təcirəsalınmaz yardım şöbəsinə yerləşdirməyi tələb edən vəziyyət) İKS/LABA ilə müalicənin yalnız İKS ilə (FP) müalicədən üstün olub-olmadığını qiymətləndirmək idi. Ümumi olaraq, 11679 və 6208 şəxs müvafiq olaraq, AUSTRI və VESTRI tədqiqatında randomizə olunmuş və müalicə almışdır (aşağıdakı cədvələ bax).

26 həftəlik AUSTRI və VESTRI tədqiqatında astma ilə bağlı ciddi vəziyyətlər

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	Yalnız FP (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	Yalnız FP (n = 3,101)
Mürəkkəb son nöqtə (Astma ilə bağlı hospitalizasiya, endotraxeal intubasiya, və ya ölüm)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Salmeterol-FP/FP Təhlükəlilik əmsalı (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Ölüm	0	0	0	0
Astma ilə bağlı hospitalizasiya	34	33	27	21
Endotraxeal intubasiya	0	2	0	0

^a Əgər nisbi risk üçün ehtimal olunan 95% CI yuxarı həddi 2,0-dən az olarsa, o zaman üstünlüyün olması nəticəsinə gəlmək olar.

^b Əgər nisbi risk üçün ehtimal olunan 95% CI yuxarı həddi 2,675-dən az olarsa, o zaman üstünlüyün olması nəticəsinə gəlmək olar

İkincili effektivliyin son nöqtəsi üçün FP-ın tək istifadəsi ilə müqayisədə, salmeterol-FP istifadəsi zamanı astmanın ilk kəskinləşməsinin yaranma vaxtının qısalması hər iki tədqiqatda müşahidə olunmuşdur, buna baxmayaraq, yalnız AUSTRI tədqiqatında statistik cəhətdən əhəmiyyət kəsb edən göstəricilər qeydə alınmışdır:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	Yalnız FP (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	Yalnız FP (n = 3,101)
Astma kəskinləşməsi olan xəstələrin sayı	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Təhlükəlilik əmsalı (95% CI)	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, AONƏ) astmaya nəzarətin əvvəlcədən müəyyənləşdirilən səviyyələrində *SERETİD* ilə müalicənin effektivliyini və təhlükəsizliyini, yalnız inhalyasion kortikosteroidlə müalicə ilə müqayisə etmişdir. Müalicə^{##} “Tam nəzarət” əldə olunana qədər və ya tədqiq edilən preparatın ən yüksək dozasına çatana qədər hər 12 həftədən bir genişləndirilmişdir. Müalicənin son 8 həftəsindən ən azı 7-də nəzarət saxlanmalıdır.

Tədqiqat göstərmişdir ki:

- yalnız inhalyasion kortikosteroid ilə müalicə alan 59% xəstə ilə müqayisədə, *SERETİD* ilə müalicə alan 71% xəstədə[#] “Yaxşı nəzarət olunan” astmaya nail olunub.
- Yalnız inhalyasion kortikosteroidlə müalicə alan 28% xəstə ilə müqayisədə, *SERETİD* ilə müalicə alan 41% xəstədə^{##} “Tam nəzarət olunan” astmaya nail olunmuşdur.

Bu təsirlər daha aşağı dozada və tək halda inhalyasion kortikosteroiddən fərqli olaraq, *SERETİD* ilə müalicə zamanı daha erkən müşahidə olunub.

AONƏ tədqiqatı həmçinin aşağıdakıları göstərmişdir:

- yalnız inhalyasion kortikosteroidlə müalicə ilə müqayisədə, *SERETİD* ilə müalicə zamanı kəskinləşmələrin tezliyi 29% aşağı idi.
- “Yaxşı nəzarət olunan” və “Tam nəzarət olunan” astmaya nail olunması həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırdı (HKY). Həyat keyfiyyəti üzrə astma üçün spesifik olan sorğuya əsasən, başlanğıc mərhələdə 8% ilə müqayisədə, *SERETİD*-lə müalicədən sonra pasiyentlərin 61%-i həyat keyfiyyətinə təsirin minimum olduğunu və ya təsir göstərmədiyini qeyd etmişdir.

#Yaxşı nəzarət olunan astma; 2 gün və ya daha az müddətdə simptom üzrə balın 1-dən çox olması (simptom balının bir olması: “simptomların gün ərzində qısa müddət davam etməsi”), QTMBA-lardan (QTMBA – Qısamüddətli təsirə malik β -aqonistlər) həftədə 2 gün və ya daha az və həftədə 4 dəfə və ya daha az istifadəsi, səhər vaxtı proqnozlaşdırılan nəfəs vermə sürətinin 80% və ya daha çox olması, gecə oyanmalarının olmaması, kəskinləşmələrin olmaması və müalicənin dəyişdirilməsinə məcbur edən əlavə təsirlərin meydana çıxması.

##Tam nəzarət olunan astma; simptomların olmaması, QTMBA-lardan istifadə olunmaması, səhər vaxtı proqnozlaşdırılan nəfəs vermə sürətinin 80% və ya daha çox olması, gecə oyanmalarının olmaması, kəskinləşmələrin olmaması və müalicənin dəyişdirilməsinə məcbur edən əlavə təsirlərin meydana çıxması.

İki növbəti tədqiqat isə yalnız inhalyasion kortikosteroidlə müalicə ilə müqayisədə, 60%-dən az dozada kortikosteroid ilə birlikdə *SERETİD* ilə müalicə zamanı ağciyər funksiyasında, simptomuz günlərin faiz nisbətində və təxirəsalınmaz yardım üçün istifadə olunan dərmandan istifadənin azaldılmasında irəliləyişlər nümayiş etdirmişdir, halbuki, bronxial biopsiya və bronxoalveolyar lavaj yolu ilə yoxlanılan nəfəs yollarının iltihabına nəzarət saxlanılmışdır.

Əlavə tədqiqatlar göstərmişdir ki, tək komponentlərlə və plasebo ilə müalicə ilə müqayisədə, *SERETİD* ilə müalicə zamanı astma simptomları, ağciyərin funksiyası əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmış və təcili yardım üçün lazım olan dərman vasitələrinin istifadəsi azalmışdır. AONƏ tədqiqatından alınan nəticələr göstərmişdir ki, *SERETİD* ilə müalicə zamanı bu son nöqtələrdə müşahidə olunan yaxşılaşma ən azı 12 ay davam edir.

AXOX

Qısa təsir müddətli β_2 -aqonistlə 10% geriye dönmə məhdudiyyəti olmayan, simptomatik AXOX olan xəstələr: 6 ay ərzində aparılan, plasebo nəzarətli Klinik tədqiqatlar göstərmişdir 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 nəzərə çarpacaq dərəcədə azaldır. Həmçinin sağlamlıq vəziyyətində də əhəmiyyətli irəliləyişlər var idi.

Qısa təsir müddətli β_2 -aqonistlərə 10%-dən az geriye dönmə nümayiş etdirən simptomatik AXOX xəstələri:

6 və 12 ay ərzində aparılan, plasebo nəzarətli Klinik tədqiqatlar göstərmişdir 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 nəzərə çarpacaq dərəcədə azaldır. 12 ay ərzində AXOX kəskinləşmələri riski və oral kortikosteroidlər ilə əlavə müalicə kursuna tələbat əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Həmçinin sağlamlıq vəziyyətində də əhəmiyyətli irəliləyişlər var idi.

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

ABSİD tədqiqatı (AXOX ilə Bağlı Sağlamlıqda İnqilaba Doğru)

ABSİD AXOX olan xəstələrdə bütün səbəblərdən baş verən ölümlə 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 effektivini qiymətləndirmək üçün aparılan 3 illik tədqiqatdır. FEV₁ ilkin göstəricisi (bronxodilatatorların istifadəsindən əvvəl) proqnozlaşdırılan normanın <60%-ni təşkil edən, orta və ağır dərəcəli AXOX olan xəstələr ikili-kor üsulla dərman vasitəsinin qəbuluna görə randomizə olunmuşdur. Tədqiqat ərzində xəstələr digər inhalyasion kortikosteroidlər, uzun təsir müddətli bronxodilatatorlar və uzun müddətli sistem kortikosteroidlər istisna olmaqla, adi AXOX müalicəsi aldılar. Tədqiq olunan dərman vasitəsinin istifadəsinin dayandırılmasından asılı olmayaraq, bütün xəstələrdə 3 il boyu sağ qalma

statusu qiymətləndirilmişdir. İlk son nöqtə kimi plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* ilə müalicə zamanı 3 il ərzində bütün səbəblərdən yaranan ölüm sayının azalması götürülmüşdür.

	Plasebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	<i>SERETİD</i> 50/500 N = 1533
3 il ərzində bütün səbəblərdən yaranan ölüm sayı				
Ölüm sayı (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Təhlükəlilik əmsalı Plasebo (CIs) p göstəricisinə qarşı	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
<i>SERETİD</i> 50/500 üçün Təhlükəlilik Əmsalı komponentlərin p göstəricisinə qarşı (CIs)	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

¹ P göstəricisi siqaretçəkmə statusuna görə ayrılan lonq-rank analizdən ilkin effektivliyin müqayisəsinə əsasən 2 aralıq analiz üçün korreksiya olunmuşdur

SERETİD plasebo ilə müqayisədə ölüm riskini 3 il müddətində 17,5% azaltmışdı (Təhlükəlilik əmsalı 0,825 (95% CI 0,68, 1,00, p=0,052; hamısı aralıq analizlərə görə korreksiya olunmuşdur). Plasebo ilə müqayisədə (p=0,525) flutikazon propionatın istifadəsi zamanı 6%, plasebo ilə müqayisədə (p=0,180) salmeterolun istifadəsi zamanı isə 3 il ərzində istənilən səbəbdən, istənilən zaman ölüm riski 12% azalmışdır.

Koks Proporsional Təhlükə modelinin istifadəsi ilə aparılan yardımçı təhlillər plasebo ilə müqayisədə *SERETİD*-in istifadəsi zamanı təhlükəlilik əmsalının 0,811 (95% CI 0.670, 0.982, p=0.031) olduğunu göstərmişdir, bu isə 3 il ərzində istənilən zaman ölüm riskinin 19% azalması deməkdir. Model mühüm amillərə əsasən korreksiya olunmuşdur (siqaretçəkmə statusu, yaş, cins, yaşadığı bölgə, ilkin FEV₁ göstəricisi, Bədən Çəkisi İndeksi). Müalicənin effektivliyinin bu amillərdən asılı olaraq dəyişməsinə sübut edən dəlillər yoxdur.

AXOX səbəbindən 3 il ərzində ölən xəstələrin faiz göstəricisi plasebo üçün 6.0%, salmeterol üçün 6.1%, FP üçün 6.9%, *SERETİD* üçün isə 4.7% təşkil etmişdir.

Plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* orta və ağır dərəcəli kəskinləşmələrin sayını 25% azaltmışdır (95% CI: 19%-dən 31%-ə; p<0.001). *SERETİD* salmeterolla müqayisədə kəskinləşmə sayını 12% (95% CI: 5%-dən 19%-ə; p=0.002) və FP ilə müqayisədə 9% (95% CI: 1% -dən 16%-ə, p=0.024) azaltmışdır.

Placebo ilə müqayisədə Salmeterol və FP əhəmiyyətli dərəcədə kəskinləşmə sayını 15% (95% CI: 7%-dən 22%-ə; p<0.001) və 18% (95% CI: 11%-dən 24%-ə; p<0.001) azaltmışdır. St George's Respirator Sorğuya (SGRS) əsasən hesablanmış Sağlamlıqla Bağlı Həyat keyfiyyəti plasebodan fərqli olaraq bütün aktiv müalicə üsulları ilə yaxşılaşmışdır. 3 il ərzində *SERETİD* üçün orta yaxşılaşma plasebo ilə müqayisədə -3.1 vahid (95% CI: -4.1-dən -2.1-ə; p<0.001), salmeterolla müqayisədə - 2.2 vahid (p<0.001) və FP ilə müqayisədə -1.2 vahid (p=0.017) idi.

3 illik müalicə dövründə plasebo ilə müalicə alan xəstələrlə müqayisədə, *SERETİD* ilə müalicə alanlarda FEV₁ göstəriciləri daha yüksək idi (3 il ərzində ortalama fərq 92 mL, 95% CI: 75-dən 108 mL-ə; p<0.001). *SERETİD* həmçinin FEV₁ göstəricisinin yaxşılaşmasına görə salmeterol və ya FP-a nisbətən daha effektiv idi (ortalama fərq 50 mL, p<0.001 salmeterol üçün və 44 mL, p<0.001 FP üçün).

Əlavə təsir kimi pnevmoniyanın qeydə alınmasının 3 illik hesablanmış ehtimalı plasebo üçün 12,3%, salmeterol üçün 13,3%, FP üçün 18,3% və *SERETİD* üçün 19,6% idi (Təhlükəlilik əmsalı plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* üçün: 1.64, 95% CI: 1,33-dən 2,01-ə, p<0,001). Pnevmoniya ilə bağlı ölüm saylarında artım müşahidə olunmamışdır; müalicə müddətində ilkin səbəb kimi pnevmoniyanın hesab olunduğu ölüm sayları plasebo üçün 7, salmeterol üçün 9, FP üçün 13 və *SERETİD* üçün 8 idi. Sümük sınıqlarının yaranma ehtimalında nəzərə çarpacaq fərq müşahidə olunmamışdır (5,1% plasebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP və 6,3% *SERETİD*; plasebo ilə müqayisədə *SERETİD* üçün təhlükəlilik əmsalı: 1.22, 95% CI: 0,87-dən 1,72-ə, p=0,248). Gözdə, sümükdə və hipotalamo-hipofiz-adrenal sistemdə

pozğunluqların rastgəlmə tezliyi aşağı idi və müalicələr arasında fərq müşahidə olunmamışdır. Salmeterol ilə müalicə alan qrupda ürək sistemi ilə bağlı əlavə təsirlərin artması ilə bağlı dəlillər yox idi.

Hamiləlik zamanı astmanın müalicəsi üçün tərkibində flutikazon propionat olan dərman vasitələri Birləşmiş Krallığın elektron səhiyyə məlumatlarından istifadə etməklə aparılan müşahidəli retrospektiv epidemioloji kohort tədqiqat ilk trimestrdə yalnız inhalyasion FP və *SERETİD* alanlar ilə tərkibində FP olmayan İKS-lər alanlarda ƏAQ (əsas anadangəlmə qüsurlar) riskini qiymətləndirmək üçün aparılmışdır. Bu tədqiqata heç bir plasebo müqayisəsi daxil edilməmişdir.

İlk trimestrdə İKS-lər qəbul edən astma kohortuna daxil olan 5362 nəfərdə 131 ƏAQ qeydə alınmışdır; 1612 (30%) nəfər FP və ya *SERETİD* qəbul etmişdir, onlardan 42 nəfərində ƏAQ qeydə alınmışdır. FP-in təsirinə məruz qalan orta dərəcəli astması olan qadınlar üçün 1 il ərzində aşkarlanan ƏAQ üçün korreksiya olunmuş ehtimal nisbəti tərkibində FP olmayan İKS-in qəbulu ilə müqayisədə 1,1 (95% CI: 0,5-2,3), ağır dərəcəli astması olan qadınlarda isə 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) idi. İlk trimestrdə yalnız FP-in təsirinə məruz qalanlar ilə müqayisədə, *SERETİD* qəbul edənlərdə ƏAQ riskində fərq qeydə alınmamışdır. Astmanın ağırlıq dərəcələri arasında ƏAQ üçün mütləq risk FP-in təsirinə məruz qalan hər 100 hamiləlik üçün 2,0-2,9 təşkil etmişdir, bu nəticə Ümumi Təcrübə üzrə Tədqiqat Məlumat bazasında olan astmaya görə müalicə almayan 15840 hamilə üzərində aparılan tədqiqatdan alınan nəticələrlə müqayisə oluna bilər (hər 100 hamiləliyə 2,8 ƏAQ hadisəsi).

Təsir mexanizmi

SERETİD-in tərkibində müxtəlif təsir mexanizmlərinə malik salmeterol və flutikazon propionat vardır. Salmeterol simptomların yaranmasının qarşısını alır, flutikazon propionat isə ağciyərlərin funksiyasını yaxşılaşdırır və vəziyyətin kəskinləşməsinin qarşısını alır. *SERETİD* yanaşı olaraq β-aqonist və inhalyasion kortikosteroidlə müalicə alan xəstələr üçün istifadədə daha rahatdır. Hər iki təsiredici maddənin təsir mexanizmi aşağıda göstərilmişdir:

Salmeterol

Salmeterol uzun yan zəncirə malik və reseptorun xarici sahəsi ilə bağlanan, uzunmüddətli təsir göstərən (12 saat), β₂-adrenoseptorların selektiv aqonistidir.

Salmeterolun bu farmakoloji xüsusiyyətləri histamin tərəfindən induksiya olunan bronxospazmın qarşısının daha effektiv alınmasını təmin edir və tövsiyə olunan dozada qısa təsir müddətli β₂-aqonistlərə nisbətən daha uzun müddətli, ən azı 12 saat davam edən bronxodilatasiya yaradır.

In vitro testlər göstərmişdir ki, salmeterol insanlarda ağciyərlərdə tosqun hüceyrələrdən histamin, leykotrienlər və prostaqlandin D₂ kimi mediatorların azad olunmasına güclü və uzun müddət təsir göstərən inhibitorudur.

Salmeterol insanda nəfəslə alınan allergenə qarşı cavab reaksiyasının erkən və gecikmiş fazasını ləngidir; bu təsir tək dozadan sonra, bronxodilatator təsir artıq olmadıqda, 30 saatdan çox davam edir. Salmeterolun birdəfəlik qəbulu bronxların hiperreaktivliyini azaldır.

Bu xüsusiyyətlər göstərir ki, salmeterol əlavə qeyri-bronxodilatator təsirə malikdir, lakin tam Klinik əhəmiyyəti hələ aydın deyil. Bu mexanizm kortikosteroidlərin iltihabəleyhinə təsirindən fərqlənir.

Flutikazon propionat

Tövsiyə olunan dozalarda inhalyasiya vasitəsilə verilən flutikazon propionat ağciyərlərdə güclü qlükokortikoid iltihabəleyhinə təsirə malikdir və nəticədə kortikosteroidlərin sistem təyini zamanı müşahidə olunan əlavə təsirlər olmadan astmanın simptomlarını və kəskinləşməsini azaldır.

Inhalyasion flutikazon propionatın uşaqlarda və böyüklərdə hətta ən yüksək tövsiyə olunan dozalarla xroniki müalicəsi zamanı adrenokortikal hormonların ifrazı normal miqdarda qalır. Digər inhalyasion steroidlərdən keçid zamanı, keçmişdə və ya hal-hazırda oral steroidlərin fasilələrlə istifadə olunmasından asılı olmayaraq, gündəlik ifraz tədricən yaxşılaşır, bu isə inhalyasion flutikazon propionatın istifadəsi zamanı adrenal funksiyanın normal səviyyəyə qayıtdığını göstərir. Xroniki müalicə zamanı adrenal ehtiyat da normada qalır, belə ki stimulyasiya testlərində normal artım ölçülür. Buna baxmayaraq, daha öncəki müalicədən sonra adrenal ehtiyatın istənilən qalıq pozulması uzun müddət davam edə bilər və bu, nəzərdə saxlanmalıdır (bax "*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri*" bölməsinə).

Farmakokinetikası

Heyvanlar və ya insanlarda inhalyasiya yolu ilə birlikdə təyin edilən salmeterol və flutikazon propionatın hər bir komponentin farmakokinetikasına təsir etməsinə dair heç bir dəlil mövcud deyil. Buna görə də farmakokinetik nöqteyi nəzərindən hər bir komponentə ayrı-ayrılıqda baxıla bilər.

15 nəfər sağlam şəxs üzərində, plasebo nəzarətli, dərman vasitələrinin qarşılıqlı təsirini öyrənən çarpaz tədqiqatda *SEREVENT* (50 mq gündə iki dəfə inhalyasiya ilə) və CYP3A4 inhibitoru ketokonazolun (400 mq gündə bir dəfə peroral) 7 gün ərzində yanaşı istifadəsi salmeterolun plazmada təsirinin nəzərə çarpacaq dərəcədə artması ilə (1.4-dəfə C_{max} və 15-dəfə AUC) nəticələnmişdir. Təkrar dozaların qəbulu zamanı salmeterolun toplanmasında artım müşahidə olunmamışdır. 3 nəfərdə QTc intervalının uzanması və ya sinus taxikardiyası nəticəsində yaranan ürək döyülmə səbəbindən *SEREVENT* və ketokonazolun yanaşı istifadəsi dayandırılmışdır. Qalan 12 nəfərdə *SEREVENT* və ketokonazolun birgə istifadəsi ürək döyüntülərinin sayına, qanda kaliumun səviyyəsinə və QTc intervalına Klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsirə səbəb olmamışdır (bax "*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri*" bölməsinə).

Salmeterol

Salmeterol lokal olaraq ağciyərlərə təsir edir, buna görə də plazmadakı səviyyəsi terapevtik təsirin göstəricisi deyil. Bundan əlavə, inhalyasiyadan sonra terapevtik dozalarda plazmadakı konsentrasiyası aşağı olduğu üçün (təqribən 200 pikoqram/mL və ya daha az) dərman vasitəsinin plazmada yoxlanması texniki cəhətdən çətinlik yaratdığına görə salmeterolun farmakokinetikasına dair məlumat məhdud saydadır. Salmeterol ksinofoatin müntəzəm şəkildə qəbulundan sonra qan dövranında hidrosinaftoik turşusu aşkar oluna bilər və təqribən 100 nanoqram/mL sabit konsentrasiyaya çatır. Bu konsentrasiya toksiklik tədqiqatlarında müşahidə olunan sabit konsentrasiyadan 1000 dəfəyə qədər azdır. Tənəffüs yollarının obstruksiyası olan xəstələrdə uzun müddətli müntəzəm istifadədən sonra (12 aydan çox) zərərli təsirlər müşahidə olunmamışdır.

In vitro şəraitdə aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, salmeterol sitoxrom P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) vasitəsilə α -hidroksisalmeterola qədər intensiv metabolizmə uğrayır (alifatik oksidləşmə). Sağlam könüllülərdə salmeterol və eritromisinin təkrar dozasının verilməsi ilə aparılan tədqiqatda gündə 3 dəfə 500 mq dozada eritromisinin qəbulu farmakodinamik təsirdə Klinik cəhətdən əhəmiyyətli dəyişikliyə səbəb olmamışdır. Buna baxmayaraq, salmeterol-ketokonazolun qarşılıqlı təsiri ilə bağlı tədqiqat salmeterolun plazmada təsirinin əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə nəticələnmişdir (bax "*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri*" və "*Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri*" bölmələrinə).

Flutikazon propionat

Mövcud olan hər bir inhalyasion qurğular üçün flutikazon propionatın mütləq biotransformasiyası inhalyasion və venadaxili istifadəsi zamanı farmakokinetik məlumatlar tədqiqatlarda xüsusilə və tədqiqatlararası təhlil edilmişdir. Sağlam böyük şəxslərdə mütləq biotransformasiya müvafiq olaraq flutikazon propionat Akuhaler/Diskus üçün (7.8%), flutikazon propionat Diskhaler üçün (9.0%), flutikazon propionat Evohaler üçün (10.9%), salmeterol-flutikazon propionat Evohaler üçün (5.3%) və salmeterol-flutikazon propionat Akuhaler/Diskus üçün (5.5%) hesablanmışdır. Astma və ya AXOX olan xəstələrdə inhalyasiya yolu ilə flutikazon propionatın yeridilməsi zamanı sistem təsiri aşağı olduğu müşahidə olunub. Sistemli absorpsiya əsasən ağciyərlər vasitəsilə baş verir və ilkin olaraq sürətli, daha sonra isə davamlıdır. Inhalyasiya olunan dozanın qalan hissəsi udula bilər, lakin suda həll olması aşağı olduğu üçün və pre-sistem metabolizmə uğradığı üçün, ağızdan biotransformasiya 1%-dən az olduğuna görə sistemli təsiri minimal olur. Inhalyasiya olunan doza artdıqca sistemli təsiri xətti olaraq artır. Flutikazon propionatın dispozişiyası yüksək plazma klirensi (1150 mL/dəq), sabit vəziyyətdə geniş həcmdə paylanması (təqribən 300 L) və yarımparçalanma dövrünün təqribən 8 saat olması ilə xarakterizə olunur. Plazmada zülallarla birləşməsi orta dərəcədə yüksəkdir (91%). Flutikazon propionat sitoxrom P₄₅₀ sisteminin CYP3A4 fermenti vasitəsilə əsasən qeyri-aktiv karbon turşusu metabolitinə qədər metabolizmə uğrayaraq, qan dövranından çox sürətlə xaric olunur.

Flutikazon propionatın böyrək klirensi əhəmiyyətsiz dərəcədədir (<0,2%) və metabolit şəklində 5%-dən azdır. CYP3A4 inhibitorları ilə birlikdə təyin edildikdə ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur, belə ki flutikazon propionatın sistem təsiri arta bilər.

Xüsusi pasiyent qrupları

SERETID

Akuhaler/Diskus

Astmalı şəxslərə dair alınan məlumatlardan (FP üzrə 9 Klinik tədqiqat və salmeterol üzrə 5 tədqiqat) istifadə etməklə populyasiyada farmakokinetik analiz aparılmışdır və aşağıdakı nəticələr əldə olunmuşdur:

- FP-in təklikdə (100 mkq) istifadəsi ilə müqayisədə *SERETİD*-in (50/100 mkq) istifadəsi zamanı yeniyetmələrdə və böyüklərdə (nisbət 1,52 [90% CI 1,08, 2,13], həmçinin uşaqlarda (nisbət 1.20 [90% CI 1.06, 1.37]) FP-in təsiri daha yüksək idi.
- *SERETİD* (50/100 mkq) qəbul edən yeniyetmə və böyüklərlə müqayisədə (nisbət 1,63 [90% CI 1,35; 1,96]), uşaqlarda FP-in daha yüksək təsiri müşahidə olunmuşdur.
- Bu məlumatların Klinik əhəmiyyəti dəqiq məlum deyil, lakin həm yeniyetmələr və böyüklərdə, həm də uşaqlarda 12 həftəyə qədər davam edən, *SERETİD* (50/100 mkq) və FP (100 mkq) ilə müalicəni müqayisə edən Klinik tədqiqatlarda HPA (hipotalamo-hipofiz-adrenal sistem) sisteminə təsirdə fərq müşahidə olunmamışdır.
- FP-in təsiri daha yüksək *SERETİD* 50/500 mkq doza ilə müqayisədə tək FP-in ekvivalent dozasının qəbulu zamanı eyni idi.
- *SERETİD* (50/100 mkq) qəbul edən uşaqlarda, yeniyetmələr və böyüklərlə müqayisədə (nisbət 1.23 [90% CI 1.10, 1.38]) salmeterolun daha yüksək təsiri müşahidə olunmuşdur.
- Bu məlumatların Klinik əhəmiyyəti dəqiq məlum deyil, lakin 12 həftəyə qədər aparılan tədqiqatlarda ürək-damar sisteminə təsirdə və tremora dair məlumatlarda böyüklər, yeniyetmələr və uşaqlar arasında fərq müşahidə olunmamışdır.

Klinikayaqədərki məlumatları

Salmeterol ksinofoat və flutikazon propionat heyvanlar üzərində aparılan toksiklik sınaqlarında geniş tədqiq edilmişdir. Əhəmiyyət kəsb edən toksiklik yalnız insanlar üçün tövsiyə olunan dozalardan yüksək dozalarda yaranırdı və β_2 -adrenoreseptorların güclü aqonisti və qlükokortikosteroidlərin qəbulu zamanı gözlənilən təsirlər idi. Nə salmeterol ksinofoat nə də flutikazon propionat genetik toksiklik potensialı nümayiş etdirməmişdir.

Uzunmüddətli tədqiqatlarda salmeterol ksinofoat siçovulların mezovariumunun (yumurtalıq müsarıqəsi) və siçanların uşaqlığının sayı əzələsində xoşxassəli şişlərin yaranmasına səbəb olmuşdur. Gəmiricilər dərmanların təsiri ilə şişlərin yaranmasına qarşı həssasdırlar. Salmeterolu insan üçün əhəmiyyət kəsb edən onkogen təhlükə yaratmadığı düşünülür.

Yüksək dozalarda salmeterol və flutikazon propionatın birlikdə təyini ürək-damar sisteminə bəzi təsirlərlə nəticələnmişdir. Siçovullarda yaranan qulaqcıqların yüngül dərəcəli miokarditi və fokal koronar arterit keçici xarakter daşıyırdı və müntəzəm qəbuldan sonra aradan qalxırdı. İtlərdə salmeterolun tək istifadəsi ilə müqayisədə flutikazon propionatla yanaşı istifadə zamanı ürək döyüntülərinin sayı daha çox artmışdır. İnsanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda ürək-damar sisteminə Klinik əhəmiyyətə malik təsirlər müşahidə olunmamışdır.

Yanaşı istifadə heyvanlarda digər siniflərə məxsus toksiklik effektlərini dəyişməmişdir.

Tərkibində CFC olmayan HFA 134a propellenti iki il ərzində hər gün buxarın təsirinə məruz qalan xəstələrdə və bir çox heyvanlarda yaranan çox yüksək konsentrasiyalarda toksiki təsir göstərmir.

İstifadəsinə göstərişlər

Dərman forması: inhalyasiya üçün dozalanmış aerosol

Astma (Tənəffüs yollarının geriyədənən obstruktiv xəstəliyi)

SERETİD astmanın müntəzəm müalicəsi üçün göstərişdir (Tənəffüs yollarının geriyədənən obstruktiv xəstəliyi).

Buraya aşağıdakılar aiddir:

uzunmüddətli təsirə malik β -aqonistləri və inhalyasion kortikosteroidləri effektiv dəstəkləyici dozada alan xəstələr.

Hal-hazırda inhalyasion kortikosteroidlərlə müalicə fonunda simptomları olan xəstələr.

Müntəzəm olaraq bronxodilatatorlar qəbul edən inhalyasion kortikosteroidlərə ehtiyacı olan xəstələr.

Ağciyərlərin Xroniki Obstruktiv Xəstəliyi (AXOX)

SERETİD xroniki bronxit və emfizema daxil olmaqla, ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinin (AXOX) müntəzəm müalicəsi üçün göstərişdir və bütün səbəblərdən ölüm göstəricisini azaltdığını nümayiş etdirmişdir.

Əks göstərişlər

SERETİD anamnezində preparatın tərkibindəki hər hansı maddəyə qarşı hiperhəssaslığı olan hər bir xəstədə əks göstərişdir.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

SERETİD Evohaler sürətli və qısamüddətli bronxodilatatorların tələb olunduğu (məsələn, salbutamol) kəskin simptomların aradan qaldırılması üçün nəzərdə tutulmayıb. Xəstələrə hər zaman simptomları yüngülləşdirən dərmanları yanında saxlamaları tövsiyə olunmalıdır.

Simptomların aradan qaldırılması üçün qısa təsir müddətli bronxodilatatorların istifadəsinin artması nəzarətin pisləşməsinə göstərir və xəstələr həkim tərəfindən yenidən müayinə olunmalıdır.

Astmaya nəzarətin qəflətən və progressiv pisləşməsi həyat üçün təhlükəlidir və xəstə həkim tərəfindən müayinə olunmalıdır. Kortikosteroidlərin dozasının artırılması nəzərə alınmalıdır. Həmçinin *SERETİD*-in hal-hazırda qəbul edilən dozası astmaya adekvat nəzarəti təmin etmirsə, xəstə həkim tərəfindən yenidən müayinə olunmalıdır.

Xəstələrdə astmanın kəskinləşmə riski olduğu üçün, *SERETİD* ilə müalicə qəflətən dayandırılmamalıdır, doza həkim nəzarəti altında tədricən azaldılmalıdır. AXOX olan xəstələr üçün müalicənin dayandırılması simptomatik dekompensasiya ilə assosiasiya oluna bilər və həkim tərəfindən nəzarətdə saxlanmalıdır.

SERETİD qəbul edən AXOX olan xəstələr üzərində aparılan tədqiqatlarda pnevmoniya hallarının artması qeyd olunmuşdur (bax "*Əlavə təsirlər*" bölməsinə). Həkimlər AXOX olan xəstələrdə pnevmoniyanın yaranma ehtimalını nəzərdə saxlamalıdır, belə ki əksər hallarda pnevmoniya və kəskinləşmənin Klinik təzahürləri üst-üstə düşür.

Tərkibində kortikosteroidlər olan bütün inhalyasion dərman vasitələri kimi *SERETİD* ağciyərlərin aktiv və ya latent vərəmi olan xəstələrə ehtiyatla təyin olunmalıdır.

SERETİD tireotoksikozu olan xəstələrə ehtiyatla təyin olunmalıdır.

Bütün simpatomimetik dərmanların qəbulu zamanı olduğu kimi, xüsusilə yüksək dozalarda bəzi hallarda ürək-damar sisteminə olan təsirlər, məsələn sistolik qan təzyiqinin və ürək döyüntülərinin sayının artması müşahidə oluna bilər. Buna görə də ürək-damar xəstəlikləri olan pasiyentlərdə *SERETİD* ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Bütün simpatomimetik dərman vasitələrinin yüksək dozalarda qəbulu zamanı qan zərdabında kaliumun miqdarının keçici düşməsinə müşahidə oluna bilər. Buna görə də zərdabda kaliumun miqdarının aşağı düşməsinə meyilli olan xəstələrdə *SERETİD* ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Sistemli təsirlər istənilən inhalyasion kortikosteroidlərin xüsusilə yüksək dozalarda və uzun müddətli təyini zamanı yarana bilər; bu təsirlərin yaranma ehtimalı peroral kortikosteroidlərə nisbətən daha azdır (bax "*Doza həddinin aşılması*" bölməsinə). Yarana biləcək sistemli təsirlərə Kuşinq sindromu, Kuşinq sindromuna bənzər əlamətlər, adrenal supressiya, uşaqlarda və yeniyetmələrdə boy artımının ləngiməsi, sümüklərdə mineral sıxlığının azalması, katarakta, qlaukoma və mərkəzi seroz xorioretinopatiya aiddir.

Buna görə də astma olan xəstələrdə inhalyasion kortikosteroidin dozasını effektiv nəzarəti təmin etmək üçün kifayət edən minimal dozaya qədər titrləmək zəruridir.

Stressə səbəb ola biləcək təxirəsalınmaz hallarda və seçmə situasiyalarda adrenal reaksiyanın pozulması nəzərdə saxlanmalıdır və müvafiq kortikosteroid terapiya nəzərdən keçirilməlidir (bax "*Doza həddinin aşılması*" bölməsinə).

Inhalyasion kortikosteroidlə uzun müddət ərzində müalicə alan uşaqlarda müntəzəm olaraq boy artımına nəzarət tövsiyə olunur.

Adrenal reksiyanın pozulma ehtimalı olduğu üçün oral steroid terapiyadan inhalyasion flutikazon propionatla müalicəyə keçirilən xəstələr xüsusi ehtiyatla müalicə olunmalı və adrenokortikal funksiya müntəzəm olaraq yoxlanmalıdır.

Inhalyasion flutikazon propionatın istifadəsindən sonra sistemli terapiya tədricən dayandırılmalı və xəstələrə stress situasiyalarda əlavə terapiyaya ehtiyacı olduğunu göstərən xəbərdarlıq kartını özlərində saxlamaları tövsiyə olunmalıdır.

Çox nadir hallarda qanda qlükozanın səviyyəsinin artması haqqında məlumat verilmişdir (bax "*Əlavə təsirlər*" bölməsinə), və bu məlumat anamnezində şəkərli diabet olan xəstələrə preparatın təyini zamanı nəzərə alınmalıdır.

Post-marketing dövründə istifadəsi zamanı flutikazon propionat və ritonavir alan xəstələrdə Kuşinq sindromu və adrenal supressiya da daxil olmaqla kortikosteroidlərin sistemli təsiri ilə nəticələnən, dərman vasitələrinin Klinik cəhətdən əhəmiyyət kəsb edən qarşılıqlı təsirləri haqqında məlumatlar qeydə alınmışdır. Buna görə də, xəstə üçün fayda, sistem kortikosteroidlərin əlavə təsirlərindən üstün

olmadığı təqdirdə, flutikazon propionat və ritonavir birlikdə təyin olunmamalıdır (bax “*Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri*” bölməsinə).

Dərman vasitələrinin qarşılıqlı təsirini öyrənən tədqiqatda müşahidə olunmuşdur ki, sistem təsirli ketokonazolun yanaşı təyini *SEREVENT*-in təsirini artırır. Bu, QTc intervalının uzanmasına səbəb ola bilər. *SEREVENT*-lə yanaşı CYP3A4 fermentinin güclü inhibitorunun (məsələn, ketokonazol) istifadəsi zamanı etiyatlı olmaq lazımdır (bax “*Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri*” və “*Farmakokinetikası*” bölməsinə).

Digər inhalyasion preparatlarla müalicə zamanı olduğu kimi, dozanın qəbulundan sonra qəflətən xırıltıların artması ilə müşayiət olunan paradoks bronxospazm baş verə bilər. Bu vəziyyət dərhal sürətli və qısa müddətli təsir edən bronxodilatatorla müalicə olunmalıdır. Salmeterol-FP Akuhaler/Diskus və ya Evohalerlə müalicə dərhal dayandırılmalı, pasiyent müayinə olunmalı və ehtiyac olarsa alternativ müalicə başlanmalıdır (bax “*Əlavə təsirlər*” bölməsinə).

β_2 -aqonistlərlə müalicənin farmakoloji əlavə təsirləri, məsələn tremor, subyektiv olaraq ürəkdöyünmənin artması və baş ağrısı qeydə alınmışdır, lakin keçici xarakter daşıyıb, və müntəzəm müalicə ilə azalırdı (bax “*Əlavə təsirlər*” bölməsinə).

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Ciddi zərurət olmadığı halda, qeyri-selektiv və selektiv β -blokatorların istifadəsindən çəkinmək lazımdır.

Adi şəraitdə «ilkin» keçid zamanı intensiv metabolizmə uğraması və bağırsaqda və qaraciyərdə P₄₅₀ 3A4 sitoxromunun təsiri altında yüksək sistem klirensi səbəbindən, inhalyasiya olunan dozadan sonra plazmada flutikazon propionatın aşağı konsentrasiyaları əldə olunur. Buna görə də flutikazon propionatın digər dərman vasitələri ilə Klinik cəhətdən əhəmiyyətli qarşılıqlı təsirin olacağı az ehtimal edilir.

Sağlam şəxslərdə dərmanların qarşılıqlı təsirini öyrənən tədqiqat göstərmişdir ki, ritonavir (sitoxrom P₄₅₀3A4 sisteminin çox güclü inhibitoru) flutikazon propionatın plazmada konsentrasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə qaldırır və zərərli kortizolun konsentrasiyasının nəzərə çarpacaq dərəcədə azalmasına səbəb olur. Post-marketing dövründə istifadəsi zamanı burundaxili və ya inhalyasiya yolu ilə flutikazon propionat və ritonavir alan xəstələrdə Kuşinq sindromu və adrenal supressiya da daxil olmaqla, kortikosteroidlərin sistemli təsiri ilə nəticələnən, Klinik cəhətdən əhəmiyyət kəsb edən qarşılıqlı təsirlər qeydə alınmışdır. Bu səbəbdən, xəstə üçün gözlənilən fayda sistemli kortikosteroidlərin əlavə təsirlərinin yaranma riskindən üstün olmadığı halda, flutikazon propionat və ritonavirin birlikdə istifadəsindən çəkinmək lazımdır.

Tədqiqatlar göstərmişdir ki, sitoxrom P₄₅₀3A4 sisteminin digər inhibitorları zərərli kortizolun səviyyəsini nəzərə çarpacaq dərəcədə azaltmadan flutikazon propionatın sistem təsirini əhəmiyyətsiz (eritromisin) və ya az dərəcədə (ketokonazol) artırır. Buna baxmayaraq, sitoxrom P₄₅₀3A4 sisteminin güclü inhibitorları (məsələn, ketokonazol) ilə yanaşı təyin olunduqda, onların flutikazon propionatın sistemli təsirini artırma biləcəyini nəzərə alaraq, ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur.

Ketokonazol və *SEREVENT*-in yanaşı təyini plazmada salmeterolun təsirinin nəzərə çarpacaq dərəcədə artması ilə nəticələnir (1,4-dəfə C_{max} və 15-dəfə AUC) və bu, QTc intervalının uzanmasına səbəb olur (bax “*Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri*” və “*Farmakokinetikası*” bölmələrinə).

Uyuşmazlığı

Qeyd olunmayıb.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

İnsanlarda fertilliklə bağlı məlumatlar yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar flutikazon propionat və salmeterol ksinafoatin kişi və qadın fertilliyinə təsirinin olmadığını göstərmişdir.

Hamilə qadınlara dair məlumatlar məhdud saydadır. Hamiləlik zamanı dərman vasitəsi yalnız ana üçün gözlənilən fayda döl və ya uşaq üçün ehtimal olunan riskdən üstün olduqda təyin oluna bilər.

Retrospektiv epidemioloji tədqiqatdan alınan nəticələr hamiləliyin ilk trimestri ərzində flutikazon propionatın təsirindən sonra inhalyasion kortikosteroidlərlə müqayisədə əsas anadangəlmə qüsurların (ƏAQ) yaranma riskində artımın olduğunu göstərməmişdir (bax “*Farmakodinamikası*” bölməsinə).

İstər tək, istərsə də kombinasiya şəklində dərman vasitəsinin təyini ilə heyvanlar üzərində aparılan reproduktivlik toksiklik üzrə tədqiqatlar β_2 -adrenoreseptorların güclü aqonisti və qlükokortikosteroidlərin həddindən artıq yüksək sistem təsirə malik səviyyədə dölə gözlənilən

təsirlərini aşkar etmişdir. Bu sinifdən olan dərman vasitələri ilə geniş Klinik təcrübə zamanı təsirlərin terapevtik dozalar üzə çıxmasına dair dəlilləri müəyyən etməmişdir.

Terapevtik dozaların inhalyasiyadan sonra salmeterol və flutikazon propionatın plazmada konsentrasiyası çox azdır, buna görə də müvafiq olaraq insanlarda ana südündə də konsentrasiyasının az olması ehtimal olunur. Bu, laktasiya dövründə olan heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda təsdiq olunmuşdur, belə ki, süddə dərman vasitəsinin konsentrasiyası aşağı idi. İnsanlarda ana südündə konsentrasiyasına dair məlumatlar mövcud deyil.

Laktasiya dövründə təyini yalnız ana üçün gözlənilən faydanın uşaq üçün ehtimal olunan hər hansı bir riskdən üstün olduğu halda mümkündür.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsirini öyrənən spesifik tədqiqatlar aparılmamışdır, lakin hər iki dərman vasitəsinin farmakologiyası hər hansı bir təsirin olduğunu göstərmir.

İstifadə qaydası və dozası

SERETİD Evohaler yalnız inhalyasiya üçün nəzərdə tutulub.

Pasiyentlər məlumatlandırılmalıdırlar ki, optimal fayda üçün xəstəliyin simptomları olmadıqda belə, *SERETİD* Evohaler müntəzəm qəbul edilməlidir.

Xəstələr qəbul etdikləri *SERETİD*-in optimal dozada qalmasına əmin olmaq üçün müntəzəm olaraq həkim tərəfindən təkrar müayinə olunmalıdır, doza yalnız həkim məsləhəti ilə dəyişilə bilər.

Astma (Tənəffüs Yollarının Geriyə Dönən Obstruksiyası)

Doza simptomlara effektiv nəzarəti təmin edən ən kiçik dozaya qədər titrlənməlidir. Gündə iki dəfə *SERETİD*-in qəbulu zamanı simptomlara nəzarət əldə olunursa, ən kiçik dozaya qədər titrləmə üçün *SERETİD* gündə bir dəfə təyin oluna bilər.

Pasiyentlərə tərkibində xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinə müvafiq dozada flutikazon propionat olan *SERETİD* dozası təyin olunmalıdır.

Əgər inhalyasion kortikosteroidlə müalicə zamanı xəstədə adekvat nəzarət əldə olunmursa, kortikosteroidin terapevtik dozasına ekvivalent dozada *SERETİD* ilə əvəz olunması astmaya nəzarətin yaxşılaşmasına səbəb ola bilər. Astmaya nəzarət yalnız inhalyasion kortikosteroidlərlə mümkün olan xəstələrdə *SERETİD* ilə əvəz olunma nəzarəti saxlamaqla, kortikosteroidin dozasının azaldılmasına imkan verə bilər. Əlavə məlumat üçün "*Farmakodinamikası*" bölməsinə baxın.

Tövsiyə olunan doza:

Böyükklər və 12 yaş və daha böyük yeniyetmələr:

Gündə iki dəfə 25 mkq salmeteroldan və 125 mkq flutikazon propionatdan ibarət iki inhalyasiya.
və ya

Gündə iki dəfə 25 mkq salmeteroldan və 250 mkq flutikazon propionatdan ibarət iki inhalyasiya.

Ağciyərlərin Xroniki Obstruktiv Xəstəliyi (AXOX)

Böyükklər üçün tövsiyə olunan doza gündə iki dəfə 25/125 mkq-dan 25/250 mkq salmeterol/flutikazon propionat iki inhalyasiyasından ibarətdir. Gündə iki dəfə 50/500 mkq dozada *SERETİD* Akuhaler/Diskus bütün səbəblərdən ölüm göstəricisini azaltdığını nümayiş etdirmişdir (bax "*Klinik tədqiqatlar*" bölməsinə).

Xüsusi pasiyent qrupları:

Yaşlı xəstələrdə və ya böyrək və qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə dozanın tənzimlənməsinə ehtiyac yoxdur.

İstifadəsi və idarə edilməsi

Inhalyatorunun yoxlanması

Birinci dəfə istifadə etməzdən əvvəl və ya bir həftə və ya daha uzun müddət istifadəsiz qaldıqdan sonra (bir həftə və ya daha çox) inhalyatorun işlədiyinə əmin olmaq üçün, onun qıraqlarından astaca basmaqla müştüyün qapağını çıxarın, inhalyatoru yaxşı silkələyin və iki dəfə havaya püskürdün.

Inhalyatorun istifadəsi:

1. Qapağın qıraqlarından astaca basmaqla müştüyün qapağını çıxarın.

2. Bərkidilməmiş hissələrin olub-olmamasını aşkar etmək üçün inhalyatoru, müştük də daxil olmaqla, üstədən və içəridən yoxlayın.

3. İstənilən bərkidilməmiş hissələrin kənar edilməsinə və inhalyatorun içindəki möhtəviyyatın bərabər qarışmasına əmin olmaq üçün inhalyatoru yaxşı silkələyin.
4. Inhalyatoru şaquli vəziyyətdə müştükdə aşağıda, baş barmaq əsasında olmaqla, baş barmaq və digər barmaqlar arasında saxlayın.
5. Mümkün qədər dərinədən nəfəs verin və müştüyü dişlərinizin arasında ağızda yerləşdirin, dodaqlarınızı ətrafında kip sıxın, lakin dişləməyin.
6. Ağızla dərinədən nəfəs almağa başladığınız anda salmeterol və flutikazon propionatı azad etmək üçün inhalyatorun yuxarı hissəsindən bərk basın, bu zaman tədricən və dərinədən nəfəs almaya davam edin.
7. Nəfəsinizi saxlayaraq, inhalyatoru ağızdan çıxarın və barmağınızı inhalyatorun yuxarı hissəsindən götürün. Nəfəsinizi mümkün qədər saxlamağa davam edin.
8. İkinci dəfə püskürmə üçün inhalyatoru şaquli vəziyyətdə saxlayın, yarım dəqiqə gözləyin və 3-cü mərhələdən 7-ci mərhələyə qədər təkrar edin.
9. Sonda ağzınızı su ilə yaxalayın və suyu tüpürün.
10. Müştüyün qapağını bərk sıxın və lazımı vəziyyətdə basmaqla bağlayın.

VACİB MƏLUMAT

5, 6 və 7-ci mərhələni icra edərkən tələsməyin. Inhalyatoru bilavasitə işlətməmişdən əvvəl mümkün qədər asta nəfəs almaq zəruridir. İlk vaxtlar güzgünün qarşısında məşq edin. Inhalyatorunuzun yuxarı hissəsindən və ya ağız bucaqlarından “duman” çıxarsa, yenidən 2-ci mərhələdən başlayaraq təkrar edin.

Əgər həkiminiz inhalyatorun istifadəsi ilə bağlı fərqli təlimatlar verərsə, bu təlimatlara diqqətlə əməl edin. Hər hansı çətinliyiniz olarsa, həkiminizə müraciət edin.

Uşaqlar

Balaca uşaqların köməyə ehtiyacı ola bilər və böyüklər inhalyatorun istifadəsində onlara kömək edə bilər.

Uşaqdan nəfəs verməyi xahiş edin və bilavasitə nəfəs almağa başladığı anda inhalyatoru püskürdün. Uşaqla birlikdə məşq edin. Böyük yaşlı uşaqlar və əlləri zəif olan xəstələr inhalyatoru iki əllə tutmalıdır. Hər iki əlin şəhadət barmağını inhalyatorun yuxarı hissəsində, baş barmaqları isə müştüyün altında əsasında yerləşdirin.

Inhalyatorun təmizlənməsi

Inhalyatorunuzu ən azı həftədə bir dəfə təmizləmək lazımdır.

1. Müştüyün qapağını çıxarın.
2. Balonu plastik korpusdan çıxarmayın.
3. Müştüyü daxildən və xaricdən quru əski və ya pambıqla silin.
4. Müştüyün qapağını bağlayın.

METAL BALONU SUYUN İÇİNƏ QOYMAYIN.

Əlavə təsirləri

Hər bir komponentlə-salmeterol ksinafoat və flutikazon propionatla assosiasiya olunan əlavə təsirlər aşağıda təsvir olunmuşdur. Hər bir ayrıca komponentlə bağlı yaranan əlavə təsirlər ilə müqayisədə, kombinə olunmuş preparatın istifadəsi zamanı digər əlavə təsirlər meydana çıxmamışdır.

Aşağıda göstərilən əlavə təsirlər sistem orqan sinfinə və rastgəlmə tezliyinə görə təsnif olunmuşdur. Rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimidir: çox tez-tez ($\geq 1/10$), tez-tez ($\geq 1/100$ -dən $<1/10$ -a qədər), bəzən ($\geq 1/1000$ -dən $<1/100$ -ə qədər), nadir ($\geq 1/10,000$ -dən $<1/1000$ -ə qədər) və çox nadir ($<1/10,000$). Rastgəlmə tezliklərinin əksəriyyəti astma üzrə 23 və AXOX üzrə 7 sınaqdan alınan birləşmiş Klinik tədqiqat məlumatlarına əsaslanır. Klinik sınaqlarda bütün əlavə təsirlər qeyd olunmamışdır. Bu əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi spontan məlumatlara əsasən hesablanır.

Klinik tədqiqatlardan alınan məlumatlar

İnfeksiya və invaziyalar

Tez-tez: ağız boşluğunda və udlaqda kandidoz, pnevmoniya (AXOX olan xəstələrdə).

Nadir: qida borusunun kandidozu

İmmun sisteminin pozğunluqları

Hiperhəssaslıq reaksiyaları:

Bəzən: dəridə hiperhəssaslıq reaksiyaları, dispnoye.

Nadir: anafilaktik reaksiyalar

Endokrin pozğunluqlar

Gözlənilən sistem təsirlərə aşağıdakılar aiddir (bax "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə):

Bəzən: katarakta

Nadir: qlaukoma

Metabolizm və qidalanma pozğunluqları

Bəzən: hiperqlikemiya.

Psixi pozğunluqlar

Bəzən: həyəcan, yuxu pozğunluqları.

Nadir: davranış pozğunluqları, hiperaktivlik və qıcıqlanma da daxil olmaqla (əsasən uşaqlarda)

Sinir sisteminin pozğunluqları

Çox tez-tez: baş ağrısı (bax "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə).

Bəzən: tremor (bax "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə).

Ürək-damar sistemi tərəfindən pozğunluqlar

Bəzən: ürəkdöyülmə (bax "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə), taxikardiya, qulaqcıqların fibrillyasiyası.

Nadir: mədəciküstü taxikardiyalar və ekstrasistoliyalar da daxil olmaqla ürək aritmiyaları.

Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları

Tez-tez: səsin batması/disfoniya.

Bəzən: boğazda qıcıqlanma

Dəri və dərialtı toxumanın pozğunluqları

Bəzən: əzilmələr.

Skelet-əzələ sistemi və birləşdirici toxumanın pozğunluqları

Tez-tez: əzələdə qıcolmalar, artralgiya.

Postmarketing dövründə istifadə zamanı alınan məlumatlar

İmmun sistemin pozğunluqları

Aşağıda göstərilən əlamətlərlə özünü büruzə verən hiperhəssaslıq reaksiyaları:

Nadir: angioödem (əsasən üzdə və ağız-udlaq nahiyəsində ödem) və bronxospazm.

Endokrin pozğunluqları

Gözlənilən sistemli təsirlərə aşağıdakılar aiddir (bax "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə):

Nadir: Kuşinq sindromu, Kuşinq sindromuna bənzər əlamətlər, adrenal supressiya, uşaq və yeniyetmələrdə boy artımının ləngiməsi, sümüklərdə mineral sıxlığın azalması

Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları

Nadir: paradoksal bronxospazm (bax "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə)

Doza həddinin aşılması

SERETİD, salmeterol və/və ya flutikazon propionatın doza həddinin aşılmasına dair mövcud olan məlumat aşağıda verilmişdir:

Salmeterolun doza həddinin aşılması zamanı gözlənilən əlavə təsirlər tremor, baş ağrısı, taxikardiya, sistolik qan təzyiqinin yüksəlməsi və hipokalemiya da daxil olmaqla β_2 -adrenoreseptorların həddindən artıq stimulyasiyası üçün xarakter olan təsirlərdir. Salmeterol və flutikazon propionat ilə doza həddinin aşılması üçün spesifik müalicə yoxdur. Doza həddinin aşılması baş verərsə, ehtiyac olarsa, xəstələr müvafiq nəzarət altında dəstəkləyici müalicə almalıdırlar. Təvsiyə olunan dozadan artıq dozada flutikazon propionatın kəskin inhalyasiyası hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemin müvəqqəti olaraq supressiyasına səbəb ola bilər. Bu zaman adətən müalicə tədbirlərinə ehtiyac olmur, belə ki adrenal funksiya bir neçə gün ərzində bərpa olur.

Əgər *SERETİD*-in təvsiyə olunan dozadan yüksək dozalarda qəbulu uzun müddət davam edərsə, əhəmiyyətli dərəcədə adrenokortikal supressiyanın baş verməsi mümkündür. Çox nadir hallarda əsasən təvsiyə olunan dozadan yüksək dozaları uzun müddət qəbul edən uşaqlarda kəskin adrenal kriz qeydə alınmışdır (bir neçə ay və ya il); müşahidə olunan əlamətlərə şüurun ləngiməsi/və ya qıcolmalarla müşayiət olunan hipoqlikemiya aiddir. Adrenal krizə səbəb olan vəziyyətlərə travma, cərrahi əməliyyat, infeksiya və ya inhalyasiya olunan flutikazon propionatın dozasının kəskin azaldılması daxildir.

Təyin olunmuş dozadan yüksək dozalarda *SERETİD*-in qəbulu tövsiyə olunmur. Müntəzəm olaraq müalicəyə yenidən baxılması və dozanın xəstəliyə effektiv nəzarəti təmin edən ən aşağı dozaya qədər titrlənməsi zəruridir (bax "*İstifadə qaydası və dozası*" bölməsinə).

Buraxılış forması

SERETİD Evohaler tərkibində CFC olmayan HFA 134a propellantində salmeterol və flutikazon propionat suspenziyasından ibarət, inhalyasiya üçün dozalanmış aerosoldur. Suspenziya dozalanmış klapanla örtülü, alüminium xəlitədən hazırlanmış balona yerləşdirilir. Hazırlanmış balon bütöv inhalyatoru formalaşdıran, püskürdücü dəlik və toz qoruyucu qapaqlarla təchiz olunmuş plastik püskürdücüyə yerləşdirilir.

120 dozadan ibarət inhalyator içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

Saxlanma şəraiti qablaşdırmanın üzərində ətraflı əks olunmuşdur.

Müstüyn qapağını çıxqıltı səsi eşidilənə qədər kip basın.

30°C-dən yuxarı olmayan temperaturda saxlanılmalıdır.

Donmadan və birbaşa günəş şüalarının təsirindən qoruyun.

Presslənmiş balonda qablaşdırılan əksər inhalyasion preparatlarda olduğu kimi, dərman vasitəsinin terapevtik effekti balon soyuq olarsa azalacaq.

Təzyiqaltı balon. 50°C-dən yuxarı olan temperaturalara məruz qoymayın. Balon hətta boş olarsa belə, dəşilməməli, qırılmamalı və yandırılmamalıdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlanılmalıdır.

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)

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: rafig.ibrahimov@zeytunpharma.az; oax70065@gsk.com

*GSK şirkətlər qrupunun üzvü

Ticarət nişanları GSK şirkətlər qrupuna məxsus və ya lisenziyalıdır.

©2022 GSK şirkətlər qrupu və ya onun lisenziya sahibi.