اسپری استنشاقی سالمترول و فلوتیکازون پروپیونات

Seroflo HFA inhaler

ترکیبات

• سروفلو ۵۰ اچ.اف.آ.

هرپاف حاوی:

سالمترول (به صورت سالمترول گزینوفوات) ... ۲۵ میکروگرم

فلوتیکازون پروپیونات ..... ۵۰ میکروگرم

پروپلانت HFA 134a ..... به میزان لازم

همچنین حاوی الکل خالص EP

• سروفلو ۱۲۵ اچ.اف.آ.

هرپاف حاوی:

سالمترول (به صورت سالمترول گزینوفوات) ... ۲۵ میکروگرم

فلوتیکازون پروپیونات ..... ۱۲۵ میکروگرم

پروپلانت HFA 134a ..... به میزان لازم

همچنین حاوی الکل خالص EP

• سروفلو ۲۵۰ اچ.اف.آ.

هرپاف حاوی:

سالمترول (به صورت سالمترول گزینوفوات) ... ۲۵ میکروگرم

فلوتیکازون پروپیونات ..... ۲۵۰ میکروگرم

پروپلانت HFA 134a ..... به میزان لازم

همچنین حاوی الکل خالص EP

شکل دارویی

اسپری استنشاقی

توضیحات

این فرآورده استنشاقی حاوی ترکیب دو داروی فلوتیکازون پروپیونات که یک کورتیکواستروئید سنتتیک می باشد و سالمترول که یک آگونیست اختصاصی بتا-۲، با اثر طولانی می باشد، است. فلوتیکازون پروپیونات یک گلوکوکورتیکوئید سنتتیک دارای ۳ عامل فلور با فعالیت ضد التهابی قوی می باشد. سالمترول یک آگونیست اختصاصی بتا-۲ آدرنورسپتور طولانی اثر با مدت اثر حداقل ۱۲ ساعت می باشد.

فارماکولوژی

• **فارماکودینامیک**

از آنجاییکه اسپری استنشاقی سروفلو حاوی دو فرآورده فلوتیکازون پروپیونات و سالمترول می باشد، مکانیسم اثر کلی آن، معادل مکانیسم اثر مجزای این دو دارو می باشد، که در ذیل شرح داده شده است. این دو دارو متعلق به دو گروه دارویی متفاوت (کورتیکواستروئید سنتتیک و آگونیست اختصاصی طولانی اثر رسپتور بتا-۲ آدرنرژیک) به وده لذا اثرات متفاوتی بر روی علائم التهابی، فیزیولوژیکی و بالینی آسم دارند.

- **فلوتیکازون پروپیونات**

فلوتیکازون پروپیونات یک تری فلورو کورتیکو استروئید سنتتیک با اثر ضد التهابی قوی می باشد. آزمایشات برون تن با استفاده از تولید سیتوزول از ریه انسانی ثابت کرده است که فلوتیکازون پروپیونات یک آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید انسانی با میل ترکیبی ۱۸ برابر بیشتر از دگزامتازون، تقریباً دو برابر بکلومتازون-۱۷-منوپروپیونات (BMP) (متابولیت فعال بکلومتازون دی پروپیونات) و بیش از ۳ برابر بودزونايد می باشد. داده های حاصل از شناسایی Mc Kenzie Vasoconstrictor در انسان با این نتایج مطابقت دارد. التهاب، یک جزء مهم در پاتوژنز (Pathogenesis) آسم می باشد.

کورتیکو استروئیدها مهار انواع مالتیپل سل ها (مانند ماست سل ها، ائوزینوفیل ها، بازوفیل ها، لنفوسیت ها، ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها) و ساخت و ترشح میانجی ها (مانند هیستامین، ایکوزانوئید ها، لکوترین ها و سیتوکین ها) را در پاسخ آسماتیک موجب می شوند. این فعالیت های ضد التهابی کورتیکو استروئیدها به اثر بخشی آنها در آسم کمک می کند.

- **سالمترول گزینوفوات**

سالمترول یک آگونیست طولانی اثر بتا-۲ آدرنرژیک می باشد. مطالعات برون تنی و مطالعات فارماکولوژیک درون تنی ثابت کرده اند که سالمترول در مقایسه با ایزوپروترنول که تقریباً دارای فعالیت آگونیستی برابر، بر روی رسپتورهای بتا-۱ و بتا-۲ آدرنو رسپتور می باشد، به صورت اختصاصی بر روی بتا-۲ آدرنو رسپتور اثر می کند. مطالعات درون تن نشان می دهند که سالمترول حداقل ۵۰ برابر اختصاصی تر از سالبوتامول، بر روی بتا-۲ آدرنو رسپتور ها، اثر می کند. اگر چه بتا-۲ آدرونورسپتورها بخش عمده رسپتورهای آدرنرژیکی در ماهیچه های صاف دیواره برونش ها را تشکیل داده و بتا-۱ آدرنورسپتورها به طور عمده در قلب وجود دارند، ولی بتا-۲ آدرنو رسپتور ها ۱۰ الی ۵۰ درصد کل آدرنو رسپتورهای قلب انسان را نیز شامل می شوند. عملکرد دقیق این رسپتور ها هنوز اثبات نشده است اما حضور آنها احتمال بروز علائم ناشی از بتا-۲ آگونیست ها را در قلب بالا می برد. اثرات فارماکولوژیکی داروهای آگونیست بتا-۲ آدرنو رسپتور ها که شامل سالمترول نیز می شوند، به قسمتی که به تحریک آدنیل سیکلاز درون سلولی (آنزیمی که تبدیل آدنوزین تری فسفات (ATP) به سیکلیک-۳* و ۵*-آدنوزین منو فسفات (Cyclic AMP) را کاتالیز می کند) نسبت داده می شود، مربوط می شود. افزایش میزان سیکلیک AMP، سبب شل شدن عضلات صاف برونش ها و مهار رلیز و اسطه ها (که باعث بروز حساسیت آنی می شوند) از سلول ها، خصوصاً از ماست سل ها می شود. سالمترول دارای یک زنجیره جانبی بلند می باشد که به سایت خارجی گیرنده متصل می شود. این ویژگی فارماکولوژیک سالمترول اثر بازدارنده بیشتری در مقابل برونکواسپاسم ناشی از هیستامین ایجاد کرده و برونکودیلاسیون طولانی تری نسبت به آگونیست های بتا-۲ کوتاه اثر سنتی که حداقل ۱۲ ساعت به طول می انجامد ایجاد می کند. در انسان، سالمترول فاز سریع و تاخیری پاسخ به آلرژن های استنشاقی را مهار می کند.

آزمایشات درون تنی، نشان می دهند که سالمترول یک مهار کننده قوی و طولانی اثر رلیز واسطه ها از ماست سل ها مانند هیستامین، لکوترین ها و پروستاگلاندین D2 در ریه انسانی می باشد. سالمترول خروج از پروتئین پلاسمایی ناشی از تحریک هیستامین و همچنین فعالیت فاکتور پلاکتی تحریک کننده تجمع ائوزینوفیلی را در ریه خوکچه هندی، هنگام مصرف استنشاقی، مهار می کند. در انسان، مصرف یک تک دوز استنشاقی سالمترول، باعث کاهش میزان پاسخ دهی برونش ها به تحریک ناشی از آلرژن ها می شود.

• **فارماکوکینتیک**

مصرف سه تک دوز کنترل شده با پلاسبو در یک مطالعه متقاطع (Crossover Studies) بر روی داوطلبان سالم مورد بررسی قرار گرفت:

۱- مطالعه بر روی استفاده از ۴ پاف سالمترول/ فلوتیکازون ۲۵ / ۲۵۰، آئروسل سالمترول ۲۵ میکروگرم یا آئروسل فلوتیکازون پروپیونات ۲۵۰ میکروگرم.

۲- مطالعه بر روی استفاده از ۸ پاف از سالمترول / فلوتیکازون ۲۵ / ۵۰، سالمترول / فلوتیکازون ۲۵ / ۱۲۵ یا سالمترول / فلوتیکازون ۲۵ / ۲۵۰.

۳- مطالعه بر روی استفاده از ۴ پاف سالمترول / فلوتیکازون ۲۵ / ۲۵۰، ۲ پاف پودر خشک استنشاقی سالمترول / فلوتیکازون ۵۰/۵۰۰، ۴ پاف فلوتیکازون پروپیونات ۲۵۰ میکروگرم یا ۱/۰۱۰ میکروگرم فلوتیکازون پروپیونات داخل وریدی.

در این مطالعه، یک غلظت پلاسمایی فلوتیکازون پروپیونات پس از گذشت ۰/۳۳ تا ۱/۵ ساعت و پیک پلاسمایی سالمترول پس از ۵ تا ۱۰ دقیقه حاصل شد.

حداکثر غلظت پلاسمایی فلوتیکازون پروپیونات (تعداد نفرات مورد مطالعه ۲۰-(n)) پس از مصرف ۸ استنشاق سالمترول/فلوتیکازون (۵۰/۲۵)، سالمترول/فلوتیکازون(۱۲۵/۲۵) و سالمترول / فلوتیکازون (۲۵ / ۲۵۰) به طور متوسط به ترتیب ۴۱، ۱۰۸ و ۱۷۳ pg/ml حداکثر غلظت پلاسمایی سالمترول از ۲۲۰ تا ۴۷۰pg/ml گزارش شد.

تماس سیستمیک (Systemic exposure) در مطالعه بر روی ۲۰ داوطلب سالم پس از استفاده از ۴ استنشاق از سالمترول/فلوتیکازون ۲۵۰/۲۵، معادل ۵۳ درصد میزان حاصل از استفاده از اسپری تنهای آئروسل فلوتیکازون پروپیونات و ۴۲ درصد میزان حاصل از استفاده از اسپری تنهای آئروسل سالمترول بود. حداکثر غلظت پلاسمایی حاصل از سالمترول / فلوتیکازون برای فلوتیکازون پروپیونات، ۸۶ در برابر pg/ml ۱۲۰ و برای سالمترول، ۱۷۰ در برابر pg/ml ۵۱۰ می باشد که به طور معنی داری از مصرف جداگانه این دو اسپری کمتر می باشد.

در مطالعه بر روی ۱۵ فرد سالم، مشخص گردید تماس سیستمیک (Systemic exposure) فلوتیکازون پروپیونات پس از استفاده از ۴ استنشاق سالمترول/فلوتیکازون (۲۵/۲۵۰) و ۲ استنشاق از سالمترول/ فلوتیکازون (۵۰/۵۰۰) مشابه یکدیگر (یعنی ۷۹۹ در برابر pg.h/ml ۸۳۹) اما تقریباً نصف تماس (Systemic Exposure) پس از مصرف ۴ استنشاق از آئروسل فلوتیکازون پروپیونات استنشاقی ۲۵۰ میکروگرم (۱،۵۴۳ pg.h/ml) بوده است نتایج مشابهی برای حداکثر غلظت پلاسمایی فلوتیکازون پروپیونات (۱۸۶ و pg/ml ۱۸۲ به ترتیب، حاصل از آئروسل سالمترول/فلوتیکازون و اسپری استنشاقی پودر خشک و pg/ml ۳۰۷ از آئروسل استنشاقی فلوتیکازون پروپیونات) مشاهده شده است. پس از مصرف آئروسل سالمترول/فلوتیکازون استنشاقی در مقایسه با پودر خشک استنشاقی سالمترول/فلوتیکازون، اگر چه نتایج فارماکودینامیک مشابه بدست آمد ولی تماس سیستمیک (Systemic exposure) سالمترول بالاتر (۳۱۷ در مقایسه با pg.h/ml ۱۶۹) و حداکثر غلظت پلاسمایی سالمترول پائین تر (۱۹۶ در برابر pg/ml ۲۳۳) گزارش شد.

زیست دستیابی (Bioavailability) فلوتیکازون پروپیونات حاصل از استفاده سالمترول/فلوتیکازون ۵/۳ درصد می باشد. نیمه عمر نهایی محاسبه شده برای فلوتیکازون پروپیونات، پس از استفاده از آئروسل استنشاقی سالمترول/فلوتیکازون، اسپری پودر خشک

• سالمترول/فلوتیکازون آئروسل فلوتیکازون پروپیونات، مشابه و متوسط آن ۵/۹ ساعت گزارش شد. هیچ تخمینی برای نیمه عمر سالمترول محاسبه نشد. و حداکثر غلظت پلاسمایی سالمترول پائین تر (۱۹۶ در برابر pg/ml ۲۳۳) گزارش شد.

یک مطالعه دو سو کور متقاطع بر روی ۱۳ بیمار بزرگسال مبتلا به آسم، جهت ارزیابی شرایط پایدار فارماکوکینتیک (Steady State) فلوتیکازون پروپیونات و سالمترول، پس از مصرف ۲ استنشاق از آئروسل سالمترول/فلوتیکازون ۱۲۵/۲۵ به میزان ۲ بار در روز و یا یک استنشاق از پودر خشک استنشاقی سالمترول/فلوتیکازون(۲۵۰/۵۰) ۲ بار در روز برای ۴ هفته، صورت گرفت. نتایج حاصل از تماس سیستمیک (Systemic exposure) (AUC) فلوتیکازون پروپیونات، در استفاده از آئروسل استنشاقی سالمترول/فلوتیکازون (۵۰۲ و ۹۵ Cl) ۱۵۰٪ (۲۷۴ pg.h/ml) و پودر خشک استنشاقی سالمترول/فلوتیکازون (۵۸۱ و ۹۵ Cl) ۱۹۷٪(۳۳۸ pg.h/ml) مشابه یکدیگر بود. همچنین نتایج حاصل از تماس سیستمیک (Systemic exposure) سالمترول برای آئروسل استنشاقی سالمترول/فلوتیکازون (۱۶۴ و ۹۵Cl) ۱۷٪ (۵۳ pg.h/ml) و پودر خشک استنشاقی سالمترول / فلوتیکازون (۲۵۴ و ۹۵Cl) ۱۹٪ (۷۰pg.h/ml) مشابه یکدیگر بود.

موارد مصرف

اسپری استنشاقی سروفلو در درمان معمول آسم، در جائیکه توأم درمانی (آگونیست طولانی اثر بتا ۲ و کورتیکو استروئید استنشاقی) مناسب تشخیص داده شود و نیز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) مصرف می شود.

مقدار و نحوه مصرف

• **آسم**

- بزرگسالان و بالغین بزرگتر از ۱۲ سال:

سروفلو-۵۰: دو استنشاق، دو بار در روز.

سروفلو-۱۲۵: دو استنشاق، دو بار در روز

سروفلو-۲۵۰: دو استنشاق، دو بار در روز

- کودکان ۴ سال به بالا:

سروفلو-۵۰: دو استنشاق، دو بار در روز.

- مصرف در کودکان کمتر از ۴ سال توصیه نمی شود.

• **بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD)**

سروفلو-۱۲۵: دو استنشاق، دو بار در روز

سروفلو-۲۵۰: دو استنشاق دو بار در روز

موارد منع مصرف

سروفلو استنشاقی در بیماران دارای سابقه حساسیت به هر یک از اجزای فرمولاسیون دارو، منع مصرف دارد.

احتیاطات و خطرات

باید به بیماران اطلاع داده شود که اسپری استنشاقی سروفلو می بایست به صورت روزانه برای حصول بهترین اثر استفاده شود حتی اگر علائمی مشاهده نشود. سروفلو استنشاقی نباید جهت درمان علائم حاد آسم، که به مصرف گشاد کننده های برونش با اثر سریع و کوتاه نیاز می باشد، استفاده شود. بیماران باید در خصوص به همراه داشتن همیشگی داروی خود، اطلاع رسانی شوند.

همانند همه داروهای استنشاقی حاوی کورتیکو استروئیدها، سروفلو استنشاقی، در بیماران دارای توبرکلوزیس ریوی، می بایست با احتیاط مصرف شود.

اسپری استنشاقی سروفلو در بیماران دارای نارسایی شدید کاردیواسکولار، شامل ریتم قلبی غیر طبیعی، دیابت ملیتوس، هایپوکالمی غیر قابل درمان یا تیروتوکسیکوزیس می بایست با احتیاط مصرف شود.

هایپوکالمی شدید بطور بالقوه ممکن است در نتیجه اثر سیستمیک درمان بتا-۲ آگونیست بوجود آید، اما در بی استنشاق دزهای درمانی، سطوح پلاسمایی سالمترول خیلی پائین خواهد بود.