

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

เอคลิร่า เจนูแอร์® (Eklira Genuair®)

แอคลิดิเนียม (Aclidinium) 322 ไมโครกรัม ชนิดผงสำหรับสูด

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

ปริมาณยาที่ออกจากส่วนปากของกระบอกยา (delivered dose) แต่ละครึ่ง ประกอบด้วยยาแอคลิดิเนียม โบรไมด์ (aclidinium bromide) 375 ไมโครกรัม (เทียบเท่ากับ 322 ไมโครกรัมของ แอคลิดิเนียม) ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผ่านเครื่อง (metered dose) ของแอคลิดิเนียม โบรไมด์ 400 ไมโครกรัม ที่เทียบเท่ากับ 343 ไมโครกรัมของ แอคลิดิเนียม

ส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสําคัญ:

ยาที่ผ่านเครื่องในแต่ละครึ่ง มี แลคโตส โมโนไฮเดรต (lactose monohydrate) 12.6 มิลลิกรัม เป็นส่วนประกอบ

สำหรับตัวยาไม่สำคัญอื่นๆ โปรดดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาสูดชนิดผง ซึ่งเป็นผงสีขาวหรือเกือบขาวในอุปกรณ์สีขาวสำหรับสูด ที่มีตัวบอกรปริมาณยา และปุ่มสีเขียวสำหรับกดให้ยา

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

เอคลิร่า เจนูแอร์® เป็นยาขยายหลอดลมที่ใช้สำหรับการรักษาแบบต่อเนื่องเพื่อบรรเทาอาการของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยาที่แนะนำ คือ แอคลิดิเนียม 322 ไมโครกรัม ต่อการพ่นสูด 1 ครั้ง โดยให้สูดวันละ 2 ครั้ง คือ 1 ครั้ง ในตอนเช้าและอีก 1 ครั้ง ในตอนเย็น

ถ้าลืมสูดยา ควรสูดยาทันที และให้ยาครั้งต่อไปตามเวลาปกติ ไม่ควรสูดยาซ้ำในเวลาเดียวกันเพื่อชดเชยครั้งที่ลืมสูด

กลุ่มผู้สูงอายุ:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (โปรดดูหัวข้อ 5.2)

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดูหัวข้อ 5.2)

ผู้ป่วยโรคที่ตับทำงานบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (โปรดดูหัวข้อ 5.2)

กลุ่มผู้ป่วยเด็ก:

ไม่มีข้อบ่งชี้ ยาเอคลิร่า เจนูแอร[®] ในเด็กและวัยรุ่น

วิธีบริหารยา

สำหรับใช้สูด

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการใช้ผลิตภัณฑ์อย่างถูกต้อง สำหรับคำแนะนำอย่างละเอียด กรุณาอ่านคำแนะนำวิธีการใช้ ซึ่งผู้ป่วยควรอ่านอย่างละเอียด

4.3 ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีภาวะภูมิไวเกิน (แพ้) ต่อตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบใดๆ ที่ระบุในหัวข้อ 6.1

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

อาการหลอดลมหดเกร็งผิดปกติ (Paradoxical bronchospasm)

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาสูดตัวอื่น การให้เอคลิร่า เจนูแอร[®] อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการหลอดลมหดเกร็งผิดปกติได้ ซึ่งถ้าเกิดอาการนี้ควรหยุดยาเอคลิร่า เจนูแอร[®] และพิจารณาการรักษาอื่น

สภาพของโรคที่ทรุดลง

เอคลิร่า เจนูแอร[®] เป็นยาขยายหลอดลมที่ใช้ในการรักษาแบบต่อเนื่อง และไม่ควรรใช้สำหรับบรรเทาอาการหลอดลมหดเกร็งแบบเฉียบพลัน กล่าวคือ ไม่ใช่เป็นยาสำหรับช่วยชีวิต

ฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก (Anticholinergic activity)

เนื่องจาก เอคลิร่า เจนูแอร[®] มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก จึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะต่อมลูกหมากโต (symptomatic prostatic hyperplasia) หรือภาวะอุดกั้นที่ส่วนคอกระเพาะปัสสาวะ (bladder-neck obstruction) หรือผู้ป่วยที่มีต้อหินชนิดมุมแคบ (narrow- angle glaucoma)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นหรืออันตรกิริยาอื่นๆ

ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

การให้ เอกลิร่า เจนูแอร์[®] ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกตัวอื่นๆ อาจทำให้เพิ่มฤทธิ์การต้านโคลิเนอร์จิก จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

ยังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ที่เป็นทางการ แต่ได้เคยมีการใช้ เอกลิร่า เจนูแอร์[®] ร่วมกับยาที่ใช้รักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังตัวอื่น รวมถึงยาขยายหลอดลมที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathomimetic bronchodilator), ยาในกลุ่มเมทิลแซนธิน (methylxanthines) และยากลุ่มสเตียรอยด์ทั้งชนิดรับประทานและชนิดพ่นสูด โดยไม่พบหลักฐานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันในทางคลินิก

ปฏิกิริยาทางเมตาบอลิก

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) แสดงให้เห็นว่า แอคลิตีเนียม หรือเมตาบอไลต์ของแอคลิตีเนียมในขนาดที่ใช้ในการรักษา ไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยากับยาที่เป็นซับสเตรทของ P-glycoprotein (P-gp) หรือยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) และเอสเทอเรส (esterases) (โปรดดูหัวข้อ 5.2)

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาเอกลิร่า เจนูแอร์[®] ในสตรีมีครรภ์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการเกิดภาวะเป็นพิษต่อตัวอ่อน ในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่ให้ในมนุษย์ (โปรดดูหัวข้อ 5.3)

เอกลิร่า เจนูแอร์[®] ใช้ในระหว่างตั้งครรภ์ได้เฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

การเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมแม่

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าแอคลิตีเนียม และ/หรือเมตาบอไลต์ของแอคลิตีเนียมถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการขับแอคลิตีเนียม และ/หรือเมตาบอไลต์ของแอคลิตีเนียมออกทางน้ำนมในปริมาณเล็กน้อย ดังนั้น การใช้เอกลิร่า เจนูแอร์[®] ในสตรีระหว่างการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองนั้น ควรได้รับการพิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารก

การเจริญพันธุ์

จากการศึกษาในหนูแรท พบว่าความสามารถในการสืบพันธุ์ลดลงเล็กน้อยที่ระดับยาที่สูงกว่าขนาดยาสูงสุดในมนุษย์ (โปรดดูหัวข้อ 5.3) การใช้ยาแอคลิตีเนียมตามขนาดที่แนะนำ ไม่น่าจะส่งผลกระทบต่อความสามารถในการเจริญพันธุ์ของมนุษย์

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับซีสานยนต์และทำงานกับเครื่องจักรกล

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานยนต์และทำงานกับเครื่องจักรกล

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลสรุปด้านความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ของ เอกลิร่า เจนูแอร® ที่พบรายงานบ่อยมากที่สุด คือ ปวดศีรษะ (6.6 %) และเยื่อจมูกและลำคออักเสบ (5.5%)

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์

ความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุข้างล่างนี้เป็นอัตราการเกิดอุบัติการณ์อย่างหายของอาการไม่พึงประสงค์ (ได้แก่ เหตุการณ์ที่เกิดจาก เอกลิร่า เจนูแอร®) ซึ่งพบจากการใช้เอกลิร่า เจนูแอร® ขนาด 322 ไมโครกรัม (ในผู้ป่วย 636 ราย) จากการวิเคราะห์แบบ pool analysis ของการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม มียาหลอกเปรียบเทียบ เป็นระยะเวลา 6 เดือน จำนวน 1 การวิจัย และ เป็นระยะเวลา 3 เดือน จำนวน 2 การวิจัย

ความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะใช้นิยามตามที่กำหนดดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$) พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$) พบไม่บ่อย ($\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$) พบน้อย ($\geq 1/10000$ ถึง $< 1/1000$) พบน้อยมาก ($< 1/10000$) และ ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มี)

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากยา จำแนกตาม ความถี่ที่เกิด และระบบอวัยวะของร่างกาย

ความถี่	จำแนกตามระบบอวัยวะ	อาการที่เกิด
พบบ่อย $\geq 1\%$ ถึง $< 10\%$	<i>การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต</i>	เยื่อจมูกและลำคออักเสบ, ไซนัสอักเสบ
	<i>ความผิดปกติทางระบบประสาท:</i>	ปวดศีรษะ
	<i>ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอกและเยื่อหุ้มปอด:</i>	ไอ
	<i>ความผิดปกติของระบบทางเดิน อาหาร:</i>	ท้องเสีย, คลื่นไส้*
พบไม่บ่อย $\geq 0.1\%$ ถึง $< 1\%$	<i>ความผิดปกติทางตา:</i>	ตาพร่ามัว

ความผิดปกติของหัวใจ:	หัวใจเต้นเร็ว
ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอกและเยื่อหุ้มปอด:	เปล่งเสียงลำบาก เสียงเปลี่ยน
ความผิดปกติของระบบทางเดิน อาหาร:	ปากแห้ง, ปากอึกเสบ
ความผิดปกติของผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:	ผื่น, คัน
ความผิดปกติของไตและทางเดิน ปัสสาวะ:	ปัสสาวะคั่ง

พบน้อย

≥0.01% ถึง <0.1%

ไม่ทราบความถี่

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน: ภาวะภูมิไวเกิน

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน: บวม, ปฏิกริยาการแพ้อย่างรุนแรง

*จากข้อมูลหลังการวางตลาด อุบัติการณ์ของการเกิดอาการคลื่นไส้ในการวิจัยทางคลินิกของแอสลิตินีมต่ำกว่ายาหลอก (43.9 และ 48.3 ต่อผู้ป่วย 1000 คน ต่อปีตามลำดับ)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

แอสลิตินีมขนาดสูงอาจทำให้เกิดอาการและอาการแสดงจากฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก

การสูดแอสลิตินีม โบรไมด์ ครั้งเดียวในขนาด 6000 ไมโครกรัม ในอาสาสมัครสุขภาพดีไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก

ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ที่มีความสัมพันธ์ในทางคลินิก เมื่อให้แอสลิตินีม โบรไมด์ ในขนาดถึง 800 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี

ไม่น่าจะเกิดความเป็นพิษเฉียบพลันหากมีการรับประทานยาไปโดยไม่ได้ตั้งใจ เนื่องจากค่าสัดส่วนของยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของแอสลิตินีมมีค่าต่ำมากเมื่อได้รับยาโดยการรับประทาน และ เป็นการให้ยาโดยเครื่องพ่นสูดยา

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชบำบัด : ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก (anticholinergic) , ATC code : R03BB05

แอกลิติเนียม โบรไมด์เป็น muscarinic antagonist (anticholinergic) ชนิดออกฤทธิ์ยาว แอกลิติเนียม ชนิดสูดออกฤทธิ์เฉพาะที่ในปอดโดยการต้านรีเซปเตอร์ M3 ของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจและกระตุ้นการขยายหลอดลม

จากการทดลองในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ซึ่งยังไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก ได้แสดงให้เห็นว่าอะเซทิลโคลีนซึ่งเป็นตัวกระตุ้นทำให้หลอดลมหดตัวนั้น ถูกยับยั้งได้อย่างรวดเร็วและเป็นระยะเวลานานโดยแอกลิติเนียม ซึ่งการออกฤทธิ์แปรผันตามขนาดยา แอกลิติเนียมสลายตัวอย่างรวดเร็วในพลาสมา ผลข้างเคียงของยาที่เกิดจากฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก จึงต่ำ

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาทางคลินิก พบว่า เอกลิร่า เจนูแอร®[®] ส่งผลให้การทำงานของปอดและค่า FEV₁ เป็นไปในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ได้ยาวนานกว่า 12 ชั่วโมง หลังการให้ยาตอนเช้าและเย็น ผลที่ดีขึ้นพบได้ภายใน 30 นาที ของการได้รับยาครั้งแรก (เพิ่มจากค่าพื้นฐานก่อนได้รับยาที่ 124-133 มล.) ฤทธิ์การขยายหลอดลมสูงสุดเกิดขึ้นภายใน 1 – 3 ชั่วโมง ภายหลังจากให้ยา โดยค่าสูงสุดโดยเฉลี่ยที่ดีขึ้นของ FEV₁ เทียบกับค่าพื้นฐานได้เท่ากับ 227-268 มล. ที่สภาวะระดับยาคงที่ (steady state)

ผลทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

ไม่พบผลต่อ QT interval เมื่อให้แอกลิติเนียม โบรไมด์ (200 ไมโครกรัม หรือ 800 ไมโครกรัม) วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน แก่อาสาสมัครสุขภาพดีในการศึกษา QT (QT study)

นอกจากนี้ ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกของ เอกลิร่า เจนูแอร®[®] ต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ จากการติดตั้งเครื่องโฮลเตอร์ เพื่อติดตาม 24 ชั่วโมง หลังจากการรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วย 336 คน (ซึ่งมี 164 คนได้รับ เอกลิร่า เจนูแอร®[®] 322 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง)

ประสิทธิภาพในทางคลินิก

จากการศึกษาในระยะที่ 3 หลายการศึกษาซึ่งมีผู้ป่วย 269 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย เอกลิร่า เจนูแอร®[®] 322 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ในการศึกษาแบบสุ่ม โดยมียาหลอกเปรียบเทียบกับ เป็นระยะเวลา 6 เดือน จำนวน 1 การศึกษา และ ผู้ป่วย 190 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยเอกลิร่า เจนูแอร®[®] 322 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ในการศึกษาแบบสุ่ม มียาหลอกเปรียบเทียบกับ เป็นระยะเวลา 3 เดือน จำนวน 1 การศึกษา ได้มีการประเมินประสิทธิภาพโดยวัดจากการทำงานของปอดและผลลัพธ์จากอาการแสดงของผู้ป่วย เช่น อาการหายใจลำบาก, ภาวะสุขภาพที่จำเพาะต่อโรค, การใช้ยาช่วยชีวิต และการเกิดการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีการศึกษาถึงความปลอดภัยในระยะยาวของการใช้เอกลิร่า เจนูแอร®[®] ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการขยายหลอดลม เมื่อใช้ในการรักษาเป็นเวลานานกว่า 1 ปี

การขยายตัวของหลอดลม

จากการศึกษาที่ใช้ระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเอคลิร่า เจนูแอร® 322 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าการทำงานของปอด (FEV1) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ผลการขยายหลอดลมสูงสุด พบได้ตั้งแต่วันแรก และผลยังคงอยู่เป็นระยะเวลายาวนานกว่า 6 เดือนของการรักษา หลังจากการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ค่าเฉลี่ย FEV₁ ที่ดีขึ้นเมื่อวัดก่อนให้ยาในตอนเช้า (เป็นเวลาที่จะระดับยาต่ำที่สุด) เทียบกับยาหลอก คือ 128 mL (95% CI = 85-170 ; p < 0.0001)

พบผลคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ใช้เวลา 3 เดือน

ภาวะสุขภาพที่จำเพาะต่อโรคและอาการที่ดีขึ้น

เอคลิร่า เจนูแอร® ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในการทำให้การหายใจลำบากมีอาการที่ดีขึ้น (ประเมินโดยใช้ The Transition Dyspnea [TDI]) รวมถึงภาวะสุขภาพที่จำเพาะต่อโรค (ประเมินโดยใช้ แบบทดสอบของ St. George's Respiratory Questionnaire, [SGRQ]) โปรดดูตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการที่ทุเลาและภาวะสุขภาพ หลังจากการรักษาเป็นเวลา 6 เดือนด้วยเอคลิร่า เจนูแอร®

ตัวแปร (variable)	การรักษา		อาการที่ดีขึ้นกว่าเหนียวยา หลอก	P-value
	เอคลิร่า เจนูแอร®	ยาหลอก		
TDI				
อัตราการร้อยละของผู้ป่วยที่ ได้ MCID ^a	56.9	45.5	ความเป็นไปได้เพิ่มขึ้น 1.68 เท่า ^c	0.004
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง จากค่าพื้นฐาน	1.9	0.9	1.0 หน่วย	< 0.001
SGRQ				
อัตราการร้อยละของผู้ป่วยที่ ได้ MCID ^b	57.3	41	ความเป็นไปได้เพิ่มขึ้น 1.87 เท่า ^c	< 0.001
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง จากค่าพื้นฐาน	-7.4	-2.8	-4.6 หน่วย	< 0.0001

a. ความแตกต่างที่สำคัญในทางคลินิกขั้นต่ำ (Minimum clinically important difference (MCID)) มีการเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 1 หน่วย ใน TDI

b. MCID เปลี่ยนแปลง อย่างน้อย -4 หน่วย ใน SGRQ

c. Odds ratio, ความเป็นไปได้ของการได้ MCID ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย เอคลิร่า เจนูแอร® มีความต้องการยาช่วยชีวิตน้อยลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (การสูดยาลดลง 0.95 ครั้งต่อวัน ที่เวลา 6 เดือน [p = 0.005])

เอคลิรา เจนูแอร์® ทำให้อาการในแต่ละวันของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังดีขึ้น (หายใจลำบาก, ไอ และมีเสมหะ) รวมถึงอาการในตอนกลางคืนและตอนเช้า

จากการวิเคราะห์ประสิทธิภาพที่รวมการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอกเป็นระยะเวลา 6 เดือน กับการศึกษาที่ใช้เวลา 3 เดือน ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้เอคลิเดนิม 322 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถลดอัตราการกำเริบของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรง (จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือการที่ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (อัตราโรครำเริบ/ ผู้ป่วย/ ปี เท่ากับ 0.31 กับ 0.44 ตามลำดับ ; $p=0.0149$)

ความทนต่อการออกกำลังกาย (Exercise tolerance)

จากการศึกษาทางคลินิก แบบสุ่ม มีการข้ามกลุ่มการรักษา ควบคุมด้วยยาหลอก เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่า เอคลิรา เจนูแอร์® ทำให้ระยะเวลาที่สามารถทนต่อการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ถึง 58 วินาที เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (95% CI =9-108 ; $p=0.021$ โดยค่าก่อนการรักษาเท่ากับ 486 วินาที)

เอคลิรา เจนูแอร์® สามารถลดภาวะที่ปอดมีปริมาตรใหญ่กว่าปกติ (การขยายเกินของปอด) ในขณะที่พักได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความจุปอดที่คิดเป็นปริมาตรอากาศคงเหลือในปอดหลังหายใจออกตามปกติ [FRC] = 0.197 ลิตร [95% CI=0.321, 0.072; $p=0.002$]; ปริมาตรอากาศคงเหลือค้างในปอดหลังการหายใจออกอย่างแรงเต็มที่ [RV]=0.238 ลิตร [95% CI=0.396, 0.079; $p=0.004$]) และยังสามารถทำให้ความจุปอดที่คิดเป็นปริมาตรอากาศหายใจเข้าไปได้จนเต็มที่หลังหายใจออกตามปกติที่วัดได้ในตอนเช้าก่อนให้ยา (trough inspiratory capacity) ดีขึ้น (0.078 ลิตร; 95% CI=0.01, 0.145; $p=0.025$) รวมถึงสามารถลดอาการหายใจลำบากในระหว่างการออกกำลังกายได้ (Borg scale) (0.63 Borg units; 95% CI=1.11, 0.14; $p=0.012$)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

เอคลิเดนิม ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากปอด ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาเกิดขึ้นภายใน 5 นาที ของการพ่นสูดยาในอาสาสมัครสุขภาพดี และภายใน 15 นาทีแรกของการพ่นสูดยาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง สัดส่วนของเอคลิเดนิมที่ถูกดูดซึมเข้าระบบไหลเวียนเลือดโดยที่ยังอยู่ในรูปเดิมที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงนั้นน้อยกว่า 5% ของขนาดยาที่สูดเข้าไป

ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะถึงระดับคงที่ เมื่อให้ยาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน

การกระจายตัวของยา

ปริมาณยาเอคลิเดนิมที่ถูกสูดผ่านเครื่องจะสะสมอยู่ที่ปอดทั้งหมดประมาณ 30% ของปริมาณยาที่ผ่านเครื่องสูดเอคลิเดนิมที่จับกับพลาสมาโปรตีนในหลอดทดลอง (*in vitro*) แทบจะเทียบเท่ากับ เมตาบอไลต์ของเอคลิเดนิมที่จับกับพลาสมาโปรตีน เนื่องจากเอคลิเดนิมสลายตัวได้อย่างรวดเร็วในพลาสมา การจับของพลาสมาโปรตีนกับเม

ตาบอไลท์ในรูปกรดคาร์บอซิลิกมีค่า 87% และเมตาบอไลท์ในรูปแอลกอฮอล์มีค่า 15% พลาสมาโปรตีนหลักที่จับกับแอกลิติเนียม คือ อัลบูมิน

เมตาบอไลซึม / การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ

แอกลิติเนียมถูกไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) ไปเป็นอนุพันธ์ของแอลกอฮอล์และคาร์บอริกแอซิดที่ไม่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในปริมาณมากอย่างรวดเร็ว กระบวนการไฮโดรไลซิสเกิดขึ้นได้ทั้ง 2 แบบ คือ รูปแบบทางเคมี (ไม่ใช่เอนไซม์) และ รูปแบบที่ใช้เอนไซม์เอสเทอเรส (esterase) ซึ่ง butyrylcholinesterase เป็นเอนไซม์เอสเทอเรสตัวหลักของกระบวนการไฮโดรไลซิสในมนุษย์ ระดับของเมตาบอไลท์ในรูปกรดในพลาสมามีมากกว่าระดับเมตาบอไลท์ที่อยู่ในรูปแอลกอฮอล์และเป็นรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงหลังการพ่นสูดยาถึงประมาณ 100 เท่า

ปริมาณชีวสัมบูรณ์ของยาแอกลิติเนียมที่สูดเข้าไปในกระแสเลือด (absolute bioavailability) มีค่าต่ำ (<5%) เนื่องจากแอกลิติเนียมถูกไฮโดรไลซ์เป็นปริมาณมากทั้งในระบบไหลเวียนเลือดและก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไม่ว่าจะเป็นส่วนที่สะสมอยู่ในปอดหรือถูกกลืนเข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพโดย Cytochrome P450 เป็นเพียงส่วนน้อยในกระบวนการกำจัดยาแอกลิติเนียมจากร่างกาย

การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ได้แสดงให้เห็นว่า แอกลิติเนียมในขนาดที่ใช้ในการรักษาหรือเมตาบอไลท์ของแอกลิติเนียมไม่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นเอนไซม์ Cytochrome P450 ใดๆ และไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เอสเทอเรส (carboxylesterase , acetylcholinesterase และ butyrylcholinesterase) การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ยังได้แสดงว่า แอกลิติเนียมหรือเมตาบอไลท์ของแอกลิติเนียม ไม่เป็นซีสเตรทหรือเป็นตัวยับยั้ง P-glycoprotein

การขับถ่ายยา

ค่าครึ่งชีวิตยังผล (effective half-life) ของแอกลิติเนียม มีค่าประมาณ 10 ชั่วโมงหลังจากการพ่นสูดยา 2 ครั้งต่อวันของขนาดยา 400 ไมโครกรัมในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

หลังการให้ยาแอกลิติเนียมโบรไมด์ที่ติดสารรังสีขนาด 400 ไมโครกรัมทางหลอดเลือดดำแก่อาสาสมัครสุขภาพดี พบการขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงประมาณ 1% ของขนาดยาที่ให้ และมีการขับถ่ายออกในรูปเมตาบอไลท์ของแอกลิติเนียมทางปัสสาวะมากถึง 65% และทางอุจจาระถึง 33%

หลังการให้ยาแอกลิติเนียมโบรไมด์ขนาด 200 ไมโครกรัม และ 400 ไมโครกรัมทางการพ่นสูดในอาสาสมัครสุขภาพดีหรือในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบการขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในปริมาณต่ำมากประมาณ 0.1% ของขนาดยาที่ให้ ซึ่งบ่งชี้ได้ว่าการขจัดยาทางไตมีบทบาทเพียงส่วนน้อยในการขจัดยาแอกลิติเนียมทั้งหมดจากพลาสมา

ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

เนื่องจากแอสลิตินีเยียมออกฤทธิ์เฉพาะที่ในปอด และสลายตัวเร็วในพลาสมา ดังนั้นจึงไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มประชากรพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของแอสลิตินีเยียมในผู้สูงอายุที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระดับปานกลางถึงรุนแรง คล้ายคลึงกันกับในผู้ป่วยที่มีอายุ 40 -59 ปี และอายุ ≥ 70 ปีขึ้นไป ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่อง แต่เนื่องจากแอสลิตินีเยียมถูกเมตาบอลิซึมโดยทางเคมีและโดยเอนไซม์ในพลาสมาเป็นส่วนใหญ่ การทำงานที่ผิดปกติของตับจึงแทบจะไม่มีผลเปลี่ยนแปลงยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติและอาสาสมัครที่ไตทำงานบกพร่อง ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาและการติดตามเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ข้อมูลที่ยังไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก ไม่พบอันตรายเป็นพิเศษต่อคนจากการศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษของการให้ยาซ้ำ ความเป็นพิษในทางพันธุกรรม ความสามารถในการก่อมะเร็ง และความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และการเจริญเติบโต

การศึกษาที่ยังไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกพบผลต่อค่าที่ใช้วัดทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นในสุนัข), ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์ (พิษต่อตัวอ่อน) และ การเจริญพันธุ์ (การลดลงเล็กน้อยของอัตราการสืบพันธุ์ ปริมาณของคอร์ปัสลูเทียม และการสูญเสียตัวอ่อนทั้งก่อนและหลังการฝังตัว) ซึ่งพบเฉพาะในปริมาณยาที่สูงเกินกว่าปริมาณยาสูงสุดที่ใช้ในมนุษย์ ซึ่งเพียงพอที่จะระบุได้ว่ามีความสัมพันธ์เพียงเล็กน้อยเท่านั้นต่อการให้ยาในทางคลินิก

6 รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Lactose monohydrate

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีรายงาน

6.3 อายุของยา

กรุณาดูวันหมดอายุบนกล่องยา

ควรใช้ภายใน 90 วัน หลังจากเปิดซอง

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บเครื่องสูดยาในซองที่ปิดสนิทจนกว่าจะเริ่มใช้ยา

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 °C

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ตัวกระบอกสูดเป็นสีขาว พร้อมด้วยตัวบอกขนาดยา และปุ่มกดให้ยา มีสีเขียว ปากกระบอกสูดถูกครอบไว้ด้วยพลาสติกสีเขียวที่ถอดได้ เครื่องสูดยาถูกห่อหุ้มด้วยซองพลาสติกลามิเนตซึ่งบรรจุอยู่ในกล่องกระดาษ

6.6 คำแนะนำการใช้ การปฏิบัติและการกำจัด

ยาที่ไม่ใช้แล้วหรือของเสียควรกำจัดทิ้งตามข้อกำหนดของแต่ละประเทศ

สำหรับขั้นตอนวิธีใช้ โปรดอ่านคำแนะนำการใช้ยา

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1 C 20/60 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

16 ตุลาคม 2560

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

มกราคม 2561

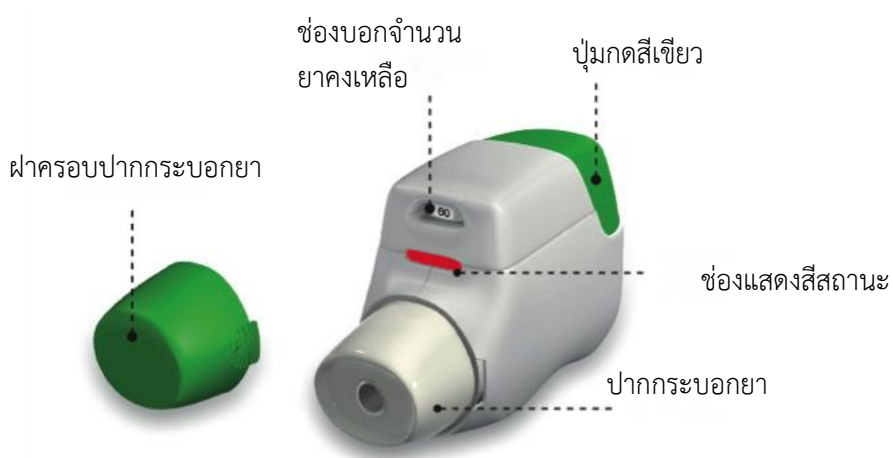
Eklira เป็นเครื่องหมายการค้า ซึ่งเป็นเจ้าของโดย Almirall S.A. และจดทะเบียนกับ AstraZeneca
Genuair เป็นเครื่องหมายการค้าของกลุ่มบริษัท AstraZeneca

คำแนะนำการใช้ยา

ข้อมูลส่วนนี้เป็นวิธีใช้ เอกลิร่า เจนูแอร® ถ้าท่านมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับวิธีการใช้เครื่องสุดของท่าน กรุณาปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

ก่อนการใช้ เอกลิร่า เจนูแอร® กรุณาอ่านคำแนะนำทั้งหมด

ทำความรู้จักกับเอกลิร่า เจนูแอร® : นำเอกลิร่า เจนูแอร® ออกมาจากซองและทำความรู้จักกับส่วนประกอบต่างๆ



วิธีใช้ เอกลิร่า เจนูแอร์®

วิธีใช้โดยย่อ

การใช้ เอกลิร่า เจนูแอร์® มี 2 ขั้นตอนที่ท่านจำเป็นต้องทำหลังจากเอาฝาครอบปากกระบอกยาออก

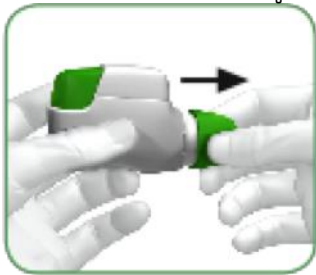
ขั้นตอนที่ 1: กดและปล่อยปุ่มสีเขียว และหายใจออกให้สุด ให้ห่างจากเครื่องสูด

ขั้นตอนที่ 2: อมส่วนปากของกระบอกยาให้สนิทและสูดหายใจเข้าทางปากอย่างแรงและลึกผ่านเครื่องสูด

หลังจากการสูด อย่าลืมปิดฝาครอบปากกระบอกยาในตำแหน่งเดิม

เริ่มต้น

- ก่อนการใช้ครั้งแรก ฉีกซองตามรอยปรุ และนำเครื่องสูดยาออกมาจากซอง
- เมื่อท่านจะใช้ยา เอาฝาครอบปากกระบอกยาออกโดยบีบเบาๆตรงตำแหน่งลูกศรที่ทำเครื่องหมายไว้บนแต่ละด้าน และดึงออก (ดูภาพที่ 1)



ภาพที่ 1

- ตรวจสอบว่าไม่มีอะไรอุดกั้นที่ปากกระบอกยา
- ถือเครื่องสูดยาตามแนวขนอน โดยให้ปากกระบอกยาหันเข้าหาท่าน และปุ่มสีเขียวตั้งขึ้นตรงๆ (ดูภาพที่ 2)

ถือเครื่องให้ปุ่มสีเขียวตั้งตรง
อย่าให้เอียง

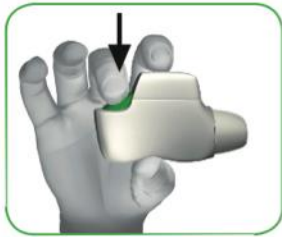


ภาพที่ 2

ขั้นตอนที่ 1: กดปุ่มสีเขียวลงจนสุดและปล่อย (ดูภาพที่ 3 และ 4)

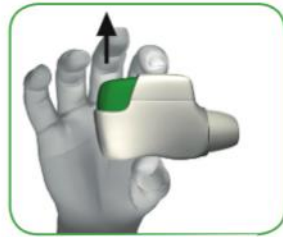
ห้ามกดปุ่มสีเขียวค้างไว้

กดปุ่มสีเขียวลงจนสุด



ภาพที่ 3

ปล่อยปุ่มสีเขียว



ภาพที่ 4

หยุดและตรวจสอบ : ให้แน่ใจว่ายายอยู่ในสถานะที่พร้อมสำหรับการสูด

- ตรวจสอบให้แน่ใจว่าช่องแสดงสีสถานะได้เปลี่ยนเป็นสีเขียว (ดูภาพที่ 5)
- สีเขียวในช่องแสดงสีสถานะ หมายถึง ยายของท่านพร้อมสำหรับการสูด

สถานะพร้อมใช้



ภาพที่ 5

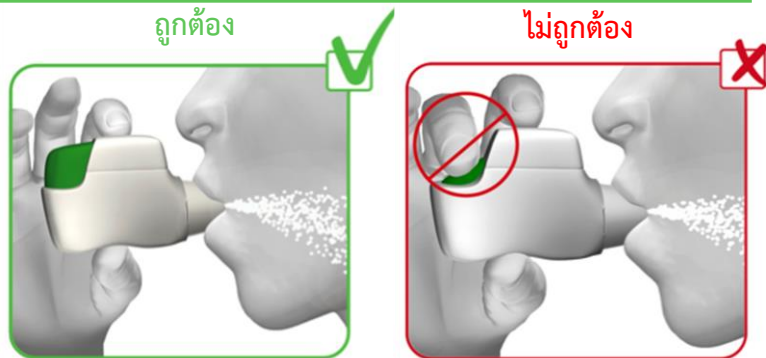
ถ้าช่องแสดงสีสถานะยังคงเป็นสีแดง ให้ทำการกดซ้ำ และปล่อย (ดูขั้นตอนที่ 1)

- หายใจออกให้สุด ก่อนอมปากกระบอกยา ห้ามปล่อยลมหายใจให้เข้าไปในกระบอกยา

ขั้นตอนที่ 2: อมส่วนปากของกระบอกยาให้สนิทและสูดหายใจเข้าทางปากอย่างแรงและลึก (ดูภาพที่ 6)

- การสูดหายใจเข้าทางปากอย่างแรงและลึกนี้ จะทำให้ผงยาถูกดูดออกจากกระบอกยาเข้าสู่ปอดของท่าน

ข้อสำคัญ: ห้ามกดปุ่มสีเขียวขณะกำลังสูดยา



ภาพที่ 6

- ในขณะที่ท่านสูดหายใจเข้าจะได้ยินเสียง ‘คลิก’ เสียงนี้เป็นสัญลักษณ์ว่าท่านใช้เครื่องสูดอย่างถูกต้อง
- ยังคงสูดลมหายใจเข้าต่อ แม้ว่าท่านจะได้ยินเสียง ‘คลิก’ เพื่อที่จะแน่ใจว่าท่านได้รับยาครบขนาด
- นำกระบอกยาออกจากปาก และกลั้นหายใจให้นานพอที่ยังรู้สึกสบาย แล้วค่อยหายใจออกช้าๆ ผ่านทางจมูก

ข้อควรทราบ : ผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกถึงการได้รับรสหวานอ่อนๆ หรือ รสขมนิดๆ หรือ รู้สึกเหมือนการมีเม็ดเล็กๆอยู่ในปาก ซึ่งขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายเมื่อสูดยาเข้าไป หากท่านไม่รู้สึกรสใดๆหรือไม่มีความรู้สึกใดๆหลังการสูดยา ท่านไม่ต้องสูดยาเพิ่มอีก

หยุดและตรวจสอบ : ให้แน่ใจว่าท่านสูดยาได้อย่างถูกต้อง

- ต้องแน่ใจว่าช่องแสดงสีสถานะได้เปลี่ยนเป็นสีแดง (ดูภาพที่ 7) ซึ่งจะยืนยันได้ว่าท่านได้สูดยาครบขนาดยาอย่างถูกต้อง



ภาพที่ 7

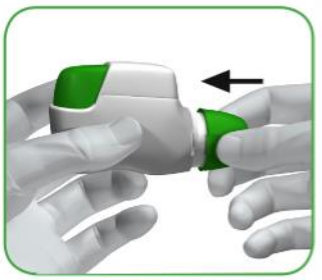
ถ้าช่องแสดงสีสถานะยังคงเป็นสีเขียว ให้อมส่วนปากของกระบอกยาซ้ำอีกครั้งและสูดหายใจเข้าทางปากอย่างแรงและลึก (ดูขั้นตอนที่ 2)

- ถ้าช่องแสดงสีสถานะยังไม่เปลี่ยนเป็นสีแดง แสดงว่าท่านอาจลืมปล่อยปุ่มสีเขียวก่อนการสูด หรืออาจสูดไม่ถูกวิธี ให้ลองทำอีกครั้ง

ให้แน่ใจว่าท่านได้ปล่อยปุ่มสีเขียวและสูดหายใจเข้าอย่างลึกและแรงจากปากกระบอกยา

ข้อควรทราบ : หากท่านยังไม่สามารถสูดได้อย่างถูกวิธีหลังจากที่ได้พยายามแล้วหลายครั้ง ให้ปรึกษากับแพทย์ของท่าน

- เมื่อช่องแสดงสีสถานะเปลี่ยนเป็นสีแดง ให้ปิดฝาครอบเข้าที่เดิมโดยกดกลับเข้าไปที่ส่วนปากกระบอกยา (ดูภาพที่ 8)



ภาพที่ 8

เมื่อไหร่ที่ท่านควรได้รับเครื่องสูดยาเครื่องใหม่

- เครื่องสูดยาได้ถูกจัดทำให้มี**ช่องบอกจำนวนยาคงเหลือ** เพื่อแสดงจำนวนของขนาดยาที่ยังคงเหลืออยู่ในเครื่องโดยประมาณ ซึ่งจะลดลงอย่างช้าๆโดยแสดงให้เห็นเป็นช่วง **ช่วงละ 10** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (ดูภาพ A)

เมื่อแถบสีแดงปรากฏที่ช่องบอกจำนวนยาคงเหลือ (ดูภาพ A) หมายถึง ท่านได้ใกล้เข้าสู่การได้รับยาขนาดสุดท้ายแล้ว และท่านควรได้รับเครื่องสูดยาเครื่องใหม่

จำนวนขนาดยาลดลงเป็นช่วง ช่วงละ 10
: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



ภาพ A

ข้อควรทราบ: ถ้าเครื่องสูดยาของท่านเสียหายหรือฝาครอบส่วนปากกระบอกยาหาย ท่านควรเปลี่ยนเครื่องใหม่ ท่านไม่จำเป็นต้องทำความสะอาดเครื่องสูดยา อย่างไรก็ตามหากท่านต้องการทำความสะอาดท่านควรเช็ดรอบนอกของปากกระบอกยาด้วยทิชชูหรือกระดาษที่แห้ง
ห้าม ใช้น้ำทำความสะอาดเครื่องสูดยา เนื่องจากจะทำให้ยาได้รับความเสียหาย

ท่านจะทราบได้อย่างไรว่ายาในเครื่องสูดยาของท่านหมดแล้วหรือไม่

- เมื่อเลข 0 ปรากฏตรงกลางของช่องบอกจำนวนยาคงเหลือ ให้ท่านใช้ขนาดยาที่ยังเหลืออยู่ต่อไป
- เมื่อถึงขนาดยาสุดท้ายของการสูด ปุ่มสีเขียวจะไม่กลับไปยังตำแหน่งที่สูงเต็มตามที่ตามปกติ แต่จะถูกล็อกในตำแหน่งตรงกลาง (ดูภาพ B) ถึงแม้ว่าปุ่มสีเขียวจะถูกล็อก ขนาดยาสุดท้ายอาจยังคงใช้สูดได้ หลังจากนั้นเครื่องสูดนี้จะไม่สามารถใช้ได้อีก และท่านต้องเริ่มใช้เครื่องใหม่

ปุ่มสีเขียวถูกล็อก



ภาพ B