อะโนโร เอลลิปต้า

umeclidinium/vilanterol

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

อะโนโร เอลลิปต้า

umeclidinium/vilanterol

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาสำคัญ

แต่ละขนาดยานำส่ง (ขนาดยาที่ออกจากปากกระบอกของเครื่องพ่นยา) ประกอบด้วย umeclidinium 55 ไมโครกรัม (เทียบเท่ากับ umeclidinium bromide 65 ไมโครกรัม) และ vilanterol 22 ไมโครกรัม (ในรูปของ trifenatate) ซึ่งเท่ากับขนาดยาในภาชนะบรรจุก่อนพ่นยาที่ประกอบด้วย umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม (เทียบเท่ากับ umeclidinium bromide 74.2 ไมโครกรัม) และ vilanterol 25 ไมโครกรัม (ในรูปของ trifenatate)

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาพ่นสูดชนิดผงแบบ pre-dispensed

อุปกรณ์พ่นยาสีเทาอ่อนซึ่งมีช่องบอกตัวเลขพร้อมด้วยฝาครอบปากกระบอกสีแดง อุปกรณ์พ่นสูด *เอลลิปต้า* บรรจุแถบบลิสเตอร์ 2 แผง ซึ่งแต่ละแผงบรรจุผงยาสีขาว

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

อะโนโร เอลลิปต้า มีข้อบ่งใช้ในโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) สำหรับคงผลการรักษาเพื่อให้ทางเดินหายใจที่อุดตันเกิดการขยาย

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

อะโนโร เอลลิปต้า ใช้สำหรับพ่นสูดทางปากเท่านั้น

ควรใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* วันละครั้งที่เวลาเดิมทุกวัน

ผู้ใหญ่

ขนาดยาแนะนำและขนาดยาสูงสุด คือ พ่นสูด *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง

เด็ก

ยานี้ไม่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี (โปรดดู เภสัชจลนศาสตร์: กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู เภสัชจลนศาสตร์: กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง ยังไม่มีการศึกษาของ *อะโนโร เอลลิปต้า* ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (โปรดดู เภสัชจลนศาสตร์: กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

4.3 ข้อห้ามใช้

อะโนโร เอลลิปต้า มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้โปรตีนในนมอย่างรุนแรง

4.4 คำเตือนและข้อควรระวัง

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* ในผู้ป่วยโรคหืด และไม่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้
อะโนโร เอลลิปต้า ใช้สำหรับการควบคุมโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ไม่ควรใช้ยานี้สำหรับบรรเทาอาการเฉียบพลัน หมายถึงไม่ควรใช้เพื่อรักษาอาการเฉียบพลันจากหลอดลมหดเกร็ง ควรรักษาอาการเฉียบพลันด้วยยาพ่นสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น การเพิ่มขึ้นของการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการ บ่งชี้ถึงการควบคุมโรคลดลงและผู้ป่วยควรได้รับการประเมินอีกครั้งโดยแพทย์
เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาพ่นสูดชนิดอื่น การใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* อาจทำให้เกิดการหดเกร็งผิดปกติของหลอดลม (paradoxical bronchospasm) ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ควรหยุดการรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* หากเกิดการหดเกร็งผิดปกติของหลอดลมและควรให้การรักษาด้วยวิธีอื่นหากจำเป็น

อาจพบผลต่อหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วและเต้นเร็วผิดปกติ หลังจากให้ยากลุ่ม sympathomimetic และ muscarinic receptor antagonist รวมทั้ง *อะโนโร เอลลิปต้า* ดังนั้นจึงควรใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง เนื่องจากฤทธิ์ antimuscarinic ของยา ควรใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นต้อหินชนิดมุมแคบหรือปัสสาวะคั่ง

4.5 อันตรกิริยาของยา

อันตรกิริยากับยากลุ่ม beta-blocker

ยากลุ่ม beta-adrenergic blocker อาจลดผลหรือออกฤทธิ์ต้านกับยากลุ่ม beta2-adrenergic agonist เช่น vilanterol ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันกับยากลุ่ม beta-adrenergic blocker ทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจง และชนิดที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง ยกเว้นว่าจะมีเหตุผลบังคับที่ต้องใช้ยาเหล่านี้

อันตรกิริยากับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4

vilanterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ *อะโนโร เอลลิปต้า* ส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยกระบวนการ first-pass metabolism ที่มี CYP3A4 เป็นสื่อกลางในทางเดินอาหารและในตับ

แนะนำให้ระมัดระวังเมื่อให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง CYP3A4 (เช่น ketoconazole) เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ปริมาณยาในร่างกายของ vilanterol จะเพิ่มขึ้นซึ่งอาจทำให้เพิ่มโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (โปรดดู เภสัชจลนศาสตร์)

4.6 สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ *อะโนโร เอลลิปต้า* ต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์พบว่า umeclidinium หรือ vilanterol ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีหรือมีข้อมูลจำกัดของการใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์หลังจากให้ยา vilanterol โดยการพ่นสูด (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก) ควรใช้ *อะโนโร เอลลิปต้า* ระหว่างการตั้งครรภ์เมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับต่อมารดาคุ้มกับความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า umeclidinium หรือ vilanterol ถูกขับออกมาในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ อย่างไรก็ตาม ตรวจพบยาอื่น ๆ ในกลุ่ม beta2-agonist ได้ในน้ำนมมนุษย์ จึงไม่สามารถตัดความเสี่ยงต่อเด็กแรกเกิด/ทารกที่ได้รับนมมารดาได้

ควรตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตรหรือหยุดการรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* โดยคำนึงถึงประโยชน์ของการให้นมมารดาสำหรับเด็กเทียบกับประโยชน์ของการรักษาที่มีต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของ *อะโนโร เอลลิปต้า* ต่อความสามารถในการทำงานที่ต้องใช้การตัดสินใจ การเคลื่อนไหว หรือทักษะการเรียนรู้

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยของ *อะโนโร เอลลิปต้า* ได้จากผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังประมาณ 3,000 รายที่ได้รับ umeclidinium/vilanterol 62.5/25 ไมโครกรัม หรือสูงกว่านานจนถึง 1 ปีระหว่างการศึกษาทางคลินิก ซึ่งมีผู้ป่วยประมาณ 1,600 ราย ที่ได้รับยาขนาด 62.5/25 ไมโครกรัม และผู้ป่วยประมาณ 1,300 ราย ที่ได้รับยาขนาด 125/25 ไมโครกรัม วันละครั้งทั้งสองกลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายของ MedDRA และความถี่ของการเกิด

คำจำกัดความของความถี่ คือ พบบ่อยมาก (≥ 1/10), พบบ่อย (≥ 1/100 ถึง < 1/10), พบไม่บ่อย (≥ 1/1,000 ถึง < 1/100), พบน้อย (≥ 1/10,000 ถึง < 1/1,000) และ พบน้อยมาก (< 1/10,000)

ระบบอวัยวะของร่างกายของ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่ของการเกิด
การติดเชื้อและปรสิต	การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ	พบบ่อย
	ไซนัสอักเสบ	พบบ่อย
	คอหอยส่วนจมูกอักเสบ (Nasopharyngitis)	พบบ่อย
	คอหอยอักเสบ	พบบ่อย
	การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน	พบบ่อย
ความผิดปกติของหัวใจ	ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว	พบไม่บ่อย
	Supraventricular tachycardia	พบไม่บ่อย
	หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และอวัยวะในส่วนกลางของช่องอก	ไอ	พบบ่อย
	อาการปวดที่คอหอยหลังช่องปาก	พบบ่อย
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้	ท้องผูก	พบบ่อย
	ปากแห้ง	พบบ่อย

ข้อมูลหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

ระบบอวัยวะของร่างกายของ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่ของการเกิด
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมถึงผื่นผิวหนัง อาการแพ้รุนแรง, angioedema และลมพิษ	พบไม่บ่อย พบน้อย
ความผิดปกติทางจิตเวช	อาการวิตกกังวล	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของระบบประสาท	อาการสั่นของกล้ามเนื้อ (tremor) การรับรสผิดปกติ ปวดศีรษะ	พบไม่บ่อย พบไม่บ่อย พบน้อย
ความผิดปกติของตา	การมองเห็นพร่ามัว ต้อหิน ความดันในลูกตาเพิ่มขึ้น ปวดตา	พบน้อย พบน้อย พบน้อย พบน้อย
ความผิดปกติที่เกี่ยวกับหัวใจ	ใจสั่น	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของการหายใจทรวงอกและอวัยวะในส่วนกลางของช่องอก	Paradoxical bronchospasm เสียงแหบ	พบน้อย พบน้อย
ความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน กล้ามเนื้อและกระดูก	กล้ามเนื้อหดเกร็ง	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	การคั่งของปัสสาวะ ปัสสาวะลำบาก	พบน้อย พบน้อย

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการและอาการแสดง

การได้รับ *อะโนโร เอลลิปต้า* เกินขนาดน่าจะทำให้เกิดอาการและอาการแสดงเนื่องจากฤทธิ์ของส่วนประกอบแต่ละตัวซึ่งสอดคล้องกับอาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม muscarinic antagonist ชนิดพ่นสูดที่ทราบอยู่แล้ว (เช่น ปากแห้ง สายตาและการเพ่งมองผิดปกติ และหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ) และอาการที่พบจากการได้รับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม beta2-agonist เกินขนาด (เช่น สั่น ปวดศีรษะ และหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ)

การรักษา

ยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับ *อะโนโร เอลลิปต้า* เกินขนาด หากเกิดการได้รับยาเกินขนาดขึ้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองพร้อมด้วยการเฝ้าระวังอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น การดูแลเพิ่มเติมอื่น ๆ ควรเป็นไปตามการบ่งชี้ทางคลินิก หรือตามคำแนะนำโดยศูนย์ทางด้านพิษของประเทศที่มี

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

umeclidinium/vilanterol เป็นยาพ่นสูดสูตรผสมของยา muscarinic receptor antagonist ชนิดออกฤทธิ์ยาวนาน และยา beta2-adrenergic agonist ชนิดออกฤทธิ์ยาวนาน (LAMA/LABA) หลังจากการพ่นสูดยาแล้วยาทั้งสองตัวออกฤทธิ์เฉพาะที่ทางเดินหายใจเพื่อทำให้หลอดลมขยายโดยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน

Umeclidinium

umeclidinium เป็นยา muscarinic receptor antagonist ชนิดออกฤทธิ์ยาวนาน (เรียกอีกอย่างว่ายา anticholinergic) ยาเป็นอนุพันธ์ของ quinuclidine ซึ่งเป็น muscarinic receptor antagonist ที่มีการออกฤทธิ์ต่อ muscarinic cholinergic receptor กลุ่มย่อยหลายชนิด umeclidinium ออกฤทธิ์ขยายหลอดลมโดยการแย่งการจับกันของ acetylcholine กับ muscarinic acetylcholine receptor บนกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ ยาแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนกลับได้อย่างช้า ๆ ที่ M3 muscarinic receptor ของมนุษย์ในการศึกษา *in vitro* และการออกฤทธิ์ยาวนานในการศึกษา *in vivo* เมื่อให้ยาโดยตรงที่ปอดในแบบจำลองพรีคลินิก

Vilanterol

vilanterol เป็นยา beta2-adrenergic receptor agonist (beta2-agonist) ชนิดออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงที่มีฤทธิ์ยาวนาน

ผลทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม beta2-agonist รวมทั้ง vilanterol อย่างน้อยบางส่วนเป็นผลมาจากการกระตุ้น intracellular adenylate cyclase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการเปลี่ยน adenosine triphosphate (ATP) ไปเป็น cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP) การเพิ่มขึ้นของระดับ cyclic AMP ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมคลายตัวและยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อกลางที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินแบบฉับพลันจากเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก mast cells

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo controlled ถึงประสิทธิผล *อะโนโร เอลลิปต้า* เพิ่ม FEV_1 หลังจากให้ยาครั้งแรกในวันที่ 1 โดยมีการเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเท่ากับ 0.11 ลิตร ($p<0.001$) ที่ 15 นาที หลังการ

ให้ยา การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นจนถึงค่า FEV_1 สูงสุดระหว่างช่วง 0-6 ชม. หลังการให้ยาในวันแรกและสัปดาห์ที่ 24 เท่ากับ 0.27 ลิตร และ 0.32 ลิตร ตามลำดับสำหรับ *อะโนโร เอลลิปต้า* เปรียบเทียบกับ 0.11 ลิตร (วันที่ 1) และ 0.10 ลิตร (สัปดาห์ที่ 24) สำหรับยาหลอก

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

มีการประเมินผลของ umeclidinium/vilanterol ต่อช่วง QT ในการศึกษา QT ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกและ moxifloxacin ซึ่งให้ umeclidinium/vilanterol 125/25 ไมโครกรัม หรือ 500/100 ไมโครกรัม วันละครั้ง นาน 10 วัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี 103 ราย ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างสูงสุดในการมีช่วง QT ยาวนานขึ้น (ปรับค่าโดยใช้ Fridericia method, QTcF) จากยาหลอกหลังจากปรับค่า baseline แล้วเท่ากับ 4.3 (90% CI=2.2-6.4) มิลลิวินาที โดยพบที่ 10 นาที หลังจากให้ umeclidinium/vilanterol 125/25 ไมโครกรัม และเท่ากับ 8.2 (90% CI=6.2-10.2) มิลลิวินาที โดยพบที่ 30 นาที หลังจากให้ umeclidinium/vilanterol 500/100 ไมโครกรัม ไม่พบผลทางคลินิกที่สำคัญจากการมีช่วง QT ยาวนานขึ้น (ปรับค่าโดยใช้ Fridericia method)
นอกจากนี้ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกของ umeclidinium/vilanterol ต่อจังหวะการเต้นของหัวใจจากการตรวจวัดด้วย Holter ตลอด 24 ชม. ในผู้ป่วย 281 ราย ที่ได้รับ umeclidinium/vilanterol 125/25 ไมโครกรัม วันละครั้งเป็นเวลานานจนถึง 12 เดือน

5.2 เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ umeclidinium และ vilanterol สูตรผสมโดยการพ่นสูด เภสัชจลนศาสตร์ของส่วนประกอบแต่ละตัวคล้ายคลึงกับที่พบเมื่อให้สารออกฤทธิ์แต่ละตัวแยกกัน (โปรดดู เมตาบอลิซึม; อันตรกิริยาของยา) ดังนั้นสำหรับผลทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงสามารถพิจารณาส่วนประกอบแต่ละตัวแยกกันได้

การดูดซึม

umeclidinium

หลังจากการให้ยา umeclidinium โดยการพ่นสูดในอาสาสมัครสุขภาพดี ยาถึงระดับความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ที่ 5-15 นาที ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์โดยเฉลี่ยของ umeclidinum ชนิดพ่นสูดเท่ากับ 13% ของขนาดยาซึ่งส่วนน้อยมาจากการดูดซึมทางปาก หลังจากให้ umeclidinium ชนิดพ่นสูดซ้ำหลายครั้ง ยาจะถึงระดับคงที่ภายใน 7-10 วัน โดยมีการสะสมยา 1.5-2 เท่า

vilanterol

หลังจากการให้ยา vilanterol โดยการพ่นสูดในอาสาสมัครสุขภาพดี ยาถึงระดับความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ที่ 5 - 15 นาที ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์โดยเฉลี่ยของ vilanterol ชนิดพ่นสูดเท่ากับ 27% ซึ่งส่วนน้อยมาจากการดูดซึมทางปาก หลังจากให้ vilanterol ชนิดพ่นสูดซ้ำหลายครั้ง ยาจะถึงระดับคงที่ภายใน 6 วัน โดยมีการสะสมยาถึง 2.4 เท่า

การกระจายยา

umeclidinium

หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำแก่อาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 86 ลิตร การจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ใน *in vitro* มีค่าเฉลี่ยเป็น 89%

vilanterol

หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำแก่อาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาที่ steady state เท่ากับ 165 ลิตร การจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ใน *in vitro* มีค่าเฉลี่ยเป็น 94%

เมตาบอลิซึม

umeclidinium

การศึกษา *in vitro* แสดงว่า umeclidinium ถูกเมตาบอไลส์ผ่าน cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) เป็นหลักและเป็น substrate สำหรับ P-glycoprotein (Pgp) transporter

เส้นทางหลักของเมตาบอลิซึมของ umeclidinium คือ oxidative (hydroxylation, O-dealkylation) ตามด้วย conjugation (glucuronidation, etc) ได้ผลลัพธ์เป็นสารเมตาบอไลท์หลายชนิดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาลดลงหรือเป็นสารที่ยังไม่มีการศึกษาถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา สารเมตาบอไลท์เหล่านี้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ต่ำ

vilanterol

การศึกษา *in vitro* แสดงว่า vilanterol ถูกเมตาบอไลส์ผ่าน cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) เป็นหลักและเป็น substrate สำหรับ Pgp transporter เส้นทางหลักของเมตาบอลิซึม คือ O-dealkylation ได้เป็นสารเมตาบอไลท์หลายชนิดที่มีฤทธิ์ beta1- และ beta2-agonist ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ลักษณะของเมตาบอลิซึมในพลาสมาหลังจากให้ vilanterol โดยการรับประทานในการศึกษาติดฉลากรังสีในมนุษย์สอดคล้องกับการมี first-pass metabolism สูง สารเมตาบอไลท์เหล่านี้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ต่ำ

อันตรกิริยาระหว่างยา

จากข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่มีในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังแสดงว่าการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย (C_{max} และ AUC) และเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรทำนายว่าปริมาณยาในร่างกายของ umeclidinium และ vilanterol ไม่ได้รับผลกระทบจากการให้ยาสูตรผสมของ umeclidinium/vilanterol เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาแต่ละตัวแยกกัน การให้ยาร่วมกันกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรงเช่น ketoconazole (400 มก.) เพิ่มค่าเฉลี่ยของ $AUC_{(0-t)}$ และ C_{max} ของ vilanterol 65% และ 22% ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นของปริมาณ vilanterol ในร่างกายไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของผลต่อระบบร่างกายที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ beta-agonist ต่ออัตราการเต้นของหัวใจ โปแตสเซียมในเลือด หรือช่วง QT (ปรับค่าโดยใช้ Fridericia method)

ทั้ง umeclidinium และ vilanterol เป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) มีการประเมินผลของตัวยับยั้ง P-gp transporter ที่มีฤทธิ์ปานกลาง เช่น verapamil (240 มก. วันละครั้ง) ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ umeclidinium และ vilanterol ที่ steady-state ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบผลของ verapamil ต่อค่า C_{max} ของ umeclidinium หรือ vilanterol พบค่า AUC ของ umeclidinium เพิ่มขึ้นประมาณ 1.4 เท่า ส่วนค่า AUC ของ vilanterol ไม่เปลี่ยนแปลง

การกำจัดยา

umeclidinium

การขจัดยาจากพลาสมาหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 151 ลิตร/ชม. หลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำประมาณ 58% ของขนาดยาติดฉลากรังสีที่ให้ (หรือ 73% ของสารกัมมันตรังสีที่กลับคืนมา) ถูกขับออกมาในอุจจาระใน 192 ชม. หลังการให้ยา การกำจัดยาทางปัสสาวะเป็น 22% ของขนาดยาติดฉลากรังสีภายใน 168 ชม. (27% ของสารกัมมันตรังสีที่กลับคืนมา) การขับถ่ายของสารที่สัมพันธ์กับยาออกมาในอุจจาระหลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำบ่งชี้ถึงการหลั่งเข้าไปในน้ำดี หลังจากการให้ยาโดยการรับประทานแก่อาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีสารกัมมันตรังสีทั้งหมดถูกขับถ่ายออกมาในอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ (92% ของขนาดยาติดฉลากรังสีหรือ 99% ของสารกัมมันตรังสีที่กลับคืนมา) ภายใน 168 ชม. หลังการให้ยา น้อยกว่า 1% ของขนาดยาที่ให้โดยการรับประทาน (1% ของสารกัมมันตรังสีที่กลับคืนมา) ถูกขับถ่ายออกมาในปัสสาวะซึ่งบ่งชี้ว่ามีการดูดซึมเพียงเล็กน้อยหลังการให้ยาโดยการรับประทาน umeclidinium มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมาหลังการให้ยาโดยการพ่นสูดนาน 10 วัน เท่ากับ 19 ชม. โดยเฉลี่ย โดยมียา 3-4% ขับถ่ายออกมาในปัสสาวะในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ steady-state

vilanterol

การขจัดยาออกจากพลาสมาของ vilanterol หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 108 ลิตร/ชม. หลังจากการให้ยา vilanterol ที่ติดฉลากรังสีโดยการรับประทานการวิเคราะห์ mass balance แสดงว่ามีสารติดฉลากรังสีในปัสสาวะ 70% และในอุจจาระ 30% vilanterol มีการกำจัดยาส่วนใหญ่โดยกระบวนการเมตาบอลิซึมตามด้วยการขับถ่ายสารเมตาบอไลท์ออกมาในปัสสาวะและอุจจาระ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจากพลาสมาของ vilanterol หลังจากการให้ยาโดยการพ่นสูดนาน 10 วัน เท่ากับ 11 ชม. โดยเฉลี่ย

กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

ผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรแสดงว่าคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ ของ umeclidinium และ vilanterol มีความคล้ายคลึงกันระหว่างผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังอายุ 65 ปีขึ้นไปและผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง ไม่พบหลักฐานว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ umeclidinium หรือ vilanterol ในร่างกาย (C_{max} และ AUC) และไม่มีหลักฐานของการเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนระหว่างผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงและอาสาสมัครสุขภาพดี

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลาง ไม่พบหลักฐานว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ umeclidinium หรือ vilanterol ในร่างกาย (C_{max} และ AUC) และไม่มีหลักฐานของการเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนระหว่างผู้ที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางและอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่มีการประเมินการใช้ umeclidinium/vilanterol ในผู้ที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง

ลักษณะอื่น ๆ ของผู้ป่วย

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรแสดงว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับ umeclidinium หรือ vilanterol ตามผลของอายุ เชื้อชาติ เพศ การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด หรือน้ำหนักตัว การศึกษาในผู้ที่เป็น CYP2D6 poor metaboliser ไม่พบว่ารูปแบบต่าง ๆ ทางพันธุกรรมของ CYP2D6 มีผลต่อปริมาณ umeclidinium ในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิก

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของการให้ *อะโนโร เอลลิปต้า* วันละครั้งในการศึกษาทางคลินิกเฟสสาม 8 การศึกษา ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังซึ่งมี 5 การศึกษาเป็นการศึกษาประสิทธิผลหลักระยะเวลานาน 6 เดือน (DB2113361, DB2113373, DB2113360, DB2113374 และ ZEP117115) มี 2 การศึกษาเป็นการศึกษาความทนทานต่อการออกกำลังกายระยะเวลานาน 12 สัปดาห์ (DB2114417 และ DB2114418) และมี 1 การศึกษา (DB2113359) ประเมินความปลอดภัยของการให้ umeclidinium/vilanterol ตลอดช่วงการรักษานาน 12 เดือน การศึกษาเหล่านี้รวมถึง *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม และ/หรือ umeclidinium/vilanterol 125/25 ไมโครกรัม โดยให้ยาวันละครั้งทั้งหมด ผลการศึกษาด้านประสิทธิผลสำหรับ *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม แสดงอยู่ด้านล่างนี้

การศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก

ในการศึกษา DB2113373 ระยะเวลานาน 6 เดือน *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นในการทำงานของปอด (ตามคำจำกัดความโดยการเปลี่ยนแปลงของ Trough FEV_1 ซึ่งเป็นปริมาตรของอากาศที่หายใจออกอย่างเต็มที่ในเวลา 1 วินาที ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา ในสัปดาห์ที่ 24 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (โปรดดูตารางที่ 1) ผลการขยายหลอดลมด้วย *อะโนโร*

เอลลิปต้า เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเห็นได้ชัดหลังจากวันแรกของการรักษาและคงอยู่ตลอดช่วง 24 สัปดาห์ของการรักษา

ตารางที่ 1 จุดยุติปฐมภูมิประสิทธิผลที่สัปดาห์ที่ 24 (การศึกษา DB2113373)

	ค่า Trough FEV_1 (L)		
			ความแตกต่างจากยาหลอก
	ค่าเริ่มต้น (SD)	**การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE)**	**ความแตกต่างของการรักษา (95% CI) p-value**
การศึกษา DB2113373			
อะโนโร เอลลิปต้า 62.5/25 mcg OD (n = 413)	1.28 (0.56)	0.17 (0.01)	0.17 (0.13,0.21) <0.001
ยาหลอก (n = 280)	1.20 (0.47)	0.00 (0.02)	-

ตัวย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น ; FEV_1 = ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาอย่างแรงใน 1 วินาที; L = ลิตร; mcg = ไมโครกรัม; n = จำนวนผู้ที่ได้รับการรักษา; OD = วันละครั้ง; SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; SE = ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

อะโนโร เอลลิปต้า แสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ weighten mean FEV_1 ตลอดช่วงหลังการให้ยา 0-6 ชม. ที่สัปดาห์ที่ 24 จากค่าเริ่มต้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (0.24 ลิตร; p<0.001)
อะโนโร เอลลิปต้า แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากยาหลอกในค่า Transitional Dyspnoea Index (TDI) focal score ที่สัปดาห์ที่ 24 (1.2 หน่วย; p<0.001) ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับ *อะโนโร เอลลิปต้า* ที่ตอบสนองโดยมีความแตกต่างที่สำคัญทางคลินิกต่ำสุด (MCID) ≥ 1 หน่วย ของ TDI focal score ที่สัปดาห์ที่ 24 เท่ากับ 58% (226/389) เปรียบเทียบกับ 41% (106/260) สำหรับยาหลอก
อะโนโร เอลลิปต้า ยังแสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นในคะแนนรวมที่สัปดาห์ที่ 24 สำหรับแบบสอบถาม St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ซึ่งเป็นตัววัดสถานะของสุขภาพที่เฉพาะเจาะจงกับโรค (-5.51 หน่วย; p≤0.001) ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับ *อะโนโร เอลลิปต้า* ที่ตอบสนองโดยมีการลดลงของคะแนนรวม SGRQ จากค่าเริ่มต้น ≥ 4 หน่วย (MCID) เท่ากับ 49% (188/381) เปรียบเทียบกับ 34% (86/254) สำหรับยาหลอก
นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* จำเป็นต้องใช้ salbutamol เพื่อบรรเทาอาการน้อยกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก (โดยเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 0.8 ครั้งต่อวัน; p=0.001) ตลอดช่วง 24 สัปดาห์ของการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* มีจำนวนวันที่ไม่จำเป็นต้องใช้ยาสำหรับบรรเทา

อาการมากกว่า (โดยเฉลี่ย 36.1%) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (โดยเฉลี่ย 21.7%; ไม่มีการทำการวิเคราะห์ทางสถิติอย่างเป็นทางการสำหรับจุดยุตินี้)

การรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม ทำให้ความเสี่ยงของการกำเริบของโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (การวิเคราะห์ระยะเวลาที่เกิดการกำเริบของโรคครั้งแรก: Hazard Ratio (HR) 0.5, 95% CI=0.3-0.8, การลดลงของความเสี่ยงเท่ากับ 50%, p=0.004)

การศึกษาเปรียบเทียบกับ Tiotropium

ในการศึกษา ZEP117115 และ DB2113360 การรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม ทำให้มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญในทางคลินิกในการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ Trough FEV_1 เมื่อเปรียบเทียบกับ tiotropium ที่สัปดาห์ที่ 24 (โปรดดูตารางที่ 2) ในการศึกษา DB2113374 *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัมแสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิกในการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ Trough FEV_1 เมื่อเปรียบเทียบกับ tiotropium ที่สัปดาห์ที่ 24 (โปรดดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 จุดยุติปฐมภูมิประสิทธิผลที่สัปดาห์ที่ 24 (การศึกษา ZEP117115, DB2113360 และ DB2113374)

	ค่า Trough FEV_1 (L)		
			ความแตกต่างจาก tiotropium
	ค่าเริ่มต้น (SD)	การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE)	ความแตกต่างของการรักษา (95% CI) p-value
การศึกษา ZEP117115			
อะโนโร เอลลิปต้า 62.5/25 mcg OD (n = 454)	1.25 (0.49)	0.21 (0.01)	0.11 (0.08, 0.14) <0.001
Tiotropium 18 mcg OD (n = 451)	1.25 (0.49)	0.09 (0.01)	-
การศึกษา DB2113360			
อะโนโร เอลลิปต้า 62.5/25 mcg OD (n = 207)	1.32 (0.53)	0.21 (0.02)	0.09 (0.04, 0.14) <0.001
Tiotropium 18 mcg OD (n = 203)	1.29 (0.53)	0.12 (0.02)	-
การศึกษา DB2113374			
อะโนโร เอลลิปต้า 62.5/25 mcg OD (n = 216)	1.16 (0.48)	0.21 (0.02)	0.06 (0.01, 0.11)
Tiotropium 18 mcg OD (n = 215)	1.16 (0.45)	0.15 (0.02)	0.018*

ตัวย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น ; FEV_1 = ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาอย่างแรงใน 1 วินาที; L = ลิตร; mcg = ไมโครกรัม; n = จำนวนผู้ที่ได้รับการรักษา; OD = วันละครั้ง; SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; SE = ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

*เนื่องจากผลของการทดสอบก่อนหน้านี้ใน predefined testing hierarchy ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจึงไม่สามารถสรุปนัยสำคัญทางสถิติสำหรับการเปรียบเทียบนี้

ในการศึกษา ZEP117115 และ DB2113360 *อะโนโร เอลลิปต้า* แสดงถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ weighten mean FEV_1 ตลอดช่วง 0-6 ชม. ที่สัปดาห์ที่ 24 จากค่าตั้งต้น โดยเพิ่มขึ้น 0.11 ลิตรและ 0.7 ลิตร ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ tiotropium (p=0.005 สำหรับทั้ง 2 การศึกษา) ในการศึกษา DB2113374 *อะโน*

โร เอลลิปต้า แสดงถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิกในการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของ FEV_1 ตลอดช่วง 0 - 6 ชม. ที่สัปดาห์ที่ 24 จากค่าตั้งต้นโดยเพิ่มขึ้น 0.10 ลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับ tiotropium

ในการศึกษา DB2113360 และ DB2113374 ทั้ง *อะโนโร เอลลิปต้า* และ tiotropium ทำให้ตัวชี้วัดของอาการเหนื่อย (TDI focal score) และคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับสุขภาพ (SGRQ) ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้น ในการศึกษา ZEP117115 พบการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ tiotropium ในการเปลี่ยนแปลงของค่า SGRQ total score ที่สัปดาห์ที่ 24 จากค่าตั้งต้น สำหรับ *อะโนโร เอลลิปต้า* (-2.10 หน่วย; p=0.006) จากการศึกษานี้พบว่า ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยา *อะโนโร เอลลิปต้า* และตอบสนองโดยมีค่า SGRQ total score ลดลงจากค่าตั้งต้น ≥4 หน่วย (MCID) เท่ากับ 53% (237/445) เมื่อเปรียบเทียบกับ 46% (196/430) ในกลุ่มที่ได้รับยา tiotropium

ในการศึกษา ZEP117115 พบการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการใช้ salbutamol สำหรับบรรเทาอาการตลอดช่วงสัปดาห์ที่ 1-24 ในกลุ่มที่ได้รับยา *อะโนโร เอลลิปต้า* เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา tiotropium (-0.5 ครั้งต่อวัน; p<0.001) และ DB2113360 (-0.7 ครั้งต่อวัน; p=0.022)

จากทั้ง 3 การศึกษา ZEP117115, DB2113360 และ DB2113374 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา *อะโนโร เอลลิปต้า* จะมีการลดลงโดยเฉลี่ยของสัดส่วนจำนวนวันที่ไม่จำเป็นต้องใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการ จากค่าตั้งต้น (21.5%, 18.6% และ 17.6% ตามลำดับ) มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม tiotropium (13.3%, 11.7% และ 13.4% ตามลำดับ ; ไม่มีการวิเคราะห์ทางสถิติสำหรับค่า end point นี้)

ในการศึกษา ZEP117115 การรักษาด้วยยา *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม ให้ผลในการลดความเสี่ยงของการเกิดอาการกำเริบจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเมื่อเทียบกับกลุ่ม tiotropium (การวิเคราะห์ระยะเวลาที่มีอาการกำเริบครั้งแรก : Hazard Ratio (HR) 0.5, 95% CI=0.3 ถึง 1.0 การลดลงของความเสี่ยงเท่ากับ 50%, p=0.044)

การศึกษาสนับสนุนความทนทานในการออกกำลังกายนาน 3 เดือน

มีการประเมินความทนทานในการออกกำลังกายด้วยการทดสอบ endurance shuttle walk (ESWT) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังที่มีภาวะ hyperinflation (functional residual capacity [FRC] >120%) ในการศึกษาทางคลินิกนาน 12 เดือน 2 การศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบเดียวกัน

ในการศึกษาหนึ่ง (DB2114418) การรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม แสดงให้เห็นว่ามีการดีขึ้นที่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะเวลาความทนทานต่อการออกกำลังกาย (EET) เท่ากับ 69.4 วินาที (p=0.003) ซึ่งได้หลังจากการให้ยา 3 ชม. ที่สัปดาห์ที่ 12 พบการเพิ่มขึ้นของ EET เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกที่วันที่ 2 และยังคงอยู่ที่สัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 ในการศึกษาที่ 2 (DB2114417) การรักษาด้วย *อะโนโร เอลลิปต้า* 62.5/25 ไมโครกรัม ไม่แสดงให้เห็นว่ามีการดีขึ้นที่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน EET (21.9 วินาที; p>0.05)

ในการศึกษา DB2114418 *อะโนโร เอลลิปต้า* แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงของ Trough FEV_1 จากค่าตั้งต้นซึ่งเท่ากับ 0.24 ลิตร (p<0.001) ที่

สัปดาห์ที่ 12 และการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงของการวัดปริมาตรปอดจากค่าตั้งต้นที่จุดที่ระดับยาต่ำสุด (Trough) และที่ 3 ชม. หลังการให้ยาที่สัปดาห์ที่ 12 (inspiratory capacity: 0.24 ลิตร และ 0.32 ลิตร ตามลำดับ, residual volume: -0.47 ลิตร และ -0.64 ลิตร ตามลำดับ และ functional residual capacity: -0.35 ลิตร และ -0.52 ลิตร ตามลำดับ; $p<0.001$ ทั้งหมด) ในการศึกษา DB2114417 *อะโนโร เอลลิปต้า* แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิกเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงของ Trough FEV_1 ต่ำสุดจากค่าตั้งต้นซึ่งเท่ากับ 0.21 ลิตรที่สัปดาห์ที่ 12 และการดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงของการวัดปริมาตรปอดจากค่าตั้งต้นที่จุดที่ระดับยาต่ำสุด (Trough) และที่ 3 ชม. หลังการให้ยาที่สัปดาห์ที่ 12 (inspiratory capacity: 0.20 ลิตร และ 0.24 ลิตร ตามลำดับ, residual volume: -0.29 ลิตร และ -0.35 ลิตร ตามลำดับ และ functional residual capacity: -0.24 ลิตร และ -0.30 ลิตร ตามลำดับ

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ในการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกของ umeclidinium และ vilanterol สิ่งที่พบคือผลที่เป็นลักษณะของเภสัชวิทยาพื้นฐานของยากลุ่ม muscarinic receptor antagonist หรือ beta2-agonist ตามลำดับและ/หรือการระคายเคืองเฉพาะที่ การให้ยา umeclidinium และ vilanterol ผสมกันไม่ได้ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษใหม่ ข้อความต่อไปนี้แสดงถึงการศึกษาที่ทำในส่วนประกอบแต่ละตัว

การก่อมะเร็ง/การกลายพันธุ์

umeclidinium ไม่มีความเป็นพิษต่อยีนส์ในกลุ่มการศึกษามาตรฐานและไม่มีผลก่อมะเร็งในการศึกษาการพ่นสูดยาตลอดช่วงชีวิตในหนู (mice หรือ rat) ที่ปริมาณยาในร่างกายตามค่า AUC ≥ 26 หรือ ≥ 22 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม ตามลำดับ

การศึกษาความเป็นพิษต่อยีนส์บ่งชี้ว่า vilanterol ไม่แสดงถึงอันตรายด้านความเป็นพิษต่อยีนส์ในมนุษย์ ในการศึกษาการพ่นสูดยาตลอดช่วงชีวิต vilanterol ทำให้เกิดผลการเพิ่มจำนวนเซลล์ของทางเดินอวัยวะสืบพันธุ์ของหนู (rat และ mouse) เพศเมียและต่อม pituitary ของหนู (rat) ซึ่งสอดคล้องกับที่พบในยากลุ่ม beta2-agonist อื่น ๆ ไม่พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกในหนู (rat และ mouse) ที่มีปริมาณยาในร่างกายตามค่า AUC เป็น 0.5 หรือ 13 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ vilanterol 25 ไมโครกรัม ตามลำดับ

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

ทั้ง umeclidinium และ vilanterol ไม่มีผลไม่พึงประสงค์ต่อการสืบพันธุ์ของหนู (rat) เพศผู้และเมีย umeclidinium ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูปในหนู (rat) หรือกระต่ายในการศึกษาก่อนและหลังการคลอด การให้ umeclidinium โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังแก่หนู (rat) ทำให้การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและการกินอาหารของตัวแม่ลดลง และทำให้น้ำหนักตัวของลูกสัตว์ก่อนหย่านมลดลงเล็กน้อยในสัตว์ที่ได้รับยาขนาด 180 ไมโครกรัม/กก./วัน (ประมาณ 80 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม ตามค่า AUC)

vilanterol ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูปในหนู (rat) ในการศึกษาการพ่นสูดยาในกระต่าย vilanterol ทำให้เกิดผลคล้ายคลึงกับที่พบจากยาในกลุ่ม beta2-agonist อื่น ๆ (เพดานโหว่ เปลือกตาเปิด sternebral fusion และแขนขาโค้ง/หมุนผิดปกติ) ที่ปริมาณยา 6 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ตามค่า AUC เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ไม่พบผลที่ปริมาณยา 36 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ vilanterol 25 ไมโครกรัม ตามค่า AUC

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Lactose monohydrate (ซึ่งมีโปรตีนจากนมเป็นส่วนประกอบ)

(lactose monohydrate 25 มก. ต่อการสูดยาแต่ละครั้ง)

Magnesium stearate

6.2 การไม่เข้ากันของยา

ไม่พบความไม่เข้ากันของยา

6.3 อายุของยา

วันหมดอายุระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

อายุของยาระหว่างการใช้

หลังจากเอาเครื่องพ่นออกจากถาดใส่ยาแล้วอาจเก็บผลิตภัณฑ์ได้นานสูงสุด 6 สัปดาห์

เขียนวันที่ที่ควรจะทิ้งเครื่องพ่นยาลงในช่องที่เตรียมไว้บนฉลากยา ควรเติมวันที่ทันทีที่นำเครื่องพ่นยาออกจากถาด

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ห้ามเก็บในที่อุณหภูมิสูงกว่า 30° ซ. หากเก็บยานี้ไว้ในตู้เย็น ให้นำยาออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนการใช้

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

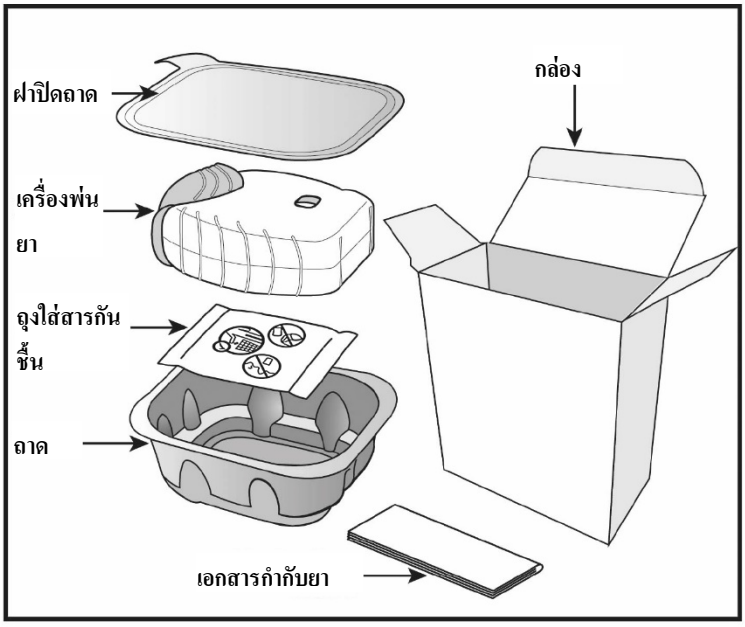
เครื่องพ่นยาพลาสติก *เอลลิปต้า* ประกอบด้วยตัวกระบอกสีเทาอ่อน ฝาครอบปากกระบอกอุปกรณ์สีแดง และช่องบอกตัวเลข บรรจุในถาดฟอยล์ลามิเนตที่มีถุงใส่สารกันชื้น ถาดใส่อุปกรณ์ปิดผนึกด้วยฝาฟอยล์ที่ลอกออกได้

เครื่องพ่นยาประกอบด้วยแผงยา 2 แผง ที่มี 7 หรือ 30 บลิสเตอร์ ซึ่งมีขนาดยาเท่า ๆ กัน โดยแผงหนึ่งบรรจุ umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม และอีกแผงหนึ่งบรรจุ vilanterol 25 ไมโครกรัม

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

เมื่อเปิดใช้เครื่องพ่นยา *เอลลิปต้า* ครั้งแรก คุณไม่จำเป็นต้องตรวจสอบการทำงานของเครื่องพ่นยาเพราะเครื่องพ่นยานี้พร้อมใช้งานได้ทันที และไม่จำเป็นต้องเตรียมเครื่องพ่นยานี้ด้วยวิธีพิเศษใด ๆ เพียงแค่ทำตามขั้นตอนวิธีการใช้ดังต่อไปนี้

ในกล่องของเครื่องพ่นยาประกอบด้วย



เครื่องพ่นยาบรรจุในถาด ห้ามเปิดถาดจนกว่าพร้อมที่จะพ่นสูดยา เมื่อพร้อมจะใช้เครื่องพ่นยาให้เปิดฝาปิดถาดออก ในถาดจะมีถุงใส่สารกันชื้นเพื่อลดความชื้น ให้ทิ้งถุงดังกล่าวไป ห้ามเปิด กินหรือสูดดม

เมื่อนำเครื่องพ่นยาออกจากถาด เครื่องพ่นยาจะอยู่ในตำแหน่ง 'ปิด' ห้ามเปิดจนกว่าคุณจะพร้อมที่จะพ่นสูดยา เขียนวันที่ที่ควรจะทิ้งเครื่องพ่นยาลงในช่องที่เตรียมไว้บนฉลากยา วันที่ที่ทิ้งเครื่องพ่นยาคือ 6 สัปดาห์ หลังจากเปิดถาดครั้งแรก **ไม่ควรใช้เครื่องพ่นยาอีกหลังจากวันดังกล่าว**

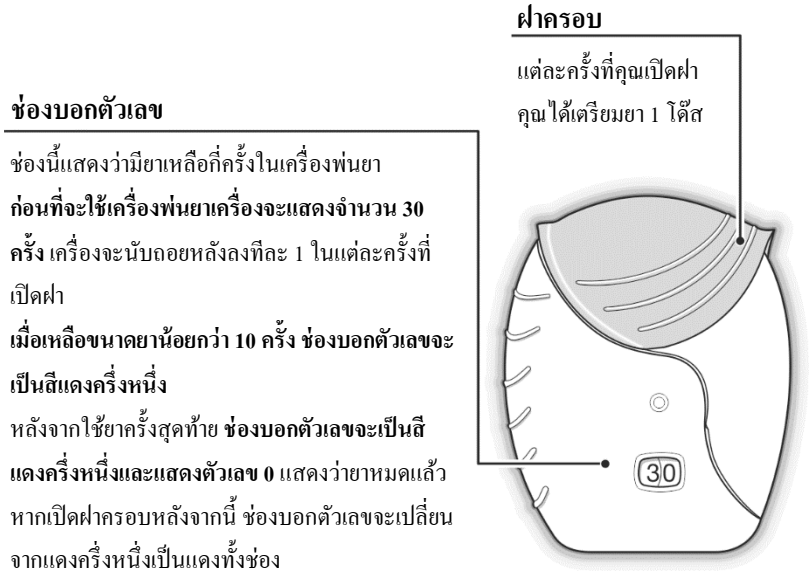
ขั้นตอนวิธีการใช้ด้านล่างนี้สำหรับเครื่องพ่นยา *เอลลิปต้า* ขนาด 30 ครั้ง (ใช้ได้ 30 วัน) ซึ่งสามารถใช้กับเครื่องพ่นยา *เอลลิปต้า* ขนาด 7 ครั้ง (ใช้ได้ 7 วัน) ได้ด้วย

1) โปรดอ่านข้อมูลนี้ก่อนเริ่มใช้ยา

หากทำการเปิดและปิดฝาครอบโดยไม่ได้พ่นสูดยา คุณจะสูญเสียยา dose นั้นไป

ยาที่เสียไปนี้จะค้างอยู่ในเครื่องอย่างปลอดภัยแต่จะไม่สามารถนำมาใช้ได้อีก

เป็นไปไม่ได้ที่จะได้รับยาเพิ่มขึ้นโดยบังเอิญหรือได้รับขนาดยา 2 เท่า ในการพ่นสูดเพียงครั้งเดียว

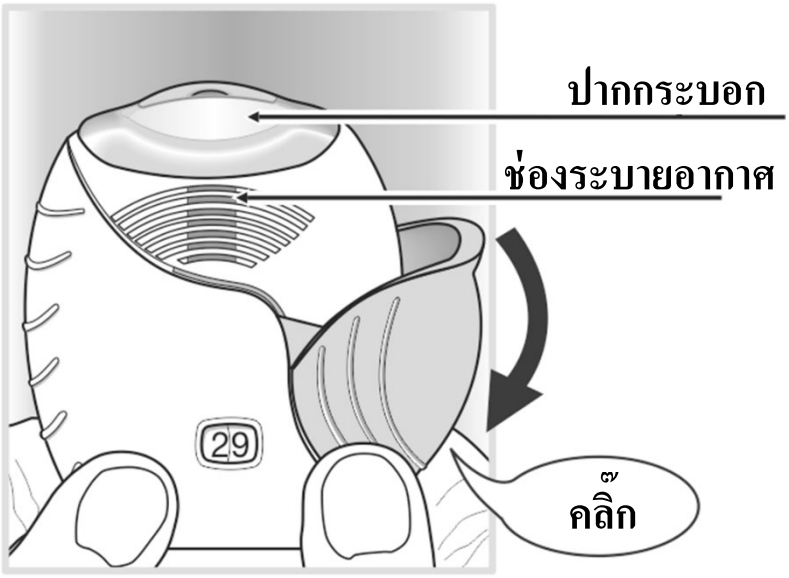


2) เตรียมขนาดยา

การเปิดฝาครอบเมื่อพร้อมจะใช้ยาเท่านั้น

ห้ามเขย่าเครื่องพ่นยา

- เลื่อนฝาครอบลงจนได้ยินเสียง “คลิ๊ก”



เครื่องพ่นยาพร้อมสำหรับสูดแล้ว
ช่องบอกตัวเลขนับถอยหลังลง 1 ตัวเลขเพื่อยืนยัน

- หากช่องบอกตัวเลขไม่นับถอยหลังเมื่อมีเสียง “คลิ๊ก” เครื่องพ่นยาจะไม่นำส่งยา ให้นำเครื่องพ่นยานี้กลับไปปรึกษาเภสัชกร
- ห้ามเขย่าเครื่องพ่นยาไม่ว่ากรณีใด ๆ

3) สูดยา

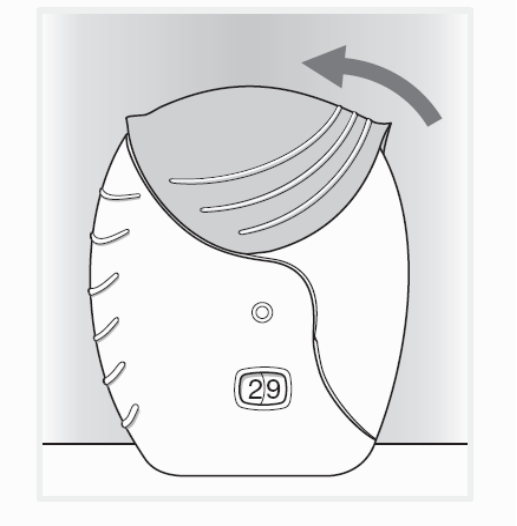
- ถือเครื่องพ่นยาให้ห่างจากปากไว้ก่อนแล้วหายใจออกจนสุด

ห้ามพ่นลมหายใจลงในเครื่องพ่นยา

- นำส่วนปากกระบอกเครื่องพ่นยาวางระหว่างริมฝีปาก และปิดริมฝีปากให้สนิทรอบปากกระบอกพ่น ระวังอย่าให้นิ้วไปปิดช่องระบายอากาศ

- สูดลมหายใจเข้าทางปากอย่างต่อเนื่อง สูดให้ยาวและลึก 1 ครั้ง แล้วกลั้นหายใจไว้ให้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้ (อย่างน้อย 3-4 วินาที)
- เอาเครื่องพ่นยาออกจากปาก
- หายใจออกช้า ๆ และเบา ๆ

ถึงแม้จะใช้เครื่องพ่นยาอย่างถูกต้องแล้วแต่อาจจะไม่รู้สึกหรือรับรู้รสชาติของยา
หากต้องการทำความสะอาดปากกระบอก ให้ใช้กระดาษทิชชู่แห้งเช็ดก่อนที่จะปิดฝา
4) ปิดฝาเครื่องพ่นยา



- เลื่อนฝาปิดขึ้นจนสุดเพื่อปิดปากกระบอกเครื่องพ่นยา

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกล็กโซสมิทไคล์น (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 3/65 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

1 สิงหาคม 2565

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

9 ธันวาคม 2565

Version number: GDS09/IPI10

Date of issue: 09 December 2022

Anoro and Ellipta are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Anoro Ellipta was developed in collaboration with Innoviva, Inc.

Anoro Ellipta IPI 10 TH