



เทรเลจี เอลลิปต้า

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

เทรเลจี เอลลิปต้า

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาคำคัญ

แต่ละขนาดยาในภาชนะบรรจุก่อนพ่นยา ประกอบด้วย fluticasone furoate 100 ไมโครกรัม umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม (เทียบเท่ากับ umeclidinium bromide 74.2 ไมโครกรัม) และ vilanterol 25 ไมโครกรัม (ในรูปของ trifenate) ซึ่งเทียบเท่ากับขนาดนำส่งยา (ขนาดยาที่ออกจากปากกระบอกของเครื่องพ่นยา) ประกอบด้วย fluticasone furoate 92 ไมโครกรัม umeclidinium 55 ไมโครกรัม (เทียบเท่ากับ umeclidinium bromide 65 ไมโครกรัม) และ vilanterol 22 ไมโครกรัม (ในรูป trifenate)

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาผงสำหรับพ่นสูดที่บรรจุในเครื่องมือสำหรับพ่นยา (Inhalation powder, pre-dispensed)

ผงยาสีขาว สำหรับพ่นสูดบรรจุอยู่ในแผงบลิสเตอร์ซึ่งอยู่ในเครื่องมือสำหรับพ่นยา (เอลลิปต้า)

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

เทรเลจี เอลลิปต้า มีข้อบ่งใช้สำหรับคงผลการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ในระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาพร้อมกันระหว่างยา muscarinic antagonist ที่ออกฤทธิ์ยาว, beta₂-agonist ที่ออกฤทธิ์ยาว และสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด

เทรเลจี เอลลิปต้า ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการเริ่มต้นการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

ข้อจำกัดสำคัญสำหรับการใช้ยา

เทรเลจี เอลลิปต้า ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการบรรเทาอาการหลอดลมหดรัดตัวเฉียบพลัน หรือสำหรับการรักษาโรคหอบหืด

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

เทรเลจี เอลลิปต้า ใช้สำหรับพ่นสูดทางปากเท่านั้น

หลังการพ่นยา ผู้ป่วยควรบ้วนปากด้วยน้ำโดยไม่ต้องกลืน

ผู้ใหญ่

ขนาดยาแนะนำและขนาดยาสูงสุด คือ พ่นสูด **เทรเลจี เอลลิปต้า** 100/62.5/25 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง เวลาเดิมทุกวัน

เด็ก

ยานี้ไม่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

เทรเลจี เอลลิปต้า ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง

ยังไม่มีการศึกษาของ umeclidinium ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (โปรดดู คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา, คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

4.3 ข้อห้ามใช้

เทรเลจี เอลลิปต้า มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้โปรตีนในนมอย่างรุนแรง หรือผู้ที่เคยเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol หรือ excipient อื่นๆ

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ในผู้ป่วยโรคหืด และไม่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้

กรณีอาการกำเริบมากขึ้น

เทรเลจี เอลลิปต้า ใช้สำหรับการควบคุมโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ไม่ควรใช้ยานี้สำหรับบรรเทาอาการที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (เช่น อาการเฉียบพลันจากหลอดลมหดรัดเกร็ง) ควรรักษาอาการที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันด้วยยาพ่นสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น

การเพิ่มขนาดการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการ บ่งชี้ถึงการควบคุมโรคได้ลดลง และผู้ป่วยควรได้รับการทบทวนการรักษาอีกครั้งโดยแพทย์

ผู้ป่วยไม่ควรหยุดการรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปต้า** โดยปราศจากความเห็นชอบของแพทย์ เนื่องจากอาการป่วยอาจกลับมาอีกหลังจากหยุดยา

การหดรัดเกร็งผิดปกติของหลอดลม

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาพ่นสูดชนิดอื่น อาจเกิดการหดรัดเกร็งผิดปกติของหลอดลม (paradoxical bronchospasm) ร่วมกับเสียงหวีด (wheezing) ทันทีหลังจากให้ยา และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ควรหยุดการรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปต้า** ทันที ตรวจประเมินผู้ป่วยและให้การรักษาด้วยวิธีอื่นหากจำเป็น

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

อาจพบผลต่อหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วและเต้นเร็วผิดปกติหลังจากให้ยากลุ่ม muscarinic receptor antagonist หรือ sympathomimetic ร่วมกับ umeclidinium หรือ vilanterol ตามลำดับ ดังนั้นจึงควรใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่อาการยังไม่คงที่หรืออาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงซึ่งได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ควรติดตามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับผลทาง systemic จากยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์- กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ)

ผลทาง systemic จากยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

ผลทาง systemic อาจเกิดขึ้นจากยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด โดยเฉพาะเมื่อใช้ยานี้ในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน ผลเหล่านี้มีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อยกว่ามากเมื่อเทียบกับผลที่เกิดจากยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดรับประทาน ผลทาง systemic ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ การกด hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) ความหนาแน่นของแร่ธาตุในกระดูกลดลง ต้อกระจก ต้อหิน และ central serous chorioretinopathy (CSCR)

เช่นเดียวกับยาทุกชนิดที่มีคอร์ติโคสเตอรอยด์ ควรใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยวัณโรคปอด หรือในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเรื้อรังหรือการติดเชื้อที่ยังไม่ได้รับการรักษา

ฤทธิ์ antimuscarinic ของยา

เนื่องจากฤทธิ์ antimuscarinic ของยา ควรใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นต่อหินชนิดมมแคบ หรือมีภาวะปัสสาวะกั่ง

โรคปอดบวม

เช่นเดียวกับผลของกลุ่มยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** อาจพบการเกิดปอดบวมได้ (รวมถึงภาวะปอดบวมซึ่งทำให้ต้องเข้าโรงพยาบาล) มีรายงานว่าภาวะปอดบวมที่เกิดขึ้นนี้ทำให้ถึงกับเสียชีวิตในผู้ป่วยบางรายซึ่งใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดที่มี fluticasone furoate เป็นส่วนประกอบ รวมทั้ง **เทรเลจี เอลลิปต้า** (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) แพทย์ยังคงต้องเฝ้าระวังความเป็นไปได้ของการเกิดโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเนื่องจากอาการทางคลินิกของการติดเชื้อเช่นนี้มักคล้ายกับอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดได้แก่ ผู้ที่ยังสูบบุหรี่อยู่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคปอดบวมมาก่อน ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำ และผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอย่างรุนแรง ปัจจัยเหล่านี้ควรถูกพิจารณาเมื่อมีการสั่งจ่าย **เทรเลจี เอลลิปต้า** และควรประเมินการรักษาอีกครั้งหากเกิดโรคปอดบวม

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

อันตรกิริยากับยาอื่นที่มีนัยสำคัญทางคลินิกจาก fluticasone furoate, umeclidinium หรือ vilanterol ที่ขนาดยาทางคลินิกนั้นพบได้น้อยเนื่องจากมีความเข้มข้นของยาในพลาสมาหลังจากการพ่นสูดต่ำ

อันตรกิริยากับยากลุ่ม beta-blocker

ยากลุ่ม beta-adrenergic blocker อาจลดผลหรือออกฤทธิ์ต้านกับยากลุ่ม beta₂-adrenergic agonist เช่น vilanterol หากจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม beta-blocker ควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อหัวใจ อย่างไรก็ตามควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังระหว่างที่ใช้ร่วมกันกับยากลุ่ม beta-adrenergic blocker ทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจง และชนิดที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง

อันตรกิริยากับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4

ทั้ง fluticasone furoate และ vilanterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ถูกกำจัดอย่างรวดเร็วด้วยกระบวนการ first-pass metabolism โดยเอนไซม์ CYP3A4

แนะนำให้ระมัดระวังเมื่อให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง CYP3A4 (เช่น ketoconazole, ritonavir) เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ปริมาณของยา fluticasone furoate และ vilanterol ในร่างกายจะเพิ่มขึ้นซึ่งสามารถทำให้เพิ่มโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

อันตรกิริยากับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง monoamine oxidase และยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic

เช่นเดียวกับยากกลุ่ม beta₂-agonist อื่นๆ ควรใช้ vilanterol ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งกับผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง monoamine oxidase ยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic หรือยาอื่นที่ทำให้ QTc interval ยาวนานขึ้น เนื่องจากผลของ adrenergic agonist ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจเกิดจากยาเหล่านี้ ยาที่ทำให้ QTc interval ยาวนานขึ้นนั้นมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้มากขึ้น

อันตรกิริยากับยากกลุ่ม antimuscarinics และ beta₂- adrenergic agonist ที่ออกฤทธิ์ยาวอื่นๆ

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ร่วมกับยากกลุ่ม antimuscarinics ที่ออกฤทธิ์ยาวหรือ beta₂-adrenergic agonist ที่ออกฤทธิ์ยาวอื่น ๆ และไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์ และการได้รับยาเกินขนาด)

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

การรักษาด้วยยาที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เช่น การใช้ยากกลุ่มอนุพันธ์ของ methylxanthine ยา กลุ่มสเตอรอยด์ หรือยาขับปัสสาวะกลุ่ม non-potassium-sparing อาจส่งผลให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ จากยาในกลุ่ม beta₂-adrenergic เพิ่มขึ้น ดังนั้นควรระมัดระวังในการใช้ยา

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์บ่งชี้ว่าไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในสัตว์เพศผู้หรือเพศเมีย (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอจากการใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์หลังจากให้ยากกลุ่ม beta₂-agonist หรือยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

ควรพิจารณาให้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ระหว่างการตั้งครรภ์เมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลว่า fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol หรือเมตาบอลิท์ของยาเหล่านี้ถูกขับออกมาในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ อย่างไรก็ตามยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ ยากกลุ่ม muscarinic antagonists และ beta₂-agonist อื่นๆ สามารถตรวจพบได้ในน้ำนมมนุษย์ ดังนั้นจึงควรคำนึงถึงความเสี่ยงต่อเด็กแรกเกิด/ทารกที่ได้รับนมมารดาด้วย

การตัดสินใจว่าจะหยุดให้มนูตรหรือหยุดการรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปต้า** ต้องคำนึงถึงประโยชน์ของเด็กที่ได้รับมนูตรมาเทียบกับประโยชน์ของการรักษาที่มารดาได้รับ

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ต่อความสามารถในการทำงานที่ต้องใช้การตัดสินใจ การเคลื่อนไหว หรือทักษะการเรียนรู้

จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ fluticasone furoate, umeclidinium หรือ vilanterol ที่ขนาดยาทางคลินิกไม่น่าจะก่อให้เกิดผลเสียต่อกิจกรรมข้างต้น

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ได้จากการศึกษาทางคลินิก phase III 3 การศึกษา

การศึกษาแรกเป็นข้อมูลความปลอดภัยที่ได้จากผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 911 รายที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** 100/62.5/25 ไมโครกรัม วันละครั้งเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ และในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 210 รายได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** 100/62.5/25 ไมโครกรัม วันละครั้งเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบกับ active comparator (การศึกษา CTT116853, FULFIL)

การศึกษาที่สองเป็นข้อมูลความปลอดภัยที่ได้จากผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 527 รายที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** 100/62.5/25 ไมโครกรัม และผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 528 รายได้รับ fluticasone furoate/vilanterol 100/25 ไมโครกรัม + umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม วันละครั้งเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ (การศึกษา 200812)

การศึกษาที่สามเป็นข้อมูลความปลอดภัยที่ได้จากผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 4,151 รายที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** 100/62.5/25 ไมโครกรัม วันละครั้งเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบกับ 2 active comparator (การศึกษา CTT116855, IMPACT)

ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ความถี่ที่มากกว่าจะถูกรายงานดังต่อไปนี้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายของ MedDRA และความถี่ของการเกิด (ตารางที่ 1) แบบแผนต่อไปนี้ใช้สำหรับการจัดแบ่งอาการไม่พึงประสงค์

พบบ่อยมาก: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10

พบบ่อย: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 แต่น้อยกว่า < 1/10

พบบ่อย: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 แต่น้อยกว่า < 1/100

พบน้อย: มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 แต่น้อยกว่า 1/1,000

พบน้อยมาก: น้อยกว่า 1/10,000

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์

ระบบอวัยวะของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่ของการเกิด
การติดเชื้อ	จมูกและคอหอยอักเสบ (Nasopharyngitis)	พบบ่อยมาก
	ปอดบวม* การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน หลอดลมอักเสบ คอหอยอักเสบ เยื่อจมูกอักเสบ ไซนัสอักเสบ ไขหวัดใหญ่ การติดเชื้อราในปากและคอ การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ	พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	พบบ่อย
	การรับรสผิดปกติ	พบบ่อย
ความผิดปกติของหัวใจ	Supraventricular tachyarrhythmia หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว	พบบ่อย
ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอกและอวัยวะในส่วนกลาง ของช่องอก	ไอ อาการปวดที่คอหอยหลังช่องปาก	พบบ่อย
	เสียงแหบ	พบบ่อย
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและ ลำไส้	ท้องผูก	พบบ่อย
	ปากแห้ง	พบบ่อย

ความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน กล้ามเนื้อและกระดูก	ปวดข้อ	พบบ่อย
	ปวดหลัง	
	กระดูกหัก	พบไม่บ่อย

ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ที่คัดเลือกมา

*ปอดบวม (โพรดิวส์ ค่าเดือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังรวมทั้งหมด 1,810 ราย (ค่าเฉลี่ยของ FEV₁ จากการคัดกรองภายหลังได้รับยาขยายหลอดลมเป็น 45% ของค่าที่คาดว่าจะจะเป็น ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เป็น 13%) 65% ที่เคยมีอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระดับปานกลาง/รุนแรงในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา (การศึกษา CTT116853) ที่เวลา 24 สัปดาห์มีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดปอดบวมในผู้ป่วยที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** (20 ราย, 2%) สูงกว่าในผู้ที่ได้รับ budesonide/formoterol (7 ราย, น้อยกว่า 1%) โรคปอดบวมที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเกิดขึ้น 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** และน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide/formoterol มีรายงานการเกิดปอดบวมที่ทำให้เสียชีวิต 1 รายในผู้ป่วยที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ จำนวน 430 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดปอดบวมในกลุ่มที่ใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** และ budesonide/formoterol เท่า ๆ กันที่ 2%

จากการศึกษาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังทั้งหมด 10,355 ราย ซึ่งมีประวัติการกำเริบระดับปานกลางหรือรุนแรง 1 ครั้งหรือมากกว่าภายในระยะเวลา 12 เดือนก่อน (ค่าเฉลี่ยของ FEV₁ จากการคัดกรองภายหลังได้รับยาขยายหลอดลมเป็น 46% ของค่าที่คาดว่าจะจะเป็น ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เป็น 15%) (การศึกษา CTT116855) อุบัติการณ์ของโรคปอดบวมคือ 8% สำหรับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** (จำนวน 4,151 ราย) 7% สำหรับ fluticasone furoate/vilanterol (จำนวน 4,134 ราย) และ 5% สำหรับ umeclidinium/vilanterol (จำนวน 2,070 ราย) ปอดบวมที่ทำให้เสียชีวิตเกิดขึ้น 12 รายจากผู้ป่วย 4,151 ราย (3.5 ต่อ 1,000 patients-years) ที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** 5 รายจากผู้ป่วย 4,134 ราย (1.7 ต่อ 1,000 patients-years) ที่ได้รับ fluticasone furoate/vilanterol และ 5 รายจากผู้ป่วย 2,070 ราย (2.9 ต่อ 1,000 patients-years) ที่ได้รับ umeclidinium/vilanterol

อุบัติการณ์ของการเกิดปอดบวมจากการใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** เทียบได้กับที่พบจากการใช้ fluticasone furoate/vilanterol 100/25 ไมโครกรัม จากการศึกษาทางคลินิกใน COPD

ข้อมูลหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

ระบบอวัยวะของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่ของการเกิด
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมถึงอาการแพ้รุนแรง, angioedema ลมพิษ และผื่นผิวหนัง	พบน้อย
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	พบน้อย
ความผิดปกติด้านจิตเวช	อาการวิตกกังวล	พบน้อย
ความผิดปกติของระบบประสาท	อาการสั่น (tremor)	พบน้อย
ความผิดปกติของตา	การมองเห็นพร่ามัว ต้อหิน ปวดตา ความดันในลูกตาเพิ่มสูงขึ้น	พบไม่บ่อย พบน้อย
ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ	ใจสั่น	พบน้อย
ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	กล้ามเนื้อหดเกร็ง	พบน้อย
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	การคั่งของปัสสาวะ ปัสสาวะลำบาก	พบน้อย

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการได้รับยา **เทรเลจี เอลลิปต้า** เกินขนาด

อาการและอาการแสดง

การได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** เกินขนาดอาจทำให้เกิดอาการ อาการแสดง หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของแต่ละส่วนประกอบในยา (โปรดดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

การรักษา

ยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับ **เทรเลจี เอลลิปต้า** เกินขนาด หากเกิดการได้รับยาเกินขนาดขึ้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองพร้อมด้วยการเฝ้าระวังอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น

ควรพิจารณาใช้ยา cardioselective beta-blockade เฉพาะกรณีที่เกิดผลทางคลินิกอย่างรุนแรงจากการได้รับ vilanterol เกินขนาดและไม่ตอบสนองต่อวิธีการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น

ควรใช้ยากลุ่ม cardioselective beta-blocking ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเกิดหลอดลมหดเกร็ง

การดูแลเพิ่มเติมอื่น ๆ ควรเป็นไปตามการบ่งชี้ทางคลินิก หรือตามคำแนะนำโดยหน่วยงานด้านพิษวิทยาของประเทศที่มี

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

รหัส ATC

กลุ่มทางเภสัชบำบัด: ยาสำหรับโรคทางเดินหายใจอุดกั้น, ยากลุ่ม adrenergic รวมกับยากลุ่ม anticholinergic และผสมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์

รหัส ATC: R03AL08

กลไกการออกฤทธิ์

fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol เป็นยา 3 กลุ่ม คือ คอร์ติโคสเตอรอยด์สังเคราะห์ ยา muscarinic receptor antagonist ที่ออกฤทธิ์ยาว (หรือ LAMA หรือ anticholinergic) และยา selective-beta₂-receptor agonist ที่ออกฤทธิ์ยาว (LABA) ตามลำดับ

Fluticasone furoate

fluticasone furoate เป็นคอร์ติโคสเตอรอยด์สังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบอย่างแรง ยังไม่ทราบถึงกลไกที่แน่ชัดที่ fluticasone furoate มีผลต่ออาการของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์แสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์กว้างขวางต่อเซลล์หลายชนิด (เช่น eosinophils, macrophages, lymphocytes) และสารสื่อกลาง (mediator) (เช่น cytokines และ chemokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ)

Umeclidinium

umeclidinium เป็นยา pan-muscarinic receptor antagonist ที่ออกฤทธิ์ยาว (หรือ anticholinergic)

umeclidinium ออกฤทธิ์ขยายหลอดลมโดยยับยั้งการจับกันของ acetylcholine กับ muscarinic acetylcholine receptor บนกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจอย่าง competitive ยาแสดงให้เห็นถึง slow reversibility ที่ M3 muscarinic receptor ของมนุษย์ในการศึกษาแบบ *in vitro* และแสดงให้เห็นการออกฤทธิ์ได้ยาวในการศึกษาแบบ *in vivo* เมื่อให้ยาโดยตรงที่ปอดใน preclinical model

Vilanterol

vilanterol เป็นยา LABA ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง ผลทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม beta₂-adrenoceptor agonist รวมทั้ง vilanterol อย่างน้อยบางส่วนเป็นผลมาจากการกระตุ้น intracellular adenylylate cyclase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการเปลี่ยน adenosine triphosphate (ATP) ไปเป็น cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP) การเพิ่มขึ้นของระดับ cyclic AMP ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมคลายตัวและยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อกลางที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินแบบเฉียบพลันจากเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก mast cells

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

ยังไม่มีผลการประเมินผลของ **เทรลจี เอลลิปต้า** ต่อ QT interval ในการศึกษา Thorough QT (TQT) การศึกษา TQT สำหรับ fluticasone furoate/vilanterol และ umeclidinium/vilanterol ไม่ได้แสดงผลกระทบทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ QT interval ในขนาดยาทางคลินิกของ fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol (โปรดดูด้านล่าง)

มีการประเมินผลของ umeclidinium/vilanterol ต่อ QT interval ในการศึกษาโดยให้ umeclidinium/vilanterol 125/25 ไมโครกรัม หรือ 500/100 ไมโครกรัม วันละครั้งร่วมกับการให้ยาหลอกและ moxifloxacin เป็นระยะเวลา 10 วัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี 103 ราย ค่าเฉลี่ยสูงสุดของความแตกต่างใน QT interval prolongation (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 ไม่พบผลทางคลินิกที่สำคัญจากการมี QT interval ยาวนานขึ้น (ปรับค่าโดยใช้ Fridericia method) เมื่อให้ umeclidinium/vilanterol ขนาด 125/25 ไมโครกรัม นอกจากนี้ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกของ umeclidinium/vilanterol ต่อจังหวะการเต้นของหัวใจจากการตรวจวัดด้วย Holter ตลอด 24 ชม. ในผู้ป่วย 281 ราย ที่ได้รับ umeclidinium/vilanterol 125/25 ไมโครกรัม วันละครั้งเป็นระยะเวลา 12 เดือน

มีการประเมินผลของ fluticasone furoate/vilanterol ต่อ QT interval ในการศึกษาแบบ double-blind, multiple-dose, placebo- และ positive-controlled crossover ในอาสาสมัครสุขภาพดี 85 ราย ค่าเฉลี่ยสูงสุดของความแตกต่าง (95% สูงกว่าค่าความเชื่อมั่น) ของ QTcF จากยาหลอกหลังจากปรับค่า baseline แล้วเท่ากับ 4.9 (7.5) มิลลิวินาที และ 9.6 (12.2) มิลลิวินาที โดยพบที่ 30 นาที หลังจากให้ fluticasone furoate/vilanterol 200/25 ไมโครกรัม และ fluticasone furoate/vilanterol 800/100 ไมโครกรัม ตามลำดับ พบการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจที่สัมพันธ์กับขนาดยา ค่าเฉลี่ยสูงสุดของความแตกต่าง (95% สูงกว่าค่าความเชื่อมั่น) ของอัตราการเต้นของหัวใจ จากยาหลอกหลังจากปรับค่า baseline แล้วเท่ากับ 7.8 (9.4) ครั้ง/นาที และ 17.1 (18.7) ครั้ง/นาที โดยพบที่ 10 นาที หลังจากให้ fluticasone furoate/vilanterol 200/25 ไมโครกรัม และ fluticasone furoate/vilanterol 800/100 ไมโครกรัม ตามลำดับ

ไม่พบผลกระทบทางคลินิกต่อ QT interval จากการทบทวนการอ่านคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 911 ราย ที่ได้รับ **เทรลจี เอลลิปต้า** เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ หรือในกลุ่มผู้ป่วย 210 รายที่ได้รับยาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol ร่วมกันโดยการพ่นสูดจากเครื่องพ่นยาเดียวกันในอาสาสมัครสุขภาพดี เกณฑ์จลนศาสตร์ของส่วนประกอบแต่ละตัวคล้ายคลึงกับที่พบเมื่อตัวยาออกฤทธิ์แต่ละตัวถูกให้ในรูปของยาสูตรผสม fluticasone furoate/vilanterol ยาสูตรผสม umeclidinium/vilanterol หรือยาเดี่ยวที่มีตัวยาสำคัญอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว

มีการวิเคราะห์เกณฑ์จลนศาสตร์ของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol โดยใช้ชุดข้อมูลเกณฑ์จลนศาสตร์รวมจาก 3 การศึกษาใน phase III ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 821 ราย รับประทานยาในเลือด (ค่า steady-state C_{max} และ AUC) ของ fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol หลังจากพ่นยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย 3 ตัวยาสำคัญ fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol ร่วมกัน อยู่ในช่วงที่พบจากการพ่นยาสูตรผสม fluticasone furoate/vilanterol ร่วมกับการพ่นยาเดี่ยว umeclidinium หรือการพ่นยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย 2 ตัวยาสำคัญ (fluticasone furoate/vilanterol และการพ่นยาเดี่ยวที่มีตัวยาสำคัญตัวใดตัวหนึ่งเพียงอย่างเดียว (fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol))

การดูดซึม

fluticasone furoate

หลังจากการให้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** โดยการพ่นสูดในอาสาสมัครสุขภาพดี ยา fluticasone furoate มีระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (C_{max}) ที่ 15 นาที ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ fluticasone furoate เมื่อพ่นยา fluticasone furoate/vilanterol โดยเฉลี่ยเท่ากับ 15.2% เนื่องจากการดูดซึมหลักเกิดจากการพ่นสูดยาที่นำส่งไปยังปอด และมีบางส่วนเกิดจากการดูดซึมจากปาก หลังจากให้ fluticasone furoate/vilanterol ชนิดพ่นสูดอย่างต่อเนื่อง ยาจะถึงระดับคงที่ภายใน 6 วัน โดยมีการสะสมยา 1.6 เท่า

umeclidinium

หลังจากการให้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** โดยการพ่นสูดในอาสาสมัครสุขภาพดี ยา umeclidinium มีระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (C_{max}) ที่ 5 นาที ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ umeclidinium เมื่อพ่นยา โดยเฉลี่ยเท่ากับ 13% ซึ่งส่วนน้อยมาจากการดูดซึมทางปาก หลังจากให้ umeclidinium ชนิดพ่นสูดอย่างต่อเนื่อง ยาจะถึงระดับคงที่ภายใน 7-10 วัน โดยมีการสะสมยา 1.5-2 เท่า

vilanterol

หลังจากการให้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** โดยการพ่นสูดในอาสาสมัครสุขภาพดี ยา vilanterol มีระดับความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ที่ 7 นาที ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ vilanterol เมื่อพ่นยาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 27% ซึ่งส่วนน้อยมาจากการดูดซึมทางปาก หลังจากให้ vilanterol ชนิดพ่นสูดอย่างต่อเนื่อง ยาจะถึงระดับคงที่ภายใน 6 วัน โดยมีการสะสมยาถึง 1.5 เท่า

การกระจายยา

fluticasone furoate

หลังจากให้ยา fluticasone furoate ทางหลอดเลือดดำแก่อาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 661 ลิตร ใน *in vitro* การจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์มีค่ามากกว่า 99.6%

umeclidinium

หลังจากให้ยา umeclidinium ทางหลอดเลือดดำแก่อาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 86 ลิตร ใน *in vitro* การจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์มีค่าเฉลี่ยเป็น 89%

vilanterol

หลังจากให้ยา vilanterol ทางหลอดเลือดดำแก่อาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยาที่ steady state เท่ากับ 165 ลิตร ใน *in vitro* การจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์มีค่าเฉลี่ยเป็น 94%

เมตาบอลิซึม

Fluticasone furoate

การศึกษาแบบ *in vitro* แสดงว่า fluticasone furoate ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 เป็นหลัก และเป็น substrate สำหรับ P-glycoprotein (Pgp) transporter

fluticasone furoate ถูกเมตาบอลิซึมผ่านการ hydrolysis ของหมู่ S-fluoromethyl carbothioate ได้ผลลัพธ์เป็นสารเมตาบอลิซึมหลายชนิดที่มีฤทธิ์ของคอร์ติโคสเตอรอยด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สารเมตาบอลิซึมเหล่านี้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ต่ำ

Umeclidinium

การศึกษาแบบ *in vitro* แสดงว่า umeclidinium ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP2D6 เป็นหลักและเป็น substrate สำหรับ P-glycoprotein (Pgp) transporter เส้นทางการหลักของการเมตาบอลิซึมของ umeclidinium คือ oxidative (hydroxylation, O-dealkylation) ตามด้วย conjugation (glucuronidation เป็นต้น) ได้ผลลัพธ์เป็นสารเมตาบอลิซึมหลายชนิดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาลดลงหรือเป็นสารที่ยังไม่มีการศึกษาถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา สารเมตาบอลิซึมเหล่านี้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ต่ำ

Vilanterol

การศึกษาแบบ *in vitro* แสดงว่า vilanterol ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 เป็นหลักและเป็น substrate สำหรับ P-gp transporter เส้นทางการหลักของการเมตาบอลิซึม คือ O-dealkylation ได้เป็นสารเมตาบอลิซึมหลายชนิดที่มีฤทธิ์ β_1 - และ β_2 -agonist ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ลักษณะของเมตาบอลิซึมในพลาสมาหลังจากให้

vilanterol โดยการรับประทานในการศึกษาติดฉลากรังสีในมนุษย์สอดคล้องกับการมี first-pass metabolism สูง สารเมตาบอไลต์เหล่านี้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี

อันตรกิริยาระหว่างยา

มีการศึกษาการให้ยาซ้ำในอาสาสมัครสุขภาพดีเมื่อได้รับยาสูตรผสม fluticasone furoate/vilanterol (200/25 ไมโครกรัม) และ ketoconazole (400 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นตัวยามีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ Pgp อย่างแรง) การให้ยาร่วมกันเพิ่มค่าเฉลี่ยของ $AUC_{(0-24)}$ และ C_{max} ของ fluticasone furoate 36% และ 33% ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นของการ fluticasone furoate ในร่างกายมีความสัมพันธ์กับการลดลง 27% ของค่าเฉลี่ยคอร์ติซอลในซีรัมภายใน 24 ชั่วโมง การให้ยาร่วมกันเพิ่มค่าเฉลี่ย $AUC_{(0-t)}$ และ C_{max} ของ vilanterol 65% และ 22% ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นของปริมาณ vilanterol ในร่างกายไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของผลต่อระบบร่างกายที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ beta-agonist ต่ออัตราการเต้นของหัวใจ หรือโปแตสเซียมในเลือด

ทั้ง fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol เป็น substrate ของ P-gp จากการศึกษานันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ยาซ้ำในอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งได้รับ umeclidinium/vilanterol หรือ umeclidinium ร่วมกับ verapamil (240 มก.) ซึ่งเป็นยามีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp และยามีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้ง CYP3A4 ไม่พบผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ vilanterol หรือ umeclidinium

มีการประเมินผลของ CYP2D6 poor metaboliser genotype ต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่ steady-state ของ umeclidinium ในอาสาสมัครสุขภาพดี (ซึ่งมีทั้ง CYP2D6 normal metaboliser และ CYP2D6 poor metaboliser) ไม่พบความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิกของปริมาณ umeclidinium ในร่างกาย (500 ไมโครกรัมซึ่งสูงกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษา 8 เท่า) ระหว่างอาสาสมัครที่เป็น CYP2D6 normal metaboliser และ CYP2D6 poor metaboliser ซึ่งได้พ่นยาซ้ำทุกวัน

การกำจัดยา

fluticasone furoate

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในพลาสมาของ fluticasone furoate ที่พบหลังพ่นยา fluticasone furoate/vilanterol โดยเฉลี่ยเท่ากับ 24 ชั่วโมง หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 15.1 ชั่วโมง การขจัดยาจากพลาสมาหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 65.4 ลิตร/ชั่วโมง มีการขับยาออกทางปัสสาวะประมาณ 2% ของขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ หลังให้ยาโดยการรับประทาน fluticasone furoate ถูกกำจัดออกในมนุษย์โดยกระบวนการเมตาบอลิซึมเป็นส่วนใหญ่ เมตาบอไลต์เกือบทั้งหมดถูกขับออกทางอุจจาระ น้อยกว่า 1% ของ recovered radioactive dose ถูกขับออกมาในปัสสาวะ

Umeclidinium

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมาหลังการให้ยาโดยการพ่นสูดนาน 10 วัน เท่ากับ 19 ชม. โดยเฉลี่ย โดยมียา 3-4% ขับออกมาในปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ steady-state การกำจัดยาจากพลาสมา หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 151 ลิตร/ชม. หลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำประมาณ 58% ของขนาดยาคิดผลทางรังสีที่ให้ถูกขับออกมาในอุจจาระ และประมาณ 22% ของขนาดยาคิดผลทางรังสีที่ให้ถูกขับ ออกทางปัสสาวะ การกำจัดสารที่สัมพันธ์กับยาออกมาในอุจจาระหลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำบ่งชี้ถึง การกำจัดยาโดย secretion เข้าไปในน้ำดี หลังจากการให้ยาโดยการรับประทาน 92% ของขนาดยาคิดผลทางรังสี ที่ให้ถูกขับถ่ายออกมาในอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ พบว่าน้อยกว่า 1% ของขนาดยาที่ให้โดยการรับประทาน (1% ของ recovered radioactivity) ถูกขับออกมาในปัสสาวะแสดงว่ายานี้ถูกดูดซึมโดยการรับประทานเพียงเล็กน้อย

Vilanterol

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจากพลาสมาของ vilanterol หลังจากการให้ยาโดยการพ่นสูดนาน 10 วัน เท่ากับ 11 ชม. โดยเฉลี่ย การกำจัดยาออกจากพลาสมาของ vilanterol หลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 108 ลิตร/ชม. หลังจากการให้ยา vilanterol ที่คิดผลทางรังสีโดยการรับประทาน 70% ของยาคิดผลทางรังสีถูกขับออกทางปัสสาวะ และ 30% ของยาคิดผลทางรังสีถูกขับออกมาในอุจจาระ มีการกำจัดยา vilanterol โดยกระบวนการเมตาบอลิซึมเป็น ส่วนใหญ่ ตามด้วยการขับถ่ายสารเมตาบอลิท์ออกมาในปัสสาวะและอุจจาระ

กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร (จำนวน 821 ราย) มีการประเมินผลกระทบของความ แตกต่างของกลุ่มประชากร (เชื้อชาติ/เผ่าพันธุ์ อายุ เพศ น้ำหนัก) ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol การทำงานของไตและตับบกพร่องได้รับการประเมินในหลาย ๆ การศึกษา

เชื้อชาติ

ในผู้ป่วยชาวเอเชียตะวันออกที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (ชาวญี่ปุ่นและเอเชียตะวันออก) (จำนวน 113 ราย) ซึ่งได้รับ fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol fluticasone ค่า AUC₀₋₂₄ ของ fluticasone furoate สูงกว่า อาสาสมัครชาวผิวขาวเฉลี่ย 30% อย่างไรก็ตามปริมาณยาในร่างกายที่สูงกว่าคาดว่าจะไม่มีผลสำคัญทางคลินิก ที่เกี่ยวข้องกับการขับ cortisol ในซีรัมหรือทางปัสสาวะภายในเวลา 24 ชั่วโมง ไม่มีผลของเชื้อชาติต่อเภสัช จลนศาสตร์ของ umeclidinium หรือ vilanterol ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ไม่มีความแตกต่างที่สำคัญทางคลินิกของเชื้อชาติต่อการปรับขนาดยา fluticasone furoate, umeclidinium หรือ vilanterol

ผู้สูงอายุ

ไม่มีผลที่สำคัญทางคลินิกระหว่างอายุและการปรับขนาดยา

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีข้อมูลการ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ในผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ทำใน fluticasone furoate/vilanterol และ umeclidinium/vilanterol

การศึกษาทางเภสัชวิทยาคลินิกของ fluticasone furoate/vilanterol แสดงให้เห็นว่าการทำงานของไตบกพร่อง อย่างรุนแรง (ค่า creatinine clearance <30 มล./นาที) ไม่ส่งผลให้ปริมาณ fluticasone furoate หรือ vilanterol ในร่างกายสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หรือเกิดผลทาง systemic ของคอร์ติโคสเตอรอยด์ หรือ beta₂-agonist มากขึ้นเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงที่ได้รับ umeclidinium/vilanterol ไม่พบหลักฐานว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ umeclidinium หรือ vilanterol ในร่างกาย (C_{max} และ AUC) การศึกษาการจับกับโปรตีนแบบ *in vitro* ระหว่างผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงและอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบหลักฐานว่ามีการเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีน

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีข้อมูลการ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ในผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ทำใน fluticasone furoate/vilanterol และ umeclidinium/vilanterol

หลังจากการให้ยา fluticasone furoate/vilanterol ติดต่อกันนาน 7 วัน มีการเพิ่มขึ้นของ systemic exposure ของยา fluticasone furoate (จนถึง 3 เท่า จากการวัดค่า AUC₍₀₋₂₄₎) ในร่างกายผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง (Child-Pugh A, B หรือ C) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี การเพิ่มขึ้นของปริมาณยา fluticasone furoate (fluticasone furoate/vilanterol 200/25 ไมโครกรัม) ในร่างกายผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) สัมพันธ์กับการลดลงของ serum cortisol 34% โดยเฉลี่ยเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C) ที่ได้รับยาในขนาดต่ำคือ 100/12.5 ไมโครกรัม ไม่พบการลดลงของ serum cortisol (10% ที่เพิ่มขึ้นใน serum cortisol)

หลังจากการให้ยา fluticasone furoate/vilanterol ติดต่อกันนาน 7 วัน ไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณยา vilanterol (C_{max} และ AUC) ในร่างกายผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (Child-Pugh A, B หรือ C)

ไม่พบผลทางคลินิกที่สำคัญของยาสูตรผสม fluticasone furoate/vilanterol ต่อผลทาง systemic จาก beta-adrenergic (อัตราการเต้นของหัวใจหรือโปแตสเซียมในซีรัม) ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย

หรือปานกลาง (vilanterol 25 ไมโครกรัม) หรือในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (vilanterol 12.5 ไมโครกรัม) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลาง ไม่พบหลักฐานว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ umeclidinium หรือ vilanterol ในร่างกาย (C_{max} และ AUC) ไม่มีหลักฐานทาง *in vitro* ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนของ umeclidinium หรือการจับกับโปรตีนของ vilanterol ลดลงในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลาง และอาสาสมัครสุขภาพดี

ยังไม่มีผลการประเมินการใช้ umeclidinium/vilanterol ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง

ลักษณะอื่นๆ ของผู้ป่วย

ไม่พบว่าความแตกต่างที่สัมพันธ์ทางคลินิกที่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาตามผลของเพศ น้ำหนัก หรือดัชนีมวลกาย

ผู้ที่มี CYP2D6 poor metabolise ไม่พบว่ารูปแบบต่างๆ ทางพันธุกรรมของ CYP2D6 มีผลต่อปริมาณ umeclidinium อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาที่ 1

มีการประเมินประสิทธิผลของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 ไมโครกรัม) เมื่อให้การรักษาละครั้งในผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยทางคลินิกของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ในหนึ่งการศึกษาแบบ active-controlled นาน 24 สัปดาห์ และขยายระยะเวลาการศึกษาต่อไปจนถึง 52 สัปดาห์ในการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มย่อย (การศึกษา CTT116853, FULFIL)

ผู้ป่วยทุกรายต้องมีประวัติการสูบบุหรี่อย่างน้อย 10 ซองต่อปี; อัตราส่วนของ FEV₁/FVC หลังการให้ยาช่วงลุตามอด <0.70; การวินิจฉัยทางคลินิกของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) และ FEV₁ หลังการให้ยาขยายหลอดลม <50% ของการประมาณการจากค่าปกติ หรือ FEV₁ หลังการให้ยาขยายหลอดลม <80% ของการประมาณการจากค่าปกติ และมีประวัติของการกำเริบระดับปานกลางตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป หรือมีการกำเริบอย่างรุนแรง (ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล) 1 ครั้ง ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา ในขณะที่มีการตรวจคัดกรองค่าเฉลี่ยของ FEV₁ หลังการให้ยาขยายหลอดลมเป็น 45.5% ของที่ประมาณการไว้ และค่าเฉลี่ยสามารถกลับมาอยู่ที่ 8.17% ประมาณ 55% ของผู้ป่วยมีประวัติการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระดับปานกลางตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป หรือการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอย่างปานกลางตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป ในช่วง 12 เดือนก่อนมีการตรวจคัดกรอง

เมื่อให้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** 100/62.5/25 ไมโครกรัม วันละครั้ง แสดงให้เห็นถึงการทำงานของปอดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตามคำจำกัดความโดยการเปลี่ยนแปลงของ Trough FEV₁ ในสัปดาห์ที่ 24; co-primary endpoint) เมื่อเทียบกับเมื่อให้ budesonide/formoterol (BUD/FOR) 400/12 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง (โปรดดูตารางที่ 2) มีหลักฐานที่แสดงผลของการขยายหลอดลมเมื่อใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** ตั้งแต่วันแรกของการรักษา และคงผลการรักษาได้ตลอดช่วงเวลาการรักษา 24 สัปดาห์

เทรเลจี เอลลิปต้า แสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ BUD/FOR ในสัปดาห์ที่ 24 สำหรับค่าสุขภาพที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต (HRQoL) ที่วัดจากคะแนนรวม (co-primary endpoint) จาก St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) การวิเคราะห์ SGRQ responder คะแนน COPD Assessment Test (CAT) และการวิเคราะห์ CAT responder และสำหรับอาการทางเดินหายใจที่วัดด้วยคะแนน Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS™: COPD) และคะแนนตลอดช่วงสัปดาห์ที่ 21-24 ที่วัดการหายใจโดยใช้คะแนน Transitional Dyspnoea Index (TDI) ในสัปดาห์ที่ 24 และการใช้ยาเพื่อช่วยชีวิตที่ถูกวัดโดยจำนวนเฉลี่ยของโอกาสต่อวันที่ต้องใช้ยาช่วยชีวิตตลอดช่วงสัปดาห์ที่ 1-24 (โปรดดูตารางที่ 2)

เทรเลจี เอลลิปต้า แสดงให้เห็นถึงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอัตราการกำเริบในระดับปานกลาง/รุนแรงต่อปี (เช่น จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหรือยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ หรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งถูกคาดการณ์จากข้อมูลจนถึงสัปดาห์ที่ 24) เมื่อเทียบกับ BUD/FOR การลดลงของความเสี่ยงในการกำเริบปานกลาง/รุนแรงเมื่อใช้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** เทียบกับ BUD/FOR (จากการวิเคราะห์เวลาที่เกิดการกำเริบครั้งแรก) (โปรดดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 จุดยุติของประสิทธิผลหลักที่สัปดาห์ที่ 24 (การศึกษา CTT116853)

	เทรเลจี เอลลิปต้า FF/UMEC/VI 100/62.5/25 mcg OD (N= 911)	BUD/FOR 400/12 ไมโครกรัม BID (N=899)	ข้อมูลการเปรียบเทียบ BUD/FOR	
			ความแตกต่างของการรักษา (95% CI) p-value	อัตราการรักษา (95% CI) p-value
Trough FEV ₁ (L) ในสัปดาห์ที่ 24, ค่าเฉลี่ย LS ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 (0.148, 0.194)	-

(SE) a, e			p<0.001	
คะแนนรวม SGRQ ในสัปดาห์ที่ 24, ค่าเฉลี่ย LS ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE) a, f	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-2.2 (-3.5, -1.0) p<0.001	-
Responders จากคะแนนรวม SGRQ ในสัปดาห์ที่ 24, % f, h	50%	41%	-	1.41 ^b (1.16, 1.70) p<0.001
อัตราการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระดับปานกลาง/รุนแรงที่ต้องได้รับการรักษา ต่อปี (จากข้อมูลจนถึงสัปดาห์ที่ 24)	0.22	0.34	-	0.65 ^c (0.49, 0.86) p=0.002
อุบัติการณ์ของการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระดับปานกลาง/รุนแรงจนถึงสัปดาห์ที่ 24, %	10%	14%	-	0.67 ^d (0.52, 0.88) p=0.004
คะแนนรวม E-RS: COPD ระหว่างสัปดาห์ที่ 21-24, ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE) g	-2.31 (0.157)	-0.96 (0.160)	-1.35 (-1.79, -0.91) p<0.001	-
Responders จากคะแนนรวม E-RS: COPD ระหว่างสัปดาห์ที่ 21-24, % g, h	47%	37%	-	1.59 ^b (1.30, 1.94) p<0.001
คะแนน TDI ในสัปดาห์ที่ 24, ค่าเฉลี่ย LS (SE) f	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	0.57 (0.30, 0.84) p<0.001	-
Responders จากคะแนน TDI ในสัปดาห์ที่ 24, % f, h	61%	51%	-	1.61 ^b (1.33, 1.95) p<0.001
ร้อยละของกิจกรรมรายวันของวันที่มีคะแนนเป็น 2 (สามารถทำกิจกรรมได้มากกว่าปกติ) ตลอดสัปดาห์ที่ 1-24,	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.1 (-0.9, 1.1) p=0.817	-

ค่าเฉลี่ย LS ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE)				
จำนวนเฉลี่ยของโอกาสต่อวันที่ต้องใช้ยาช่วยชีวิตตลอดสัปดาห์ที่ 1-24, ค่าเฉลี่ย LS ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE)	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.2 (-0.3, -0.1) p<0.001	-
คะแนน CAT ในสัปดาห์ที่ 24, ค่าเฉลี่ย LS ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (SE) ^f	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)	-0.9 (-1.4, -0.4) p<0.001	-
Responders จากคะแนน CAT ในสัปดาห์ที่ 24, % ^h	53%	45%	-	1.44 ^b (1.19, 1.75) p<0.001

BID=วันละ 2 ครั้ง; BUD=budesonide; FOR=formoterol; CI=confidence interval; FEV₁=forced expiratory volume in 1 second; L=ลิตร; LS=least squared; mcg=มิลลิกรัม; n=จำนวนกลุ่มคนที่ได้รับการรักษา; OD=วันละครั้ง; SE=standard error; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; CAT=COPD Assessment Test; E-RS=Evaluating Respiratory Symptoms; TDI=Transitional Dyspnoea Index.

^a Co-primary endpoint

^b Odds ratio, ^c Rate ratio. ^d Hazard ratio จากการวิเคราะห์เวลาที่เกิดการกำเริบครั้งแรก

^e ความแตกต่างของการรักษาที่มีนัยสำคัญทางสถิติของ FF/UMEC/VI เทียบกับ BUD/FOR ซึ่งพบในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 12

^f ความแตกต่างของการรักษาที่มีนัยสำคัญทางสถิติของ FF/UMEC/VI เทียบกับ BUD/FOR ซึ่งพบในสัปดาห์ที่ 4

^g ความแตกต่างของการรักษาที่มีนัยสำคัญทางสถิติของ FF/UMEC/VI เทียบกับ BUD/FOR ซึ่งพบในทุก 4 สัปดาห์ระหว่างช่วงเวลาการศึกษา

^h การตอบสนอง หมายถึง $a \geq$ SGRQ ที่ลดลง 4 หน่วย จากค่าเริ่มต้น, $a \geq$ คะแนนรวมของ E-RS และ CAT ที่ลดลง 2 หน่วย จากค่าเริ่มต้น และ $a \geq$ คะแนน TDI 1 หน่วย

การทำงานของปอด, HRQoL อาการและการกำเริบที่เกิดขึ้นในช่วงเวลา 52 สัปดาห์ของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มย่อย (จำนวน = 430 ราย) สอดคล้องกับผลจากการรักษาในช่วงระยะเวลา 24 สัปดาห์

การศึกษาที่ 2

มีการประเมินประสิทธิผลระยะยาวของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 ไมโครกรัม) เมื่อให้การรักษาวินิจฉัยในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังซึ่งมีประวัติของการกำเริบของโรคในระดับปานกลางหรือ

รุนแรงภายใน 12 เดือนก่อนในช่วงการรักษา 52 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ active-controlled เมื่อเทียบกับ ยาสูตรผสมแบบ fixed-dose ของ fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI 100/25 ไมโครกรัม) และ umecclidinium/vilanterol (UMEC/VI 62.5/25 ไมโครกรัม) (จากการสุ่ม 2:2:1) (การศึกษา CTT116855, IMPACT)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปด้า** แสดงให้เห็นถึงการลดลงในอัตราการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระดับปานกลาง/รุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาต่อปี (จุดยุติปฐมภูมิ) เมื่อเทียบกับ FF/VI และเทียบกับ UMEC/VI. โปรดดูตารางที่ 3 สำหรับผลของจุดยุติปฐมภูมิของประสิทธิผล

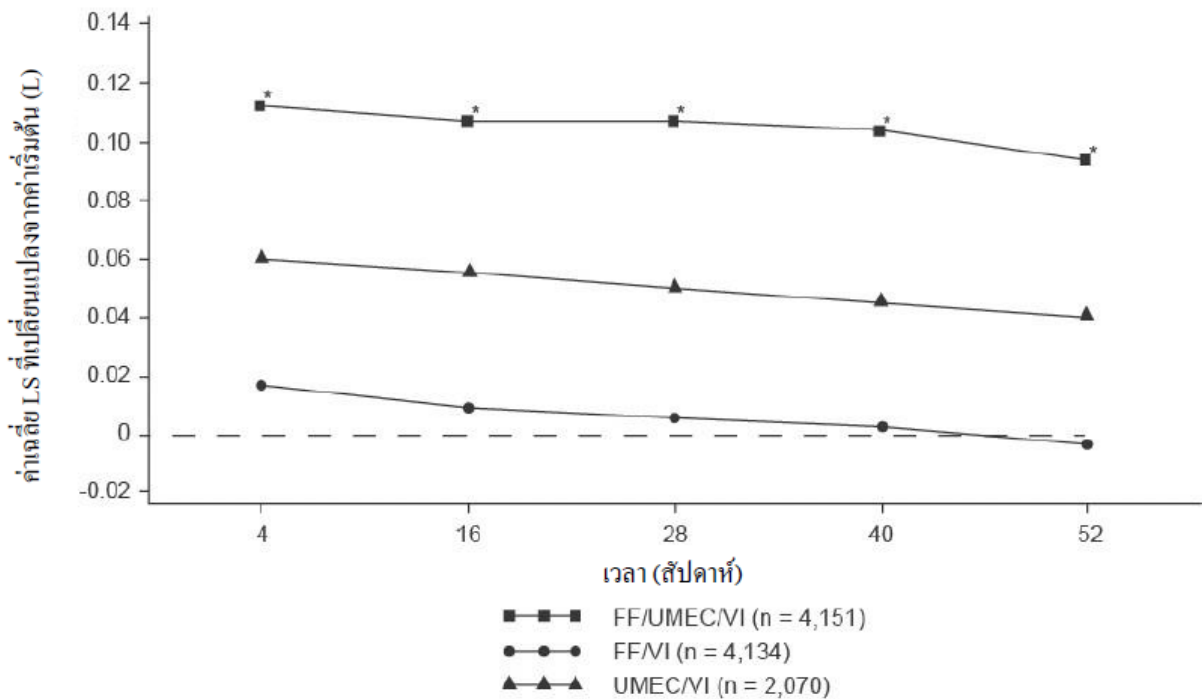
ตารางที่ 3 จุดยุติของประสิทธิผลหลัก (การศึกษา CTT116855)

	เทรเลจี เอลลิปด้า FF/UMEC/VI (n = 4,151)	FF/VI (n = 4,134)	UMEC/VI (n = 2,070)	เทรเลจี เอลลิปด้า FF/UMEC/VI เทียบกับ FF/VI	เทรเลจี เอลลิปด้า FF/UMEC/VI เทียบกับ UMEC/VI
อัตราการกำเริบในระดับปานกลาง/รุนแรง^a					
การกำเริบต่อปี	0.91	1.07	1.21		
การลดลงในอัตรา การกำเริบ (%)				15%	25%
95% CI				10, 20	19, 30
p-value				p<0.001	p<0.001
เวลาที่เกิดการกำเริบครั้งแรก					
ผู้ป่วยที่พบการกำเริบ (%)	47%	49%	50%		
การลดลงในความ เสี่ยง (%)				14.8%	16.0%
95% CI				9.3, 19.9	9.4, 22.1
p-value				p<0.001	p<0.001
อัตราการกำเริบอย่างรุนแรง					
การกำเริบต่อปี	0.13	0.15	0.19		

การลดลงในความ เสี่ยง (%)				13%	34%
95% CI				-1, 24	22, 44
p-value				p=0.064	p<0.001
Trough FEV₁ (L) ในสัปดาห์ที่ 52					
ค่าเฉลี่ย LS ที่ เปลี่ยนแปลงจากค่า เริ่มต้น (SE)	0.094 (0.004)	-0.003 (0.004)	0.040 (0.006)		
ความแตกต่างของ การรักษา				0.097	0.054
95% CI				0.085, 0.109	0.039, 0.069
p-value				p<0.001	p<0.001
คะแนนรวม SGRQ Total Score ในสัปดาห์ที่ 52					
ค่าเฉลี่ย LS ที่ เปลี่ยนแปลงจากค่า เริ่มต้น (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)		
ความแตกต่างของ การรักษา				-1.8	-1.8
95% CI				-2.4, -1.1	-2.6, -1.0
p-value				p<0.001	p<0.001
Responders จากคะแนนรวม SGRQ ในสัปดาห์ที่ 52					
Responder ^b (%)	42%	34%	34%		
Odds Ratio				1.41	1.41
95% CI				1.29, 1.55	1.26, 1.57
p-value				p<0.001	p<0.001
CI=confidence interval; FEV ₁ =forced expiratory volume ใน 1 วินาที; L=ลิตร; LS=least squared; n=จำนวน กลุ่มคนที่ได้รับการรักษา; SE=standard error; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire.					
^a จุดยุติปฐมภูมิ					
^b หมายถึงคะแนนรวม SGRQ ที่ต่ำกว่าค่าเริ่มต้น 4 หน่วย หรือต่ำกว่า					

ผลการทำงานของปอด (เปลี่ยนแปลงจากค่า trough FEV₁ เริ่มต้น) จากการใช้ **เทรเลจี เอลลิปด้า** เมื่อเทียบกับการใช้ FF/VI และ UMEC/VI สำหรับ trough FEV₁ ตลอดการศึกษาในช่วงเวลา 52 สัปดาห์ (โปรดดูภาพที่ 1)

ภาพที่ 1 ค่าเฉลี่ย Least Squares (LS) ที่เปลี่ยนแปลงจากค่า Trough FEV₁ (L) เริ่มต้น



*p<0.001 เทียบกับ F/VI และ p<0.001 เทียบกับ UMEC/VI

การลดลงของจำนวนเฉลี่ยของโอกาสต่อวันที่ต้องใช้เวลา beta₂-agonist ในการช่วยชีวิต และร้อยละที่ไม่ต้องใช้ยาช่วยชีวิตในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับ **เทรเลจี เอลลิปด้า** เมื่อเทียบกับ FF/VI หรือ UMEC/VI ในสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52 (โปรดดูตารางที่ 4) และพบความแตกต่างเหล่านี้ตลอดการศึกษาในช่วงเวลา 52 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปด้า** มีการลดลงของการตื่นในเวลากลางคืนเนื่องจากอาการของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากกว่าเมื่อเทียบกับการได้รับ FF/VI หรือ UMEC/VI ในสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52 (โปรดดูตารางที่ 4) และพบความเปลี่ยนแปลงตลอดการศึกษาในช่วงเวลา 52 สัปดาห์ สำหรับ UMEC/VI และ FF/VI

ตารางที่ 4 จุดยุติอื่น ๆ (การศึกษา CTT116855)

	เทรเลจี เอลลิปด้า			เทรเลจี เอลลิปด้า	เทรเลจี เอลลิปด้า
--	--------------------------	--	--	--------------------------	--------------------------

	FF/UMEC/VI (n = 4,151)	FF/VI (n = 4,134)	UMEC/VI (n = 2,070)	<i>เอลลิปต้า</i> FF/UMEC/VI เทียบกับ FF/VI	FF/UMEC/VI เทียบกับ UMEC/VI
จำนวนเฉลี่ยของโอกาสต่อวันที่ต้องใช้ยาช่วยชีวิตในสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52					
ค่าเฉลี่ย LS ที่ เปลี่ยนแปลงจากค่า เริ่มต้น (SE)	0.16 (0.031)	0.44 (0.032)	0.46 (0.045)		
ความแตกต่างของ การรักษา 95% CI p-value				-0.28 -0.37, -0.19 p<0.001	-0.30 -0.41, -0.19 p<0.001
ร้อยละที่ไม่ต้องใช้ยาช่วยชีวิตในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงในสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52					
ค่าเฉลี่ย LS ที่ เปลี่ยนแปลงจากค่า เริ่มต้น (SE)	-1.9 (0.61)	-7.1 (0.62)	-6.3 (0.89)		
ความแตกต่างของ การรักษา 95% CI p-value				5.2 3.5, 6.9 p<0.001	4.4 2.3, 6.5 p<0.001
การสะดุ้งตื่นในเวลากลางคืนเนื่องจากอาการของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52					
ค่าเฉลี่ย LS ที่ เปลี่ยนแปลงจากค่า เริ่มต้น (SE)	-0.21 (0.012)	-0.16 (0.013)	-0.12 (0.018)		
ความแตกต่างของ การรักษา 95% CI p-value				-0.05 -0.08, -0.01 p=0.005	-0.10 -0.14, -0.05 p<0.001
CI=confidence interval; LS=least squared; n=จำนวนกลุ่มคนที่ได้รับการรักษา; SE=standard error					

การรักษาด้วย *เทรเลจี เอลลิปต้า* แสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นอย่างสำคัญทางคลินิกเท่ากับ -2 คะแนนจาก COPD

Assessment Test (CAT) ซึ่งเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นในสัปดาห์ที่ 52 การเปลี่ยนแปลงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ FF/VI (-0.5; 95% CI: -0.8, -0.2; $p < 0.001$) และเทียบกับ UMEC/VI (-0.4; 95% CI: -0.8, -0.1; $p = 0.021$) อัตราของ CAT responder (หมายถึง ลดลง 2 หน่วยจากค่าเริ่มต้น หรือต่ำกว่า) ในสัปดาห์ที่ 52 มีนัยสำคัญทางสถิติที่มากกว่าสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปต้า** (42%) เมื่อเทียบกับ FF/VI (37%; odds ratio 1.24; 95% CI: 1.14, 1.36; $p < 0.001$) และเทียบกับ UMEC/VI (36%; odds ratio 1.28; 95% CI: 1.15, 1.43; $p < 0.001$)

การหายใจลำบาก วัดโดยใช้คะแนน Transitional Dyspnoea Index (TDI) ในสัปดาห์ที่ 52 ถูกวัดในกลุ่มผู้ป่วย ย่อย (จำนวน 5,058 รายจาก 10 ประเทศ ได้แก่ เบลเยียม แคนาดา สาธารณรัฐเช็ก เดนมาร์ก เยอรมนี เนเธอร์แลนด์ โปแลนด์ สเปน สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา) การรักษาด้วย **เทรเลจี เอลลิปต้า** (จำนวน 2,029 ราย) แสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย LS และคะแนน TDI เท่ากับ 0.98 และ 0.71 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ FF/VI โดยมีความแตกต่างเท่ากับ 0.27 (95% CI: 0.04, 0.49; $p = 0.020$) ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง **เทรเลจี เอลลิปต้า** และ UMEC/VI (จำนวน 1,015 ราย) ค่าเฉลี่ย LS และคะแนน TDI เท่ากับ 0.98 และ 0.89 ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างเท่ากับ 0.09 (95% CI: -0.19, 0.37; $p = 0.522$) สัดส่วนของ responder จาก TDI (หมายถึง อย่างน้อย 1 หน่วย) ของ **เทรเลจี เอลลิปต้า** มีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่า (36%) เมื่อเทียบกับ FF/VI (29%; odds ratio 1.36; 95% CI: 1.19, 1.55; $p < 0.001$) และเทียบกับ UMEC/VI (30%; odds ratio 1.33; 95% CI: 1.13, 1.57; $p < 0.001$) ในสัปดาห์ที่ 52

การศึกษาอื่นๆ ที่สนับสนุนประสิทธิผลของยา

การศึกษา 200812 เป็นการศึกษาแบบ non-inferiority เป็นเวลา 24 สัปดาห์ (จำนวน 1,055 ราย) ซึ่งเปรียบเทียบการให้ **เทรเลจี เอลลิปต้า** (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 ไมโครกรัม) จากเครื่องพ่น เครื่องเดียว กับยาสูตรผสม fluticasone furoate/vilanterol (100/25 ไมโครกรัม) ร่วมกับ umecclidinium (62.5 ไมโครกรัม) จากเครื่องพ่นหลายเครื่อง วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่มีประวัติการกำเริบระดับปานกลางหรือรุนแรงภายใน 12 เดือนก่อน ในการศึกษานี้ FF/UMEC/VI ให้ผลไม่ด้อยกว่าเมื่อเทียบกับ FF/VI ร่วมกับ UMEC ในค่า trough FEV_1 ที่ดีขึ้นจากค่าเริ่มต้นในสัปดาห์ที่ 24 ค่า pre-specified non-inferiority margin เป็น 50 มล.

Umeclidinium กับ fluticasone furoate/vilanterol

ในสองการศึกษาแบบ placebo controlled เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (200109 and 200110) การให้ยา umecclidinium (62.5 ไมโครกรัม) เพิ่มจากยาสูตรผสม fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) (100/25 ไมโครกรัม) วันละครั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการวินิจฉัยทางคลินิกของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แสดงผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและอย่างสำคัญทางคลินิกในจุดยุติปฐมภูมิของ trough FEV_1

ในวันที่ 85 เมื่อเทียบกับยาหลอกที่ให้ร่วมกับ FF/VI (124 มล. [95% CI: 93, 154; p<0.001] ในการศึกษา 200109 และ 122 มล. [95% CI: 91, 152; p<0.001] ในการศึกษา 200110)

การศึกษาการใช้ fluticasone furoate/vilanterol เป็นเวลา 12 เดือน

สองการศึกษาแบบ randomised, double-blind, parallel-group เป็นเวลา 52 สัปดาห์ (HZC102970 และ HZC102871) เปรียบเทียบอัตราการกำเริบระดับปานกลาง/รุนแรงต่อปีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งมีการวินิจฉัยทางคลินิกของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่รักษาด้วย FF/VI หรือ vilanterol วันละครั้ง ผลของการวิเคราะห์โดยรวมของทั้งสองการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย FF/VI 100/25 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีการลดลง 27% ของอัตราการกำเริบต่อปีของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระดับปานกลาง/รุนแรง เทียบกับ vilanterol (95% CI: 16, 37; p<0.001) มีการลดลงในความถี่ของการกำเริบระดับปานกลาง/รุนแรง (จากการวิเคราะห์ time to first exacerbation) และอัตราการกำเริบที่จำเป็นต้องใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์ เมื่อใช้ FF/VI 100/25 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับ vilanterol

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ผลทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาที่พบจาก fluticasone furoate, umeclidinium หรือ vilanterol ในการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกคือผลที่เกี่ยวข้องกันในลักษณะของยาในกลุ่ม glucocorticoid, muscarinic receptor antagonists หรือ beta₂-adrenergic receptor agonist การให้ยาสูตรผสม fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol กับสุนัขไม่ได้ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษใหม่ที่มีนัยสำคัญ หรือการกำเริบใด ๆ ที่สำคัญของโรคซึ่งคาดว่าจะพบว่าจะเกี่ยวข้องกับ fluticasone furoate, umeclidinium หรือ vilanterol เพียงอย่างเดียว

การก่อกวน/การกลายพันธุ์

fluticasone furoate ไม่มีความเป็นพิษต่อยีนส์ในกลุ่มการศึกษามาตรฐานและไม่มีผลก่อกวน/การกลายพันธุ์ในการศึกษาการพันธุศาสตร์ตลอดช่วงชีวิตในหนู rat หรือ หนู mouse โดยปริมาณยาในร่างกายเป็น 1.4 หรือ 2.9 เท่าของปริมาณยาที่ในมนุษย์ที่ได้รับ fluticasone furoate 100 มิลลิกรัม ตามลำดับ

umeclidinium ไม่มีความเป็นพิษต่อยีนส์ในกลุ่มการศึกษามาตรฐานและไม่มีผลก่อกวน/การกลายพันธุ์ในการศึกษาการพันธุศาสตร์ตลอดช่วงชีวิตในหนู mouse หรือ หนู rat โดยปริมาณยาในร่างกาย ≥ 20 หรือ ≥ 17 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม ตามลำดับ

การศึกษาค่าความเป็นพิษต่อยีนส์บ่งชี้ว่า vilanterol ไม่แสดงถึงอันตรายด้านความเป็นพิษต่อยีนส์ในมนุษย์ ในการศึกษาการพันธุศาสตร์ตลอดช่วงชีวิต vilanterol ทำให้เกิดผลการเพิ่มจำนวนเซลล์ของระบบอวัยวะสืบพันธุ์ของหนู rat และหนู mouse เพศเมียและต่อม pituitary ของหนู rat ซึ่งสอดคล้องกับที่พบในยาในกลุ่ม beta₂-agonist

อื่น ๆ ไม่พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกในหนู (rat และ mouse) ที่มีปริมาณยาในร่างกายตามค่า AUC เป็น 0.9 หรือ 22 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ vilanterol 25 ไมโครกรัม ตามลำดับ

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

ทั้ง fluticasone furoate, umeclidinium และ vilanterol ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ ต่อการสืบพันธุ์ของหนู rat เพศผู้และเมีย

Fluticasone furoate ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูปในหนู rat หรือกระต่ายแต่ทำให้พัฒนาการในหนู rat ช้าลงและทำให้เกิดการแท้งในกระต่ายที่ขนาดยาที่เป็นพิษต่อแม่ ไม่พบผลต่อพัฒนาการของหนู rat ที่มีปริมาณยาในร่างกาย เป็น 6.6 เท่าของปริมาณยาทางคลินิกในมนุษย์ที่ได้รับ 100 ไมโครกรัม ตามค่า AUC fluticasone furoate ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาของลูกหนู rat ก่อนหรือหลังคลอด

Umeclidinium ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูปในหนู rat หรือกระต่าย ในการศึกษาก่อนและหลังการคลอด การให้ umeclidinium โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังแก่หนู rat ทำให้การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและการกินอาหารของตัวแม่ลดลง และทำให้น้ำหนักตัวของลูกสัตว์ก่อนหย่านมลดลงเล็กน้อยในสัตว์ที่ได้รับขนาด 180 ไมโครกรัม/กก./วัน (ประมาณ 61 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ umeclidinium 62.5 ไมโครกรัม ตามค่า AUC)

Vilanterol ไม่ทำให้เกิดทารกวิรูปในหนู rat ในการศึกษาการพ่นสูดยาในกระต่าย vilanterol ทำให้เกิดผลคล้ายคลึงกับที่พบจากยาในกลุ่ม beta₂-agonist อื่น ๆ (เพดานโหว่ open eyelid, sternebral fusion และแขนขาโค้ง/หมุนผิดปกติ) เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ไม่พบผลที่ปริมาณยา 62 เท่าของปริมาณยาในมนุษย์ที่ได้รับ vilanterol 25 ไมโครกรัม ตามค่า AUC

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยามีสำคัญ

Lactose monohydrate (ซึ่งมีโปรตีนจากนมเป็นส่วนประกอบ โปรดดู ข้อห้ามใช้) (lactose monohydrate 25 มก. ต่อการสูดยาแต่ละครั้ง) Magnesium stearate

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุของยา

วันหมดอายุระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

อายุของยาระหว่างการใช้

หลังจากเอาเครื่องพ่นออกจากถาดแล้วสามารถเก็บยาได้ไม่เกิน 1 เดือน
เขียนวันที่ที่ควรทิ้งเครื่องพ่นลงในช่องที่เตรียมไว้บนฉลากยา โดยเติมวันที่ทันทีที่นำเครื่องพ่นยาออก
จากถาด

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

วันหมดอายุระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

หากเก็บยานี้ไว้ในตู้เย็นให้นำยาออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนใช้

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

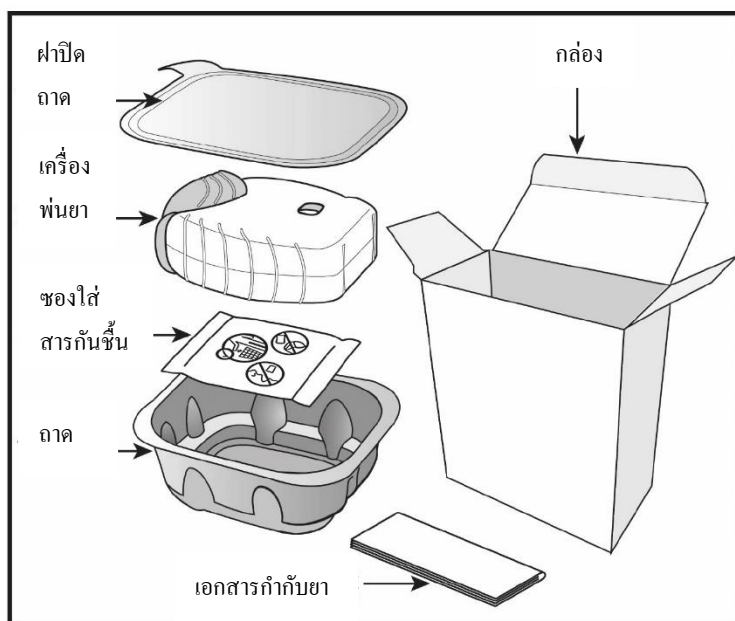
เอลลิปต้า เป็นเครื่องมือพลาสติกสำหรับพ่นยา ประกอบด้วยตัวเครื่องพ่นสีเทาอ่อน ฝาครอบตัวเครื่องพ่นสี
น้ำตาลอ่อน และช่องบอกตัวเลขแสดงปริมาณยาที่เหลือในเครื่องพ่นสามารถใช้ได้อีกก็ครั้งหลังการพ่นสูด
บรรจุในถาดพอยล์ลามิเนตที่มีช่องใส่สารกันชื้น ถาดใส่เครื่องพ่นปิดผนึกด้วยฝาพอยล์ที่ลอกออกได้

เครื่องพ่นยาประกอบด้วยแผงยา 2 แผง ที่มี 30 บลิสเตอร์ ซึ่งมีขนาดยาเท่า ๆ กัน โดยแต่ละบลิสเตอร์บรรจุผง
ยาสีขาว

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

เมื่อเปิดใช้เครื่องพ่นยา *เอลลิปต้า* ครั้งแรก คุณไม่จำเป็นต้องตรวจสอบการทำงานของเครื่องพ่นยาเพราะเครื่อง
พ่นยานี้พร้อมใช้งานได้ทันที และไม่จำเป็นต้องเตรียมเครื่องพ่นยานี้ด้วยวิธีพิเศษใด ๆ เพียงแค่ทำตามขั้นตอน
วิธีการใช้ดังต่อไปนี้

ในกล่องของเครื่องพ่นยาประกอบด้วย



เครื่องพ่นยาบรรจุนานาชนิด **อย่าเปิดถาดจนกว่าพร้อมที่จะพ่นสตูดยา** เมื่อพร้อมจะใช้เครื่องพ่นยาให้เปิดฝาปิดถาดออก ในถาดจะมีช่องใส่สารกันชื้นเพื่อลดความชื้น ให้ทิ้งของดังกล่าวไป ห้ามเปิด กินหรือสูดดม



เมื่อนำเครื่องพ่นยาออกจากถาด เครื่องพ่นยาจะอยู่ในตำแหน่ง 'ปิด' ห้ามเปิดจนกว่าคุณพร้อมที่จะพ่นสตูดยา เขียนวันที่ที่ควรทิ้งเครื่องพ่นยาลงในช่องที่เตรียมไว้บนฉลากยา

วันที่ที่ทิ้งเครื่องพ่นยา คือ 1 เดือน หลังจากเปิดถาดครั้งแรก โปรดดู วันที่ที่ควรทิ้งเครื่องพ่นยาบนฉลากยา **ไม่ควรใช้เครื่องพ่นยาอีกหลังจากวันดังกล่าว**

ขั้นตอนวิธีการใช้ด้านล่างนี้สำหรับเครื่องพ่นยา *เอลลิปต้า* ขนาดบรรจุสำหรับใช้ 30 ครั้ง (ใช้ได้ 30 วัน)

1) โปรดอ่านข้อมูลนี้ก่อนเริ่มใช้ยา

หากทำการเปิดและปิดฝาครอบโดยไม่ได้พ่นสตูดยา คุณจะสูญเสียยา dose นั้นไป

ยาที่เสียไปนี้จะค้างอยู่ในเครื่องอย่างปลอดภัยแต่จะไม่สามารถนำมาใช้ได้อีก

เป็นไปได้ที่จะได้รับยาเพิ่มขึ้น โดยบังเอิญหรือได้รับขนาดยา 2 เท่า ในการพ่นสตูดเพียงครั้งเดียว

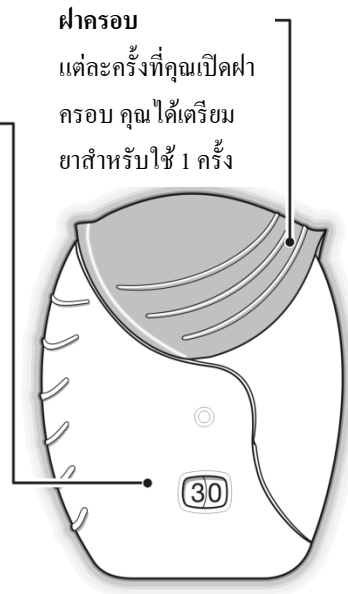
ช่องบอกตัวเลข

ช่องนี้แสดงว่ามียาเหลือในเครื่องพ่นยาสำหรับใช้อีกกี่ครั้ง ก่อนที่จะใช้เครื่องพ่นยา ช่องบอกตัวเลขจะแสดงตัวเลข 30 ซึ่งหมายความว่าสามารถใช้งานได้ 30 ครั้ง เครื่องจะนับถอยหลังลงทีละ 1 ในแต่ละครั้งที่เปิดฝา

เมื่อเหลือยาให้ใช้น้อยกว่า 10 ครั้ง ช่องบอกตัวเลขจะเป็นสีแดงครึ่งหนึ่ง

หลังจากใช้ยาครั้งสุดท้าย ช่องบอกตัวเลขจะเป็นสีแดงครึ่งหนึ่งและแสดงตัวเลข 0 แสดงว่ายาหมดแล้ว

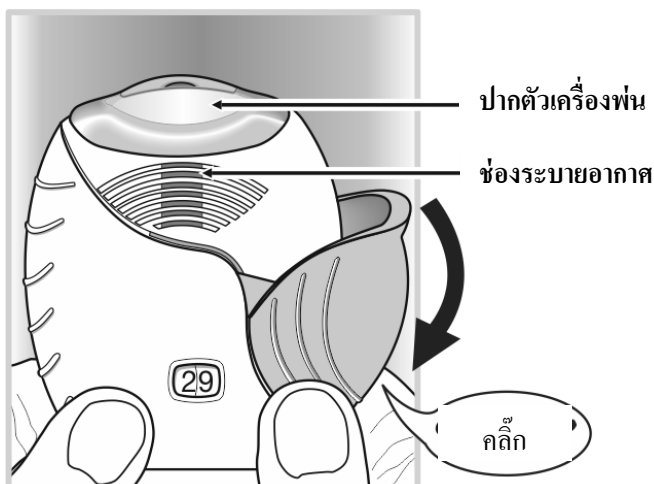
หากเปิดฝาคอรอบหลังจากนี้ ช่องบอกตัวเลขจะเปลี่ยนจากสีแดงครึ่งหนึ่งเป็นแดงทั้งช่อง



2) เตรียมยาเพื่อพ่นสูด

เปิดฝาคอรอบเมื่อพร้อมจะใช้ยาเท่านั้น ห้ามเขย่าเครื่องพ่นยา

- เลื่อนฝาคอรอบลงจนได้ยินเสียง “คลิก”



เครื่องพ่นยาพร้อมสำหรับสูดแล้ว

ช่องบอกตัวเลขนับถอยหลังลง 1 ตัวเลขเพื่อยืนยัน

- หากช่องบอกตัวเลขไม่นับถอยหลังเมื่อมีเสียง “คลิก” เครื่องพ่นยาจะไม่นำส่งยา ให้นำเครื่องพ่นยาไปกลับไปที่ปรึกษาเภสัชกร
- ห้ามเขย่าเครื่องพ่นยาไม่ว่ากรณีใดๆ

3) สูดยา

- ถี้อเครื่องพ่นยาให้ห่างจากปากไว้ก่อนแล้วหายใจออกจนสุด

ห้ามพ่นลมหายใจลงในเครื่องพ่นยา

- นำส่วนปากตัวเครื่องพ่นยาวางระหว่างริมฝีปาก และครอบริมฝีปากให้สนิทรอบปากตัวเครื่องพ่น ระวังอย่าให้นิ้วไปปิดช่องระบายอากาศ



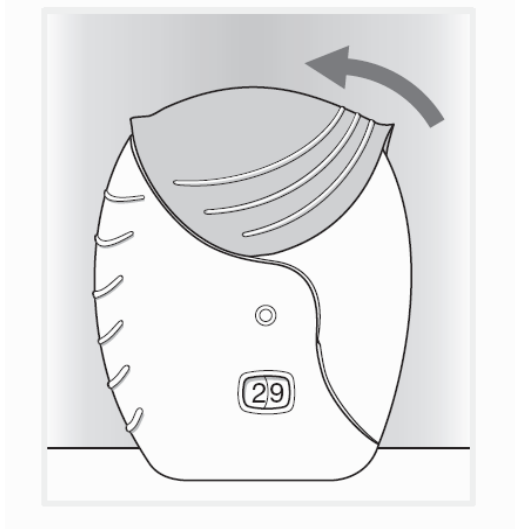
- สูดลมหายใจเข้าทางปาก 1 ครั้งให้ยาวต่อเนื่องและลึก แล้วกลั้นหายใจไว้ให้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้ (อย่างน้อย 3-4 วินาที)
- นำเครื่องพ่นยาออกจากปาก
- หายใจออกช้าๆ และเบาๆ

ถึงแม้จะใช้เครื่องพ่นยาอย่างถูกต้องแล้วแต่อาจจะไม่รู้สึกรับรู้รสชาติของยา

หากต้องการทำความสะอาดปากตัวเครื่องพ่น ให้ใช้กระดาษทิชชูแห้งเช็ดก่อนที่จะปิดฝาครอบ

4) ปิดฝาเครื่องพ่นยา

- เลื่อนฝาปิดขึ้นจนสุดเพื่อปิดปากตัวเครื่องพ่นยา



- บ้วนปากด้วยน้ำเปล่าหลังจากใช้ยาฟันสุดแล้ว
การบ้วนปากจะช่วยลดโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บปากหรือคอที่เป็นอาการข้างเคียงได้

ข้อมูลหรือขนาดยาบางอย่างอาจไม่ได้มีในทุกประเทศ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สโกโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 4/64 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

27 กันยายน 2564

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

9 ธันวาคม 2565

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้
2. ห้ามใช้ในผู้ที่คิดเชื้อราแบบแพร่กระจาย เว้นแต่ในกรณีจำเป็น

3. ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ โรคเบาหวาน วัณโรค โรคติดเชื้อไวรัส

Version number: GDS12/IPI13

Date of issue: 09 December 2022

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Trelegy Ellipta IPI 13 TH