



# ซีรีไทด์ แอคคิวเฮเลอร์

Salmeterol/Fluticasone propionate

## ส่วนประกอบตัวยาสําคัญ

อุปกรณ์พลาสติก ซึ่งภายในบรรจุ 28 หรือ 60 บลิสเตอร์ เรียงบนแถบอลูมิเนียม  
มี 3 ขนาดความแรงคือ ในแต่ละบลิสเตอร์บรรจุตัวยา

ซัลเมทาโรลในรูปของซัลเมทาโรล ซินาฟอเอท 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพืออเนท 100 ไมโครกรัม หรือ

ซัลเมทาโรลในรูปของ ซัลเมทาโรล ซินาฟอเอท 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพืออเนท 250 ไมโครกรัม หรือ

ซัลเมทาโรลในรูปของ ซัลเมทาโรล ซินาฟอเอท 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพืออเนท 500 ไมโครกรัม

## รูปแบบทางเภสัชกรรม

ยาพ่นสูดชนิดผง

## ข้อมูลทางคลินิก

### ข้อบ่งใช้

โรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร)

ใช้ ซีรีไทด์ อย่างสม่ำเสมอเพื่อควบคุมอาการที่เกิดจากโรคหืด(โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร) ซึ่งอาจรวมถึง

- ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการได้แล้วด้วยยากลุ่ม long-acting beta-agonist และสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด แต่ยังคงมีอาการอยู่
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาขยายหลอดลมอย่างสม่ำเสมอ แต่จำเป็นต้องใช้ยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดร่วมด้วย

### โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

ใช้ ซีรีไทด์ อย่างสม่ำเสมอเพื่อควบคุมอาการที่เกิดจากโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) รวมทั้งโรคหลอดลมอักเสบชนิดเรื้อรังและโรคถุงลมโป่งพอง ซีรีไทด์ ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality)

## ขนาดยาและวิธีใช้

ซีรีไทด์ แอคคิวเฮเลอร์ ใช้โดยวิธีพ่นสูดเท่านั้น

เพื่อให้ได้ผลเต็มที่ในการรักษา ผู้ป่วยควรใช้ยา ซีรีไทด์ แอคคิวเฮลเลอร์ ตามคำแนะนำของแพทย์อย่างสม่ำเสมอ ถึงแม้จะไม่มีอาการ

ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินโดยแพทย์อย่างสม่ำเสมอเพื่อให้แน่ใจว่าได้รับยา ซีรีไทด์ ในขนาดที่เหมาะสม การปรับขนาดยา ควรทำตามคำแนะนำของแพทย์เท่านั้น

### โรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร)

ควรปรับลดขนาดยาจนถึงขนาดต่ำสุดที่ยังคงให้ผลควบคุมอาการไว้ได้

ในกรณีที่ใช้ ซีรีไทด์ วันละ 2 ครั้ง และสามารถควบคุมอาการได้แล้ว แพทย์อาจพิจารณาปรับลดขนาดยามาเหลือเพียงวันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดต่ำสุดที่ยังคงให้ผลในการควบคุมอาการได้

ผู้ป่วยควรได้รับยา ซีรีไทด์ ที่มีตัวยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเทในขนาดที่เหมาะสมกับความรุนแรงของโรค

ผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตออยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียวแต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ดีพอ การเปลี่ยนมาใช้ยา ซีรีไทด์ โดยให้ในขนาดของคอร์ติโคสเตออยด์ที่เท่ากันอาจมีผลในการควบคุมอาการหอบหืดได้ดีขึ้น

ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตออยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียวและสามารถควบคุมอาการได้แล้ว การเปลี่ยนมาใช้ยา ซีรีไทด์ แทนนั้นอาจช่วยลดขนาดการใช้คอร์ติโคสเตออยด์ลง โดยยังสามารถควบคุมอาการของโรคได้

หากต้องการข้อมูลเพิ่มเติม โปรดดู เกสซ์พอลศาสตร์

### ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้

#### ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป

สูดยา 1 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพิอานเท 100 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา  
หรือ สูดยา 1 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพิอานเท 250 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา  
หรือ สูดยา 1 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพิอานเท 500 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา

#### เด็กอายุมากกว่า 4 ปีขึ้นไป

สูดยา 1 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 50 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพิอานเท 100 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา  
ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการใช้ ซีรีไทด์ ในเด็กอายุต่ำกว่า 4 ปี

### โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

สำหรับผู้ใหญ่ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ ขนาด 50/250 ไมโครกรัม ถึง 50/500 ไมโครกรัม ของซัลเมทาร์อล/ฟลูติคาโซน โพรพิอานเท สูด 1 ครั้ง วันละ 2 เวลา เมื่อใช้ ซีรีไทด์ ในขนาดยา 50/500 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุได้ (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

### กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ หรือในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับหรือไต

## ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ ซีรีไทด์ ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของยานี้ (โปรดดู ส่วนประกอบของตัวยาไม่สำคัญ)

ห้ามใช้ ซีรีไทด์ ในผู้ป่วยที่แพ้โปรตีนจากนมอย่างรุนแรง

## คำเตือนและข้อควรระวัง

ห้ามใช้ ซีรีไทด์ แอคคิวเฮลเลอร์ เพื่อบรรเทาอาการหอบหืดแบบเฉียบพลัน แต่ควรใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็วและสั้น (เช่น ซัลบิวตามอล) และแนะนำให้ผู้ป่วยพักยานี้ไว้ตลอดเวลา เพื่อบรรเทาอาการที่อาจเกิดขึ้น

การเพิ่มการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อควบคุมอาการหอบหืดเป็นสิ่งที่ชี้ให้เห็นถึงความล้มเหลวในการควบคุมอาการหอบหืด ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์

ความล้มเหลวในการควบคุมอาการหอบหืดที่เกิดขึ้นทันทีและรุนแรงอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต ผู้ป่วยควรรีบปรึกษาแพทย์ และควรพิจารณาเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ให้สูงขึ้น

เช่นเดียวกัน ผู้ป่วยที่ได้รับยา ซีรีไทด์ อยู่แต่ยังคงควบคุมอาการที่เกิดจากโรคหืดได้ไม่ดีพอ ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์

ไม่ควรหยุดใช้ ซีรีไทด์ อย่างทันทีในผู้ป่วยหอบหืดเพราะอาจทำให้อาการของโรครุนแรงขึ้นได้ แต่ควรปรับลดขนาดยาลงภายใต้การดูแลของแพทย์ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) การหยุดใช้ยาอาจทำให้อาการทรุดลงได้ ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ที่ได้รับ ซีรีไทด์ มีรายงานว่าพบโรคปอดบวมเพิ่มขึ้น (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) แพทย์ควรเฝ้าระวังความเป็นไปได้ของการเกิดโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากอาการทางคลินิกของโรคปอดบวมมักคล้ายกับอาการกำเริบของโรค COPD

เช่นเดียวกับยาพ่นสูดที่มีคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดอื่นๆ ควรใช้ ซีรีไทด์ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยวัณโรคปอด

ควรใช้ ซีรีไทด์ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษ

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure) และอัตราการเต้นของหัวใจ อาจพบได้จากการใช้ยากลุ่ม sympathomimetic โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดสูงกว่าขนาดรักษา ด้วยเหตุนี้จึงควรระมัดระวังการใช้ ซีรีไทด์ ในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด

ระดับโปแตสเซียมในซีรัมอาจลดลงชั่วคราวจากการใช้ยากลุ่ม sympathomimetic ในขนาดสูงกว่าขนาดรักษา ดังนั้นจึงควรใช้ยา ซีรีไทด์ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มต่อการเกิดภาวะโปแตสเซียมในซีรัมต่ำ

อาจพบผลข้างเคียงทาง systemic ได้เมื่อใช้ยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดโดยเฉพาะเมื่อใช้ยานี้ในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน แต่ผลข้างเคียงเหล่านี้พบน้อยมากเมื่อเทียบกับที่เกิดจากยาสเตอรอยด์ชนิดรับประทาน

(โปรดดู การได้รับยาเกินขนาด) ผลข้างเคียงทาง systemic ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ Cushing's syndrome, Cushingoid features การกตการทำงานของต่อมหมวกไต การเจริญเติบโตช้าในเด็กและวัยรุ่น ความหนาแน่นของกระดูกลดลง ต้อกระจก ต้อหิน และ central serous chorioretinopathy

ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยโรคหืดจึงจำเป็นต้องปรับลดขนาดของยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดให้อยู่ในระดับต่ำสุดที่สามารถควบคุมอาการได้

ควรระลึกไว้เสมอว่าอาจเกิดการตอบสนองของต่อมหมวกไตบกพร่อง (impairment adrenal response) ได้ทั้งในภาวะฉุกเฉิน และไม่ฉุกเฉินซึ่งเป็นไปได้ที่จะเกิดภาวะ stress จึงควรพิจารณาให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่เหมาะสม (โปรดดู การได้รับยาเกินขนาด)

แนะนำให้ทำการตรวจวัดระดับความสูงของเด็กที่ได้รับยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเป็นเวลานานอย่างสม่ำเสมอ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสเตอรอยด์ชนิดรับประทานมาก่อนแล้วเปลี่ยนมารักษาด้วยยาฟลูติคาโซน โปรพิอเนทชนิดพ่นสูด จะยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดการตอบสนองของต่อมหมวกไตบกพร่อง ดังนั้นจึงควรได้รับการดูแลเป็นพิเศษและควรทำการตรวจวัดการทำงานของต่อมหมวกไตชั้นนอกอย่างสม่ำเสมอ

หลังจากเริ่มใช้ฟลูติคาโซน โปรพิอเนทชนิดพ่นสูดแล้ว ให้ค่อยๆ ลดขนาดของยาสเตอรอยด์ชนิดรับประทานลง และแนะนำให้ผู้ป่วยพบแพทย์เตือนว่าผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมเมื่ออยู่ในภาวะ stress มีรายงานการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด แต่พบได้น้อยมาก (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) จึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน

ภายหลังจากยาออกสู่ตลาดแล้วมีรายงานของปฏิกิริยาระหว่างกันที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับฟลูติคาโซน โปรพิอเนทร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้เกิดอาการทาง systemic ที่เป็นผลจากคอร์ติโคสเตอรอยด์รวมถึง Cushing's syndrome และกตการทำงานของต่อมหมวกไต ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ฟลูติคาโซน โปรพิอเนทร่วมกับ ritonavir เว้นแต่ได้พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากคอร์ติโคสเตอรอยด์ (โปรดดู ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา)

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา พบว่าการใช้ร่วมกับ systemic ketoconazole ทำให้ระดับยาซีรีเวนท์ เพิ่มสูงขึ้นซึ่งอาจทำให้เกิด prolongation ของ QTc interval ได้ จึงควรระมัดระวังเมื่อต้องให้ยากุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ออกฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole) ร่วมกับ ซีรีเวนท์ (โปรดดู ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา และเภสัชจลนศาสตร์)

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาพ่นสูดชนิดอื่น หลังจากผู้ป่วยได้รับยาอาจเกิดการหดเกร็งของหลอดลม (paradoxical bronchospasm) และเกิดเสียงหวีด (wheezing) เพิ่มขึ้นทันที ถ้ามีอาการดังกล่าวเกิดขึ้นควรรีบให้การรักษาด้วยขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดที่ออกฤทธิ์เร็วและสั้น ควรหยุดใช้ยาซัลเมทาร์อล/ฟลูติคาโซน โปรพิอเนท แอควิวเฮเลอร์ หรือ อีโวเฮเลอร์ ทันทีและประเมินอาการของผู้ป่วย ถ้าจำเป็นควรให้การรักษาด้วยวิธีอื่นแทน (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์)

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา beta2-agonist ที่พบเช่น อาการสั่น (tremor) รู้สึกใจสั่น (subjective palpitations) และปวดศีรษะ อาจเกิดขึ้นได้ชั่วคราว และค่อยๆ ลดลงเมื่อใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์)

### ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ beta-blockers ทั้ง non-selective และ selective ยกเว้นในกรณีที่มีเหตุจำเป็น และต้องใช้ภายใต้การดูแลของแพทย์เท่านั้น

ในภาวะปกติระดับความเข้มข้นของฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทในพลาสมาจะต่ำมากภายหลังจากการพ่นยา เนื่องจากผ่านกระบวนการ first pass metabolism และมีการขจัดยาออกอย่างมากมายโดย cytochrome P450 3A4 ในกระเพาะอาหาร ลำไส้และตับ ดังนั้นจึงไม่น่าจะเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทกับยาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยาในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า ritonavir (ซึ่งเป็นสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ที่ออกฤทธิ์แรง) สามารถทำให้ระดับของฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากเป็นผลให้ระดับความเข้มข้นของ cortisol ในซีรัมลดลงอย่างชัดเจน ภายหลังจากยาออกสู่ตลาดแล้วมีรายงานของปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่มีความสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นจมูกหรือยาพ่นสูด ฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้เกิดอาการทาง systemic จากคอร์ติโคสเตอรอยด์ รวมถึง Cushing's syndrome และกีดการทำงานของต่อมหมวกไต ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทร่วมกับ ritonavir เว้นแต่ได้พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากคอร์ติโคสเตอรอยด์

จากการศึกษายังพบว่าสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ตัวอื่น เช่น erythromycin มีผลเพียงเล็กน้อย และ ketoconazole มีผลน้อยต่อการทำให้ระดับฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทในร่างกายเพิ่มสูงขึ้นโดยไม่ทำให้ระดับความเข้มข้นของ cortisol ในซีรัมลดลงอย่างสังเกตเห็นได้ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังอยู่เสมอเมื่อต้องให้ยาร่วมกับสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ที่ออกฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole) เนื่องจากอาจมีผลทำให้ระดับฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนทในร่างกายเพิ่มสูงขึ้นได้

การให้ ketoconazole ร่วมกับ ซีรีเวนท์ ส่งผลให้ระดับซัลเมทาร์อลในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $C_{max}$  เป็น 1.4 เท่า และ AUC เป็น 15 เท่า) ซึ่งอาจทำให้เกิด prolongation ของ QTc interval ได้ (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง และเภสัชจลนศาสตร์)

### การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าฟลูทิกาโซน โปรฟิอเนท หรือซัลเมทาร์อล ซินาฟอเอทไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ทั้งในเพศผู้หรือเพศเมีย

ยังมีข้อมูลจำกัดในสตรีมีครรภ์ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่คาดว่าประโยชน์ที่มารดาจะได้รับนั้นมีมากกว่าอันตรายที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์หรือบุตร

ผลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบย้อนหลัง ไม่พบความเสี่ยงของการเกิดความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (major congenital malformations, MCMs) เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยาฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทท เมื่อเทียบกับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดอื่น ๆ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ (โปรดดู เกสซัพลศาสตร์)

จากการศึกษาถึงพิษของยาต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง พบว่าการได้รับยา potent beta2-adrenoreceptor agonist และ glucocorticosteroid ทั้งในรูปยาเดี่ยวหรือให้พร้อมกันทั้ง 2 ชนิดเข้าสู่ร่างกายในปริมาณสูงเกินกว่าที่แนะนำให้ใช้อาจก่อให้เกิดผลต่อตัวอ่อนที่อยู่ในท้องของสัตว์ทดลองได้

จากประสบการณ์การใช้ยากลุ่มนี้ทางคลินิกอย่างกว้างขวาง ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงใดๆ เมื่อให้ยาในขนาดที่ใช้รักษา

เมื่อให้ยาโดยการพ่นสูดในขนาดที่ใช้รักษา ความเข้มข้นของซัลเมทาโรล และฟลูทิกาโซน โพรพิอานเททในพลาสมาจะต่ำมาก ดังนั้นความเข้มข้นของตัวยาในน้ำนมมารดาก็จะต่ำเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองในระยะให้นมที่ตรวจพบตัวยาในน้ำนมสัตว์ได้ในระดับต่ำด้วย แต่ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับการส่งผ่านของยาในพลาสมาไปยังน้ำนมมารดา

การใช้ยาในสตรีระยะให้นมบุตร ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่คาดว่าประโยชน์ที่มารดาจะได้รับนั้นมีมากกว่าอันตรายที่อาจเกิดกับทารก

### ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาแบบเฉพาะเจาะจงถึงผลของยา ซีรีไทด์ ต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร แต่จากข้อมูลทางด้านเภสัชวิทยาของตัวยาทั้งสอง ไม่พบข้อมูลใดๆ ที่บ่งชี้ถึงผลนี้

### อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดจากยาแต่ละตัวทั้งซัลเมทาโรล ซินาฟลอเอท และฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทท มีดังต่อไปนี้ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์อื่นเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาสูตรรวมนี้เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาแต่ละตัว อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จัดกลุ่มตามระบบอวัยวะและความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยจัดระดับความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ดังนี้

พบบ่อยมาก มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/10$  พบบ่อย มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$

พบบ่อยน้อย มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$  พบน้อย มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/10,000$  ถึง

$< 1/1,000$  พบน้อยมาก มีความถี่ของการเกิด  $< 1/10,000$

ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มาจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกสำหรับโรคหืด 23 การศึกษาและโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง 7 การศึกษา สำหรับอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้จัดความถี่จาก spontaneous data

### **ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก**

#### **การติดเชื้อและการติดเชื้อจากปรสิต**

พบบ่อย การติดเชื้อรา Candida ในช่องปากและคอ ปอดบวม (ในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง)

พบน้อย การติดเชื้อรา Candida ในหลอดอาหาร

#### **ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน**

การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

พบไม่บ่อย การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินทางผิวหนัง หายใจลำบาก

พบน้อย anaphylactic reactions

#### **ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ**

ผลข้างเคียงทาง systemic ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ (โปรดตุ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

พบไม่บ่อย ต้อกระจก

พบน้อย ต้อหิน

#### **ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ**

พบไม่บ่อย ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

#### **ความผิดปกติทางจิตใจ**

พบไม่บ่อย อาการวิตกกังวล ความผิดปกติของการนอนหลับ

พบน้อย พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง รวมทั้ง hyperactivity และหงุดหงิดง่าย (ซึ่งส่วนใหญ่พบในเด็ก)

#### **ความผิดปกติของระบบประสาท**

พบบ่อยมาก ปวดศีรษะ (โปรดตุ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

พบไม่บ่อย อาการสั่น (tremor) (โปรดตุ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

#### **ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ**

พบไม่บ่อย ใจสั่น (โปรดตุ ค่าเตือนและข้อควรระวัง) หัวใจเต้นเร็ว atrial fibrillation

พบน้อย หัวใจเต้นผิดปกติรวมถึง supraventricular tachycardia และ extrasystoles

#### **ความผิดปกติของระบบหายใจ ทรวงอก และเยื่อชั้นช่องอก**

พบบ่อย อาการเสียงแหบ/ออกเสียงลำบาก

พบไม่บ่อย ระคายคอ

#### **ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง**

พบไม่บ่อย การเกิดรอยฟกช้ำ

#### **ความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน กล้ามเนื้อและกระดูก**

พบบ่อย การเกิดตะคริวของกล้ามเนื้อ อาการปวดข้อ

**ข้อมูลภายหลังการจำหน่ายยา****ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน**

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ที่พบได้แก่

พบน้อย angioedema (ส่วนใหญ่พบที่ใบหน้า และ oropharyngeal) และหลอดลมหดเกร็ง

**ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ**

ผลข้างเคียงทาง systemic ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

พบน้อย Cushing's syndrome, Cushingoid features การกดการทำงานของต่อมหมวกไต การเจริญเติบโตช้าในเด็กและวัยรุ่น ความหนาแน่นของกระดูกลดลง

**ความผิดปกติของระบบหายใจ ทรวงอก และเยื่อหุ้มช่องอก**

พบน้อย paradoxical bronchospasm (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

**การได้รับยาเกินขนาด**

ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาเกินขนาดจากการใช้ ซีรีไทด์ (ซัลเมทาร์อล และ/หรือฟลูติคาโซน โปรฟิอานเท) มีดังนี้

อาการและอาการแสดงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาซัลเมทาร์อลเกินขนาดเป็นอาการที่เป็นลักษณะของการกระตุ้น beta2-adrenergic มากเกินไปซึ่งได้แก่ อาการสั่น ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure) สูงขึ้น และภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับยาซัลเมทาร์อล และฟลูติคาโซน โปรฟิอานเทเกินขนาด แต่หากเกิดขึ้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และได้รับการเฝ้าสังเกตอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น

การใช้ยาฟลูติคาโซน โปรฟิอานเทชนิดพ่นสูดเกินขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาแบบเฉียบพลัน อาจกดการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal-axis ได้ชั่วคราว แต่การทำงานของต่อมหมวกไตจะดีขึ้นเองภายใน 2-3 วัน จึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษาแบบฉุกเฉิน

การใช้ยาเกินขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานอาจกดการทำงานของต่อมหมวกไตได้อย่างมีนัยสำคัญ มีรายงานการเกิด acute adrenal crisis แต่พบน้อยมากซึ่งโดยส่วนใหญ่พบในเด็กที่ได้รับยาเกินกว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานาน (หลายเดือนหรือหลายปี) อาการที่พบได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycaemia) ที่สัมพันธ์กับความรู้สึกตัว (consciousness) ลดลงและ/หรือมีอาการชัก สาเหตุที่อาจกระตุ้นให้เกิด acute adrenal crisis ได้แก่ การบาดเจ็บ การผ่าตัด การติดเชื้อ หรือการลดขนาดการใช้ยาพ่นสูดฟลูติคาโซน โปรฟิอานเทลงอย่างรวดเร็ว

ไม่แนะนำให้ใช้ ซีรีไทด์ เกินกว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา จำเป็นที่จะต้องทบทวนการรักษาอย่างสม่ำเสมอและค่อยๆ ปรับลดขนาดการใช้ยาลงจนถึงขนาดยาต่ำสุดที่ยังคงให้ผลในการควบคุมอาการไว้ได้ (โปรดดู ขนาดยาและวิธีใช้)



## คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### เภสัชพลศาสตร์

#### กลุ่มผู้ป่วยโรคหืด

#### Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) เป็นการศึกษาขนาด 28 สัปดาห์ในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อประเมินความปลอดภัยของ salmeterol เทียบกับยาหลอกเมื่อให้เสริมกับการรักษาปกติในผู้ใหญ่และช่วงวัยรุ่น แม้ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ primary endpoint ของจำนวนรวมการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคทางเดินหายใจและเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคทางเดินหายใจที่เป็นอันตรายถึงชีวิต จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคหืดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา salmeterol (ผู้ป่วยเสียชีวิต 13 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 13,176 รายที่ได้รับยา salmeterol เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีผู้ป่วยเสียชีวิต 3 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 13,179 ราย) การศึกษานี้ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อประเมินผลกระทบจากการใช้ยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตออยด์ร่วมด้วย

#### ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Salmeterol – FP เทียบกับ FP อย่างเดียวในโรคหืด

มีการศึกษาแบบ multi-center ขนาด 26 สัปดาห์ 2 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิผลของ salmeterol-FP กับ FP อย่างเดียว เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่และช่วงวัยรุ่น 1 การศึกษา (AUSTRI trial) และอีก 1 การศึกษาเป็นการศึกษาในเด็กอายุ 4 ถึง 11 ปี (VESTRI trial) ผู้เข้าร่วมการศึกษทั้งสองคือผู้ป่วยที่เป็นหืดในระดับปานกลางถึงรุนแรงและมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการหืด หรือมีการกำเริบของอาการหืดในปีก่อนหน้านี้ วัตถุประสงค์หลักของแต่ละการศึกษาเพื่อประเมินว่าการเพิ่ม LABA ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ICS (salmeterol-FP) ไม่ดีกว่าการรักษาด้วย ICS (FP) เพียงอย่างเดียวในแง่ของความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับอาการหืดอย่างรุนแรง (การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการหืด การใส่ท่อช่วยหายใจ และการเสียชีวิต) วัตถุประสงค์รองด้านประสิทธิผลของการศึกษาเหล่านี้เพื่อประเมินว่าการรักษาด้วย ICS/LABA (salmeterol-FP) มีประสิทธิผลดีกว่าการรักษาด้วย ICS เพียงอย่างเดียว (FP) ในแง่ของการกำเริบของโรคหืดอย่างรุนแรง (หมายถึงมีโรคหืดแยงลงจนต้องใช้ออร์ติโคสเตออยด์ชนิดกินหรือฉีดเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินเนื่องจากมีอาการหืดซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตออยด์ชนิดกินหรือฉีด)

ผู้ป่วยทั้งหมด 11,679 และ 6,208 รายถูกสุ่มและได้รับการรักษาในการศึกษา AUSTRI และ VESTRI ตามลำดับ จาก primary safety endpoint พบว่าการรักษาด้วย ICS/LABA ไม่ดีกว่าการรักษาด้วย ICS เพียงอย่างเดียวทั้ง 2 การศึกษา

## เหตุการณ์รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับโรคหืดในการศึกษา AUSTRI และ VESTRI เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์

	การศึกษา AUSTRI		การศึกษา VESTRI	
	Salmeterol-FP (จำนวน 5,834 ราย)	FP อย่างเดียว (จำนวน 5,845 ราย)	Salmeterol-FP (จำนวน 3,107 ราย)	FP อย่างเดียว (จำนวน 3,101 ราย)
ผลโดยรวม (Composite endpoint) (การเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลเนื่องจากอาการ หืด การใส่ท่อช่วยหายใจ และการเสียชีวิต)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	1.029 (0.638-1.662) <sup>a</sup>		1.285 (0.726-2.272) <sup>b</sup>	
การเสียชีวิต	0	0	0	0
การเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลเนื่องจากอาการ หืด	34	33	27	21
การใส่ท่อช่วยหายใจ	0	2	0	0

<sup>a</sup> หากค่า upper 95% CI estimate ของ relative risk น้อยกว่า 2 แล้วสรุปว่าการรักษาด้วย ICS/LABA ไม่ดีกว่าการรักษาด้วย ICS เพียงอย่างเดียว

<sup>b</sup> หากค่า upper 95% CI estimate ของ relative risk น้อยกว่า 2.675 แล้วสรุปว่าการรักษาด้วย ICS/LABA ไม่ดีกว่าการรักษาด้วย ICS เพียงอย่างเดียว

สำหรับ secondary efficacy endpoint พบการลดลงของระยะเวลาที่จะเกิดการกำเริบของโรคหืดครั้งแรกในกลุ่มที่ได้รับ salmeterol-FP เทียบกับ FP ในทั้งสองการศึกษา อย่างไรก็ตามมีเพียงผลการศึกษา AUSTRI ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

	การศึกษา AUSTRI		การศึกษา VESTRI	
	Salmeterol-FP (จำนวน 5,834 ราย)	FP อย่างเดียว (จำนวน 5,845 ราย)	Salmeterol-FP (จำนวน 3,107 ราย)	FP อย่างเดียว (จำนวน 3,101 ราย)
จำนวนของผู้ป่วยที่มีการ กำเริบของอาการหืด	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

### การศึกษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน

ผลจากการศึกษาขนาดใหญ่ระยะเวลา 12 เดือน (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้ยา ซีรีไทด์ กับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดอย่างเดียวในการควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคหืดตามที่กำหนดไว้ในมาตรฐานการรักษา จำนวน 3,416 ราย ให้การรักษาโดยเพิ่มขนาดยาทุก 12 สัปดาห์ จนสามารถ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ทั้งหมด (total control)” หรือมีการใช้ยาถึงขนาดสูงสุดแล้ว การควบคุมต้องสามารถควบคุมได้ทั้งหมดอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 7 ใน 8 สัปดาห์สุดท้ายของการรักษา ผลการศึกษาพบว่า

- 71% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์ จะสามารถ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ดี (well-controlled)” เมื่อเทียบกับ 59% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว
- 41% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์ จะสามารถ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ทั้งหมด (total control)” เมื่อเทียบกับ 28% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว

จากผลการศึกษา นี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ซีรีไทด์ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียวพบว่าสามารถควบคุมอาการหอบหืดได้เร็วกว่าและด้วยขนาดยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดที่ต่ำกว่าด้วย

จากผลการศึกษา GOAL พบว่า

- กลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์ จะมีอัตราการกำเริบของอาการต่ำกว่าถึง 29% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว
- การที่ผู้ป่วยสามารถ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ดี” หรือ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ทั้งหมด” เป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผลการประเมินแบบสอบถามเรื่องผลกระทบของโรคหืดต่อคุณภาพชีวิตพบว่า 61% ของผู้ป่วยประเมินว่าไม่มี หรือมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อคุณภาพชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับ 8% ก่อนรับการรักษาด้วยยา ซีรีไทด์

“ควบคุมอาการหอบหืดได้ดี” หมายถึง

- มีอาการมากกว่าระดับ 1 เป็นเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 วัน (อาการระดับ 1 หมายถึง มีอาการเป็นช่วงเวลาสั้นๆ ระหว่างวัน)
- มีการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น (SABA) เป็นเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 วัน และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้งต่อสัปดาห์
- มีค่า predicted peak expiratory flow ในตอนเช้ามักกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80
- ไม่มีอาการที่ทำให้ตื่นในตอนกลางคืน
- ไม่มีอาการกำเริบ
- ไม่มีอาการข้างเคียงจากยาจนต้องเปลี่ยนการรักษา

“ควบคุมอาการหอบหืดได้ทั้งหมด” หมายถึง

- ไม่มีอาการเลย
- ไม่มีการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น (SABA)
- มีค่า predicted peak expiratory flow ในตอนเช้ามักกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80
- ไม่มีอาการที่ทำให้ตื่นในตอนกลางคืน
- ไม่มีอาการกำเริบ
- ไม่มีอาการข้างเคียงจากยาจนต้องเปลี่ยนการรักษา

ผลจากอีก 2 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์ จะมีการทำงานของปอดดีขึ้น จำนวนวันที่ไม่มีอาการมากขึ้น (symptom free days) การใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการลดลง ขนาดของคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ใช้ลดลง 60% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดอย่างเดียว ขณะเดียวกันก็ยังสามารถควบคุมภาวะหลอดลมอักเสบที่เป็นอยู่ได้โดยวัดจากการตรวจชิ้นเนื้อที่หลอดลม และการทำ bronchoalveolar lavage

มีการศึกษาเพิ่มเติม พบว่าการรักษาด้วยยา ซีรีไทด์ ทำให้อาการหอบหืดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การทำงานของปอดดีขึ้น และลดการใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการลงได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาฟลูติคาโซน โปรพิอเนท หรือ ซัลเมทาร์อลชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษา GOAL พบว่าผลเหล่านี้จะยังคงอยู่อย่างน้อย 12 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์

**กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)**

**กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ที่มีอาการโดยไม่จำกัดว่าต้องมีปฏิกริยาตอบสนอง (reversibility) ต่อยากกลุ่ม beta2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นได้ร้อยละ 10**

จากการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled นานกว่า 6 เดือน พบว่าการใช้ยา ซีรีไทด์ ในขนาด 50/250 และ 50/500 ไมโครกรัมอย่างสม่ำเสมอ ช่วยทำให้การทำงานของปอดดีขึ้นอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ ช่วยลดอาการเหนื่อย และลดการใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการลงได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังช่วยให้ภาวะสุขภาพของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย

### กลุ่มผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรัง (COPD) ที่มีอาการและมีปฏิริยาตอบสนอง (reversibility) ต่อยาในกลุ่ม beta2-agonist แบบออกฤทธิ์สั้น น้อยกว่าร้อยละ 10

จากการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled ที่นาน 6 และ 12 เดือน พบว่าการใช้ยา ซีรีไทด์ ในขนาด 50/500 ไมโครกรัมอย่างสม่ำเสมอ ช่วยทำให้การทำงานของปอดดีขึ้นอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ ช่วยลดอาการเหนื่อย และลดการใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการลงได้อย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษานาน 12 เดือน พบว่าความเสี่ยงในการเกิดอาการกำเริบของโรคหอบหืดเรื้อรัง และความจำเป็นที่ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตอโรยด์ชนิดรับประทานลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังช่วยให้ภาวะสุขภาพของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย

การใช้ยา ซีรีไทด์ ในขนาด 50/500 ไมโครกรัมมีประสิทธิภาพในการช่วยให้การทำงานของปอดดีขึ้น ภาวะสุขภาพดีขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการกำเริบของโรคหอบหืดเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่ยังคงสูบบุหรี่อยู่และผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้ว

### การศึกษา TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health)

TORCH เป็นการศึกษาระยะเวลา 3 ปี เพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วย ซีรีไทด์ แอคคิวเฮลเลอร์ ขนาด 50/500 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา ซัลเมทาร์อล แอคคิวเฮลเลอร์ 50 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา ฟลูติคาโซน โปรฟิอานเท แอคคิวเฮลเลอร์ 500 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา หรือยาหลอกต่ออัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรังที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงโดยมีค่า baseline (pre-bronchodilator) FEV<sub>1</sub> < 60% ของ predicted normal ได้รับยาแบบ double-blind โดยวิธีการสุ่ม ในระหว่างการศึกษานุญาตให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรังด้วยยาเดิมของผู้ป่วย ยกเว้นยาฟอสเฟตคอร์ติโคสเตอโรยด์ชนิดอื่น ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นาน และ long-term systemic corticosteroid มีการประเมินอัตราการรอดชีวิตในระยะ 3 ปี ในผู้ป่วยทุกรายโดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยได้ออกจากการวิจัยและหยุดยาที่ทำกรวิจัยแล้ว primary endpoint คือการลดลงของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 3 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ซีรีไทด์ เมื่อเทียบกับยาหลอก

	ยาหลอก จำนวน 1,524 ราย	ซัลเมทาร์อล 50 จำนวน 1,521 ราย	ฟลูติคาโซน โปรฟิอานเท 500 จำนวน 1,534 ราย	ซีรีไทด์ 50/500 จำนวน 1,533 ราย
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 3 ปี				
จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิต	231	205	246	193

(%)	(15.2%)	(13.5%)	(16.0%)	(12.6%)
Hazard Ratio vs ยา หลอก (CIs)	N/A	0.879 (0.73, 1.06)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
p value		0.180	0.525	0.052 <sup>1</sup>
Hazard Ratio ซีรีไทด์ 50/500 vs components (CIs)	N/A	0.932 (0.77, 1.13)	0.774 (0.64, 0.93)	N/A
p value		0.481	0.007	

<sup>1</sup> มีการปรับค่า p value สำหรับ 2 interim analyses เพื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลหลักโดยเปรียบเทียบจาก log-rank analysis และจัดกลุ่มโดยสถานะการสูบบุหรี่

ซีรีไทด์ ช่วยลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตในระยะเวลาใดๆ ในระยะ 3 ปีเท่ากับ 17.5% เปรียบเทียบกับยาหลอก (Hazard Ratio 0.825 (95% CI: 0.68, 1.00, p=0.052; ค่าทั้งหมดได้ถูกปรับสำหรับ interim analyses)) ความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะ 3 ปีลดลง 12% สำหรับซัลเมทาร์อลเปรียบเทียบกับยาหลอก (p=0.180) และเพิ่มขึ้นเท่ากับ 6% สำหรับฟลูติคาโซน โพรพิอานเทเปรียบเทียบกับยาหลอก (p=0.525)

จากการวิเคราะห์โดยใช้ Cox's Proportional Hazards model โดยมี Hazard Ratio เท่ากับ 0.811 (95% CI: 0.670, 0.982, p=0.031) สำหรับ ซีรีไทด์ เปรียบเทียบกับยาหลอกซึ่งหมายถึงความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 3 ปีลดลงเท่ากับ 19% โมเดลนี้ได้รับการปรับค่าสำหรับปัจจัยสำคัญ (สถานะการสูบบุหรี่ อายุ เพศ ถิ่นที่อยู่ ค่า baseline FEV<sub>1</sub> และ Body Mass Index) ไม่พบหลักฐานที่แสดงว่าผลของการรักษาเปลี่ยนแปลงโดยปัจจัยเหล่านี้

เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 3 ปีเนื่องจากสาเหตุที่เกี่ยวข้องโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังเท่ากับ 6% สำหรับยาหลอก 6.1% สำหรับซัลเมทาร์อล 6.9% สำหรับฟลูติคาโซน โพรพิอานเท และ 4.7% สำหรับซีรีไทด์ ซีรีไทด์ ลดอัตราการกำเริบของโรคขั้นปานกลางถึงรุนแรงลงเท่ากับ 25% (95% CI: 19% ถึง 31%, p<0.001) เปรียบเทียบกับยาหลอก ซีรีไทด์ ลดอัตราการกำเริบของโรคลงเท่ากับ 12% เปรียบเทียบกับซัลเมทาร์อล (95% CI: 5% ถึง 19%, p=0.002) และ 9% เปรียบเทียบกับฟลูติคาโซน โพรพิอานเท (95% CI: 1% ถึง 16%, p=0.024) ซัลเมทาร์อล และฟลูติคาโซน โพรพิอานเทลดอัตราการกำเริบของโรคลงได้อย่างมีนัยสำคัญ เปรียบเทียบกับยาหลอกเท่ากับ 15% (95% CI: 7% ถึง 22%, p<0.001) และ 18% (95% CI: 11% ถึง 24%, p<0.001) ตามลำดับ

ด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่วัดโดยใช้แบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) มีการพัฒนาที่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยตัวยาทุกตัวเปรียบเทียบกับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในระยะเวลา 3 ปีสำหรับ ซีรีไทด์ เปรียบเทียบกับยาหลอกเท่ากับ -3.1 units (95% CI: -4.1 ถึง -2.1, p<0.001) เปรียบเทียบกับซัลเมทาร์อลเท่ากับ -2.2 units (p<0.001) และเปรียบเทียบกับฟลูติคาโซน โพรพิอานเทเท่ากับ -1.2 units (p=0.017)

ในระยะเวลา 3 ปีของการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ซีรีไทด์ มีค่า FEV<sub>1</sub> สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ค่าเฉลี่ยความแตกต่างในระยะเวลา 3 ปีเท่ากับ 92 มิลลิลิตร 95% CI: 75 ถึง 108 มิลลิลิตร, p<0.001) ซีรีไทด์ ยังมีประสิทธิผลดีกว่าซัลเมทาโรล และฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท ในการเพิ่มค่า FEV<sub>1</sub> (ค่าเฉลี่ยความแตกต่างเท่ากับ 50 มิลลิลิตร p<0.001 สำหรับซัลเมทาโรล และ 44 มิลลิลิตร p<0.001 สำหรับฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท)

โอกาสที่จะพบการรายงานปอดบวมเป็นอาการไม่พึงประสงค์ในช่วง 3 ปีของการศึกษาเท่ากับ 12.3% สำหรับกลุ่มยาหลอก 13.3% สำหรับกลุ่มซัลเมทาโรล 18.3% สำหรับกลุ่มฟลูติคาโซน โพรพิอานเททและ 19.6% สำหรับกลุ่ม ซีรีไทด์ (Hazard Ratio สำหรับ ซีรีไทด์ เมื่อเทียบกับยาหลอก: 1.64, 95% CI: 1.33 ถึง 2.01, p<0.001) ไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับปอดบวม การเสียชีวิตในระหว่างการรักษาที่มีการวินิจฉัยแล้วว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากปอดบวม พบ 7 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 9 รายในกลุ่มซัลเมทาโรล 13 รายในกลุ่มฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท และ 8 รายในกลุ่ม ซีรีไทด์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของโอกาสที่จะเกิดกระดูกหัก (ยาหลอก 5.1% ซัลเมทาโรล 5.1% ฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท 5.4% และซีรีไทด์ 6.3% Hazard Ratio ของ ซีรีไทด์ เทียบกับยาหลอก: 1.22, 95% CI: 0.87 ถึง 1.72, p=0.248) อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับความผิดปกติทางตา กระดูก และ HPA axis มีค่าต่ำและไม่พบความแตกต่างระหว่างแต่ละกลุ่มการรักษา ไม่พบหลักฐานของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางหัวใจเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยซัลเมทาโรล

### การใช้ยารักษาหอบหืดที่มีฟลูติคาโซน โพรพิอานเททเป็นส่วนประกอบในระหว่างตั้งครรภ์

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบย้อนหลังเชิงสังเกตการณ์โดยการใช้บันทึกสุขภาพอิเล็กทรอนิกส์จากสหราชอาณาจักรเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (MCMs) หลังจากได้รับยาพ่นสูดฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท เพียงตัวเดียว และ ซีรีไทด์ ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เปรียบเทียบกับยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ไม่มีฟลูติคาโซน โพรพิอานเททเป็นส่วนประกอบ การเปรียบเทียบกับยาหลอกไม่ถูกรวมอยู่ในการศึกษารั้งนี้

จากกลุ่มผู้ป่วยโรคหอบหืดในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตอรอยด์ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์จำนวน 5,362 ราย พบการเกิดความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (MCMs) 131 ราย ผู้ป่วย 1,612 ราย (30%) ที่ได้รับยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท หรือ ซีรีไทด์ พบการเกิดความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (MCMs) 42 ราย ค่า adjusted odds ratio สำหรับ MCMs ในเวลา 1 ปีเท่ากับ 1.1 (95% CI: 0.5-2.3) สำหรับผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคหอบหืดในระดับปานกลางที่ได้รับยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเททเทียบกับที่ได้รับยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ไม่ใช่ฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท และเท่ากับ 1.2 (95% CI: 0.7-2.0) สำหรับผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคหอบหืดในระดับรุนแรง ไม่พบความแตกต่างต่อความเสี่ยงที่จะเกิด MCMs ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท ตัวเดียวเทียบกับ ซีรีไทด์ หลังจากได้รับยาในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ค่า absolute risks ของการเกิด MCM ในทุกระดับความรุนแรงของโรคหอบหืดอยู่ในช่วง 2.0-2.9 ต่อ 100 ของสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเททซึ่งใกล้เคียงกับผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ 15,840 รายที่ไม่เคยได้รับการรักษาโรคหอบหืดในฐานข้อมูล general practice research (เกิด MCM 2.8 เหตุการณ์ต่อ 100 การตั้งครรภ์)

## กลไกการออกฤทธิ์

ซีรีไทด์ ประกอบด้วยตัวยา 2 ชนิดคือ ซัลเมทาร์อล และฟลูติคาโซน โพรพืออเนทซึ่งยาแต่ละตัวมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน โดยซัลเมทาร์อลช่วยป้องกันอาการหอบหืด ส่วนฟลูติคาโซน โพรพืออเนทช่วยให้การทำงานของปอดดีขึ้นและช่วยป้องกันการกำเริบของโรคหืด ซีรีไทด์ ช่วยให้การบริหารยาของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta-agonist ร่วมกับยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดสะดวกขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 2 ชนิด มีดังต่อไปนี้

### ซัลเมทาร์อล

ซัลเมทาร์อลออกฤทธิ์ได้นาน 12 ชั่วโมง มีผลเฉพาะเจาะจงต่อ beta2-adrenoceptor โดยส่วนที่เป็น side chain ยาวจับกับ exo-site ของ receptor เป็นผลให้มีประสิทธิภาพในการป้องกันการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากสารฮีสตามีน และทำให้การขยายตัวของหลอดลมอยู่ได้นานกว่า (อย่างน้อย 12 ชั่วโมง) การใช้ beta2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นที่ชักันทั่วไปในขนาดที่แนะนำ

จากการศึกษาในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่าซัลเมทาร์อลมีประสิทธิภาพสูง และออกฤทธิ์ยาวนานในการยับยั้งการหลั่งของสาร mediators เช่น histamine, leukotrienes และ prostaglandin D2 จาก mast cell จากปอดของมนุษย์

ในมนุษย์ การให้ยาซัลเมทาร์อลเพียงครั้งเดียวจะยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อ allergen ที่ผ่านเข้ามาทางลมหายใจได้ทั้งในช่วงแรกและช่วงหลังของปฏิกิริยาภูมิแพ้ ฤทธิ์ในการยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อ allergen ในช่วงหลังนี้คงอยู่ได้นานกว่า 30 ชั่วโมง ถึงแม้ว่าฤทธิ์ในการขยายหลอดลมจะหมดไปแล้วก็ตาม การพ่นซัลเมทาร์อลเพียงครั้งเดียวสามารถบรรเทาอาการ hyper-responsiveness ของหลอดลมได้ คุณสมบัติเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าซัลเมทาร์อลมีฤทธิ์เพิ่มเติมที่ไม่เกี่ยวกับการขยายหลอดลมอยู่ด้วย แต่ความสำคัญทางคลินิกยังไม่ชัดเจนเพียงพอ กลไกนี้แตกต่างจากฤทธิ์ต้านการอักเสบของคอร์ติโคสเตอรอยด์

### ฟลูติคาโซน โพรพืออเนท

เมื่อให้ยาฟลูติคาโซน โพรพืออเนทชนิดพ่นสูดตามขนาดที่แนะนำจะให้ผลดีในการต้านการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในปอด ช่วยลดอาการและการกำเริบของโรคหืดโดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ เหมือนที่พบในการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ทาง systemic

โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูติคาโซน โพรพืออเนทชนิดพ่นสูดเป็นเวลานานและแม้กระทั่งในขนาดยาสูงสุดที่แนะนำทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ปริมาณ adrenocortical hormones ที่หลั่งออกมาต่อวันยังคงอยู่ในช่วงปกติหลังจากเปลี่ยนยาจากสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดตัวอื่นมาเป็นฟลูติคาโซน โพรพืออเนทชนิดพ่นสูด พบว่าปริมาณสาร adrenal hormones ที่หลั่งต่อวันจะค่อยๆ ปรับตัวดีขึ้นทั้งในผู้ป่วยที่เคยได้รับ หรือกำลังได้รับการรักษาด้วยสเตอรอยด์ชนิดรับประทานเป็นครั้งคราว ทั้งนี้แสดงให้เห็นถึงการกลับคืนมาสู่ปกติของการทำงานของต่อมหมวกไต



จากการศึกษาโดยวิธี stimulation test พบว่าค่า adrenal reserve ก็ยังคงปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูทิกาคาโซน โพรพิอานเททชนิดพ่นสูดเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามควรตระหนักไว้เสมอว่ายังมีผลของความบกพร่องของ adrenal reserve อยู่ยาวนานพอควรจากการที่เคยได้รับยาตัวอื่นมาก่อน (โปรดดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

### เภสัชจลนศาสตร์

ไม่พบผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัวเมื่อให้ยาซัลเมทาโรล กับฟลูทิกาคาโซน โพรพิอานเทท ร่วมกันโดยวิธีการพ่นสูดทั้งในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์

เพื่อวัตถุประสงค์ในการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา จึงควรพิจารณาตัวยาแต่ละตัวแยกกัน

จากการศึกษาปฏิบัติการระหว่างกันของยาแบบ crossover, placebo-controlled ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 15 ราย โดยให้ ซีรีเวนท์ (50 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้งโดยการพ่นสูด) ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 คือ ketoconazole (ขนาด 400 มก. วันละครั้งโดยการรับประทาน) เป็นเวลา 7 วัน พบว่ามีระดับ ยาซัลเมทาโรลในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $C_{max}$  เป็น 1.4 เท่าและ AUC เป็น 15 เท่า) แต่ไม่พบ การสะสมของซัลเมทาโรลเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาซ้ำอีก อาสาสมัคร 3 รายต้องหยุดการใช้ยา ซีรีเวนท์ ร่วมกับ ketoconazole เนื่องจากมี QTc prolongation หรือมีอาการใจสั่นร่วมกับ sinus tachycardia ส่วนอาสาสมัคร 12 รายที่เหลือที่ได้รับ ซีรีเวนท์ ร่วมกับ ketoconazole ไม่พบผลทางคลินิกที่มีนัยสำคัญต่ออัตราการเต้นของ หัวใจ ระดับโปแทสเซียมในเลือด หรือ QTc duration (โปรดดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง และปฏิบัติการระหว่าง กันของยา)

### ซัลเมทาโรล

ซัลเมทาโรลออกฤทธิ์เฉพาะที่ในปอด ดังนั้นระดับยาในพลาสมาจึงไม่สัมพันธ์กับผลการรักษา นอกจากนี้ข้อมูล ทางเภสัชจลนศาสตร์ของซัลเมทาโรลยังคงมีน้อย เพราะต้องใช้วิธีการที่ยุ่งยากในการตรวจหาระดับยาใน พลาสมาซึ่งมีระดับต่ำมาก (200 pg/ml หรือต่ำกว่า) จากการพ่นสูดตามขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา การใช้ยาซัลเมทาโรล ซินาฟอเอทตามขนาดที่แนะนำเป็นประจำจะทำให้สามารถวัดระดับ hydroxynaphthoic acid ในเลือดได้ในระดับคงที่ประมาณ 100 ng/ml ซึ่งต่ำกว่าระดับคงที่ที่พบในการศึกษาความเป็นพิษของยา ประมาณ 1,000 เท่า และการใช้ยาเป็นประจำ (มากกว่า 12 เดือน) ในผู้ป่วยที่มีอาการอุดตันของทางเดิน หายใจไม่พบว่าทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายแต่อย่างใด

จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าซัลเมทาโรลส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมไปเป็น alpha-hydroxysalmeterol (aliphatic oxidation) โดย cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) จากการศึกษาดังกล่าวโดยให้ยาแบบซ้ำๆ ด้วยซัล เมทาโรลร่วมกับ erythromycin ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ ต่อผลทางเภสัชพลศาสตร์เมื่อให้ erythromycin ในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา อย่างไรก็ตามจาก การศึกษาปฏิบัติการระหว่างกันของซัลเมทาโรลกับ ketoconazole พบว่าระดับยาซัลเมทาโรลในพลาสมาเพิ่ม สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (โปรดดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง และปฏิบัติการระหว่างกันของยา)

## ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท

ระดับยาในเลือด (absolute bioavailability) ของยาฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทสำหรับเครื่องพ่นสูดแต่ละชนิด ประมาณการมาจากการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้โดยวิธีพ่นสูดและทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี ค่าโดยประมาณของระดับยาในเลือด (absolute bioavailability) สำหรับฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท แอควิเฮเลอร์ เท่ากับ 7.8% ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท ดิสค์เฮเลอร์ เท่ากับ 9.0% ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท อีโวเฮเลอร์ เท่ากับ 10.9% ซัลเมทาร์อล-ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท อีโวเฮเลอร์ เท่ากับ 5.3% และ ซัลเมทาร์อล-ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท แอควิเฮเลอร์ เท่ากับ 5.5% ตามลำดับ

ปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายในผู้ป่วยโรคหืด หรือผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) หลังให้ยาฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทชนิดพ่นสูดจะอยู่ในระดับต่ำกว่าคนปกติ การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่เกิดขึ้นในปอดโดยช่วงแรกยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วต่อมาจะลดลง แต่ยังคงดูดซึมติดต่อกันเป็นเวลานาน หลังการพ่นสูดยาที่ค้างอยู่ในปากอาจถูกกลืนลงไป แต่ยาเหล่านี้จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อยมาก เนื่องจากตัวยาละลายน้ำได้น้อย และถูกเมตาบอไลส์ก่อนเข้าสู่ร่างกาย จึงมีผลทำให้ค่า oral availability ต่ำกว่าร้อยละ 1 การเพิ่มขนาดยาพ่นสูดมีผลทำให้ปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสูงขึ้นด้วยตัวยาฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทมีค่าการขจัดออกจากพลาสมาสูงถึง 1,150 มล./นาที

ค่าปริมาตรการกระจายตัวที่ภาวะคงตัว (steady-state) ประมาณ 300 ลิตร และค่า terminal half life ประมาณ 8 ชั่วโมง

ค่า plasma protein binding สูงปานกลางประมาณร้อยละ 91

ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทถูกกำจัดออกจากระบบหมุนเวียนโลหิตในร่างกายอย่างรวดเร็วส่วนใหญ่ถูกเมตาบอไลส์โดยเอนไซม์ cytochrome P450 CYP3A4 เปลี่ยนเป็น carboxylic acid metabolite ที่ไม่ออกฤทธิ์

ฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทถูกกำจัดออกทางไตน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 0.2) และถูกกำจัดออกในรูปของเมตาบอไลต์น้อยกว่าร้อยละ 5

ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เพราะอาจทำให้ระดับยาฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทในร่างกายสูงขึ้นได้

## กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

### ซีรีไทด์ แอควิเฮเลอร์

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรโดยการใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยโรคหืด (จาก 9 การศึกษาของฟลูทิกาโซน โพรพิอานเท และ 5 การศึกษาของซัลเมทาร์อล) พบผลดังนี้

- ระดับฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทเพิ่มสูงขึ้นหลังจากได้รับ ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) เมื่อเทียบกับฟลูทิกาโซน โพรพิอานเทเพียงอย่างเดียว (100 ไมโครกรัม) ในเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (ratio 1.52 [90% CI: 1.08, 2.13]) และเด็ก (ratio 1.20 [90% CI: 1.06, 1.37])

- ระดับฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนทเพิ่มสูงขึ้นในเด็กที่ได้รับ ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) เมื่อเทียบกับเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (ratio 1.63 [90% CI: 1.35, 1.96])
- ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกของผลที่พบนี้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางคลินิกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของผลกระทบต่อ HPA axis เมื่อเทียบระหว่าง ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) และฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนท (100 ไมโครกรัม) ทั้งในเด็กวัยรุ่น ผู้ใหญ่และเด็ก
- เมื่อให้ ซีรีไทด์ ขนาดสูง 50/500 ไมโครกรัม พบว่าระดับของฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนทใกล้เคียงกันกับการให้ฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนทเพียงอย่างเดียวในขนาดที่เท่ากัน
- ระดับซัลเมทาร์อลจะเพิ่มสูงขึ้นในเด็กที่ได้รับ ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) เมื่อเทียบกับเด็กวัยรุ่น และผู้ใหญ่ (ratio 1.23 [90% CI: 1.10, 1.38])
- ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกของผลที่พบนี้ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของผลต่อหัวใจและหลอดเลือด หรือการเกิดอาการสั้นระหว่างผู้ใหญ่ เด็กวัยรุ่น และเด็กจากการศึกษาทางคลินิกเป็นเวลา 12 สัปดาห์

### ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลทางพิษวิทยาของยาซัลเมทาร์อล ซินาฟอเอท และฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนทในสัตว์ทดลอง ผลทางพิษวิทยาเหล่านี้จะพบเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเกินกว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์มาก และเป็นผลที่คาดว่าจะพบในยากลุ่ม beta2-adrenoreceptor agonist ชนิดออกฤทธิ์แรงและ glucocorticosteroid เท่านั้น ไม่พบว่าซัลเมทาร์อล ซินาฟอเอท และฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนทมีผลทางด้าน genetic toxicity

จากผลการศึกษาระยะยาว พบว่าซัลเมทาร์อล ซินาฟอเอททำให้เกิด benign tumours ของกล้ามเนื้อเรียบใน mesovarium ของหนู (rat) และในมดลูกของหนู (mice) ได้

กลุ่มสัตว์ฟันแทะ (rodents) จะไวต่อการกระตุ้นให้เกิดเนื้องอกจากผลทางเภสัชวิทยาของยา อย่างไรก็ตาม ซัลเมทาร์อลไม่ได้ถูกพิจารณาว่าเป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์

การให้ยา ซัลเมทาร์อลร่วมกับฟลูทาคาโซน โปรพิอเนนทในขนาดสูงๆ มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือดได้ในหนู (rats) พบ mild atrial myocarditis และ focal coronary arteritis พยาธิสภาพดังกล่าวข้างต้นเกิดขึ้นชั่วคราว และจะหายไปตัวเองเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ

ในสุนัข การให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกันจะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้นมากกว่าการให้ยาซัลเมทาร์อลอย่างเดียว จากการศึกษาก่อนในมนุษย์ ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงต่อหัวใจเกิดขึ้นแต่อย่างใด

การให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกันไม่ได้ก่อให้เกิดผลทางพิษวิทยาอื่นๆ ในสัตว์ทดลอง

## รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### ส่วนประกอบของตัวยาไม่สำคัญ

lactose (ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนจากนม)

### การเข้ากันไม่ได้กับยาอื่น

ไม่มีรายงาน

### อายุของยา

วันสิ้นอายุของยาระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

### ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

ห้ามเก็บในที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C.

เก็บในที่แห้ง

เครื่อง แอคคิวเฮลเลอร์ บรรจุอยู่ในซองอลูมิเนียมปิดสนิท เมื่อเปิดใช้ครั้งแรกแล้วให้ทิ้งซองได้

### คำแนะนำในการใช้ยา/วิธีการใช้เครื่องมือ

เครื่อง แอคคิวเฮลเลอร์ บรรจุอยู่ในซองอลูมิเนียมปิดสนิทสำหรับป้องกันความชื้น ควรเปิดซองนี้เมื่อพร้อมจะใช้ยาในครั้งแรกเท่านั้น และเมื่อเปิดใช้แล้วให้ทิ้งซองได้

เครื่องแอคคิวเฮลเลอร์จะปลดปล่อยผงยาซึ่งสามารถสูดเพื่อส่งผ่านผงยาเข้าไปสู่ปอดได้

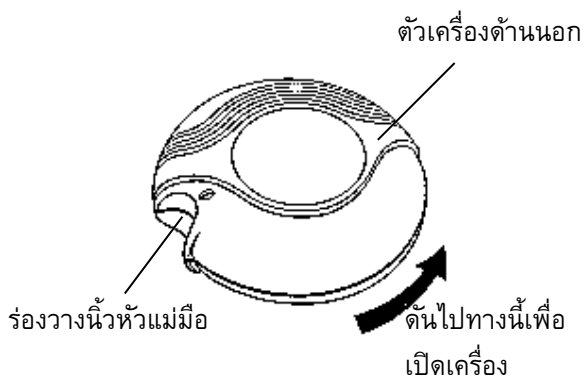
เปิดเครื่อง แอคคิวเฮลเลอร์ แล้วดันแกนเลื่อนไปให้สุด วางปากกระบอกของเครื่องมือไว้ในปากโดยใช้ริมฝีปากอมไว้รอบปากกระบอก สูดผงยาให้หมดแล้วจึงปิดเครื่อง

ตัวเลขที่แสดงอยู่บนเครื่อง แอคคิวเฮลเลอร์ หมายถึงจำนวนบลิสเตอร์บรรจุยาที่เหลืออยู่ในเครื่อง

### วิธีการใช้ ซีรีไทด์ แอคคิวเฮลเลอร์

#### ตำแหน่ง “ปิด” (รูปที่ 1)

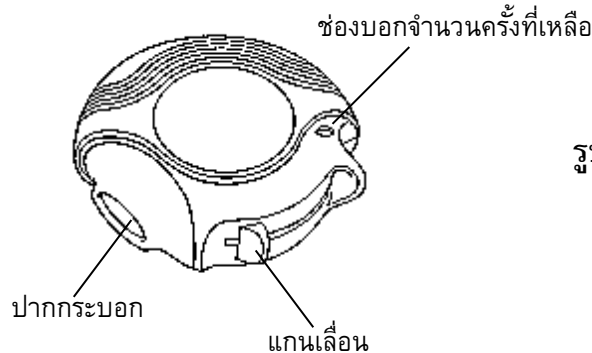
เมื่อนำเครื่อง แอคคิวเฮลเลอร์ ออกจากกล่องและเปิดซองอลูมิเนียมออกแล้ว เครื่องควรอยู่ในตำแหน่ง “ปิด”



รูปที่ 1

## ตำแหน่ง “เปิด” (รูปที่ 2)

ใน 1 เครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ จะบรรจุผงยาไว้สำหรับใช้ได้ทั้งหมด 28 หรือ 60 ครั้ง โดยผงยาบรรจุแยกกันไว้ในแต่ละบลิสเตอร์ และมีช่องบอกตัวเลขเพื่อให้ทราบว่ามียาเหลืออยู่สำหรับใช้ได้กี่ครั้ง



รูปที่ 2

แต่ละบลิสเตอร์จะมีปริมาณผงยาที่แน่นอน และถูกสุخنมาอย่างดี ไม่จำเป็นต้องดูแลรักษาบลิสเตอร์ และเมื่อยาหมดจะไม่สามารถเติมผงยาเพื่อนำกลับมาใช้ซ้ำได้อีก

ที่ด้านบนของเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ จะมีช่องบอกตัวเลข เพื่อให้ทราบว่ามียาเหลืออยู่สำหรับใช้ได้กี่ครั้ง

เลข 5 ถึงเลข 0 จะเป็นสีแดงเพื่อเตือนว่า ยาใกล้จะหมดแล้ว

เครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ มีวิธีการใช้ที่ง่าย เมื่อต้องการใช้ยาให้ทำตามขั้นตอน 5 ขั้นตอนดังนี้

1. เปิด (open)
2. เลื่อน (slide)
3. สูด (inhale)
4. ปิด (close)
5. บ้วนปาก (rinse)

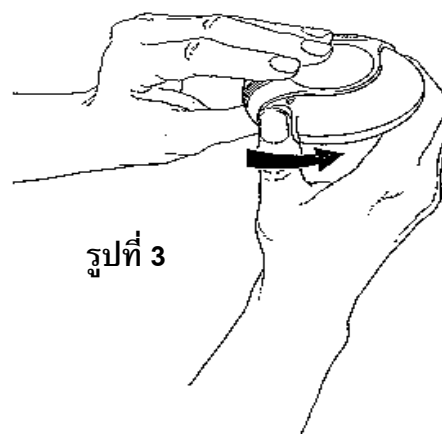
### เครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ทำงานอย่างไร

เมื่อแกนเลื่อนของเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ถูกเลื่อนขึ้นไป จะทำให้รูเล็กๆ ที่ปากกระบอกของเครื่องเปิดออกและผงยาจะถูกปล่อยออกมาพร้อมที่จะให้ผู้ป่วยสูดยาได้ทันที เมื่อปิดเครื่อง แกนเลื่อนจะเลื่อนกลับสู่ตำแหน่งเดิมโดยอัตโนมัติ และพร้อมสำหรับการใช้ครั้งต่อไป ตัวเครื่องด้านนอกจะเป็นตัวปกป้องเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ เมื่อเครื่องไม่ได้อยู่ในสภาวะใช้งาน

### วิธีการใช้

1. เปิด (รูปที่ 3)

เปิดเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ โดยใช้มือข้างหนึ่งจับที่ตัวเครื่องด้านนอกไว้ แล้วใช้นิ้วหัวแม่มือของอีกมือหนึ่งวางลงที่ร่อง ดันนิ้วหัวแม่มือในทิศทาง

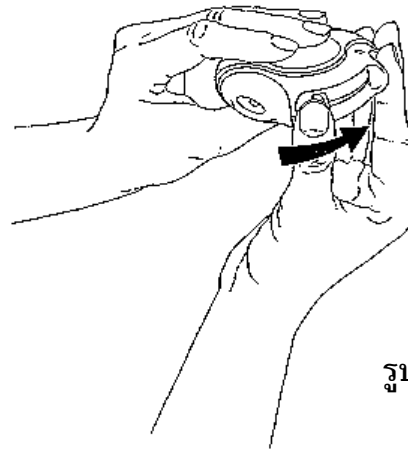


รูปที่ 3

ออกจากตัวไปจนสุด

## 2. เลื่อน (รูปที่ 4)

ถือเครื่องไว้โดยให้ด้านปากกระบอกหันเข้าหาผู้ป่วย ดันแกนเลื่อนออกไปจนสุด จนได้ยินเสียง “คลิก” ขณะนี้ เครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ก็พร้อมที่จะใช้งานแล้ว ในทุกๆ ครั้งที่ดันแกนเลื่อนไปด้านหลังจะมีผงยาถูก ปลดปล่อยออกมาและพร้อมให้สูดยา จำนวนครั้งที่เหลืออยู่ จะลดลงโดยดูผลที่ช่องบอกตัวเลขได้ ดังนั้นห้ามเลื่อน แกนเลื่อนเล่นทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปลดปล่อยผง ยาโดยเปล่าประโยชน์

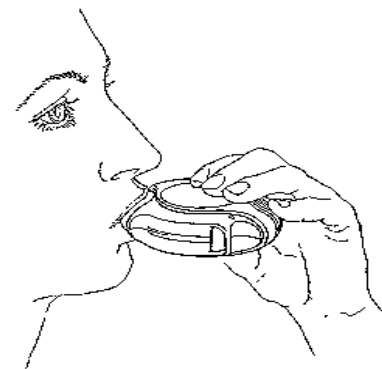


รูปที่ 4

## 3. สูด (รูปที่ 5)

ก่อนที่จะสูดยา แนะนำให้ผู้ป่วยอ่านขั้นตอนนี้ทั้งหมด อย่างละเอียดเสียก่อน

- ถือเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ให้ห่างจากปากไว้ก่อน แล้วหายใจออกให้สุด โปรดระลึกไว้เสมอว่าอย่าพ่นลมหายใจเข้าไปในเครื่อง
- ถือเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ โดยให้ส่วนปากกระบอก ทาบกับริมฝีปาก (ตามรูป) สูดลมหายใจเข้าทางปาก โดยผ่านทางเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ อย่างช้าๆ ให้ลึกที่สุด อย่าหายใจเข้าทางจมูก
- เอาเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ออกจากปาก
- กลั้นหายใจไว้อย่างน้อย 10 วินาที หรือให้นานที่สุดเท่าที่จะนานได้
- หายใจออกอย่างช้าๆ
- อาจไม่สามารถรับรู้รส หรือสัมผัสได้ว่ามีผงยาบนลิ้นแม้ว่าจะใช้ แอคคิวเฮเลอร์ ได้อย่างถูกต้อง

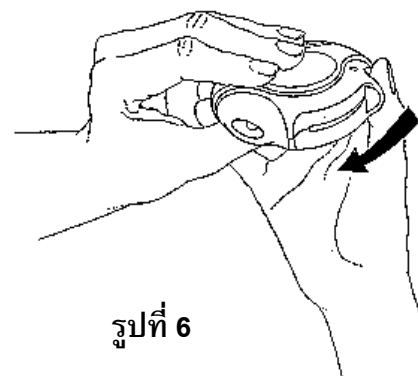


รูปที่ 5

## 4. ปิด (รูปที่ 6)

ปิดเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ โดยวางนิ้วหัวแม่มือ ลงบนร่อง แล้วเลื่อนกลับเข้าหาตัวจนสุด

เมื่อเครื่องถูกปิดจะมีเสียงดัง “คลิก” ตัวแกนเลื่อนจะ กลับมาที่ตำแหน่งเดิม และจะถูกตั้งเครื่องใหม่โดย อัตโนมัติเพื่อพร้อมใช้งานได้ในครั้งต่อไป



รูปที่ 6

## 5. บ้วนปาก

หลังจากนั้นให้บ้วนปากด้วยน้ำแล้วบ้วนน้ำทิ้ง

หากจำเป็นต้องสูดยาสองครั้งตามแพทย์สั่ง ควรปิดเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ก่อน และทำซ้ำในขั้นตอนที่ 1 ถึง 4 อีกครั้ง

### ข้อควรจำ

เก็บยานี้ไว้ในที่แห้ง

ควรปิดเครื่อง แอคคิวเฮเลอร์ ทุกครั้งที่ไม่ได้ใช้

อย่าพ่นลมหายใจเข้าไปในเครื่อง

ให้ทันแกนเลื่อนเมื่อต้องการจะช้ยาในครั้งต่อไปเท่านั้น

ห้ามช้ยาเกินขนาดที่แนะนำ เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

**ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**

บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

เลขทะเบียนตำรับยา 2C 37/55(N), 2C 38/55(N) และ 2C 39/55(N) สำหรับขนาด 50/100 ไมโครกรัม, 50/250 ไมโครกรัม และ 50/500 ไมโครกรัม ตามลำดับ

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา 8 ตุลาคม 2555

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร 15 ธันวาคม 2563

### คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้
2. ห้ามใช้ในผู้ที่ติดเชื้อราแบบแพร่กระจาย เว้นแต่ในกรณีจำเป็น
3. ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ โรคเบาหวาน วัณโรค โรคติดเชื้อไวรัส

Version number: GDS 37/IPI 22

Date of issue: 15 December 2020

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

SERETIDE ACCUHALER IPI 22.1 TH