



# ซีรีไทด์ อีโวเฮเลอร์

Salmeterol/Fluticasone propionate

## ส่วนประกอบตัวยาสำคัญ

ในการพ่น ซีรีไทด์ หนึ่งครั้งจะให้ตัวยาซัลเมทาโรล ซินาฟอเอทเทียบเท่ากับซัลเมทาโรล 25 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพืออเนท 50, 125 หรือ 250 ไมโครกรัม

## รูปแบบทางเภสัชกรรม

ยาพ่นสูด

## ข้อมูลทางคลินิก

### ข้อบ่งใช้

#### โรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร)

ใช้ ซีรีไทด์ อย่างสม่ำเสมอเพื่อควบคุมอาการที่เกิดจากโรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร) ซึ่งอาจรวมถึง

- ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการได้แล้วด้วยยากกลุ่ม long-acting beta-agonists และคอร์ติโคสเตอรอยด์ ชนิดพ่นสูด
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด แต่ยังคงมีอาการอยู่
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาขยายหลอดลมอย่างสม่ำเสมอ แต่จำเป็นต้องใช้ยากอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดร่วมด้วย

#### โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

ใช้ ซีรีไทด์ อย่างสม่ำเสมอเพื่อควบคุมอาการที่เกิดจากโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) รวมทั้งโรคหลอดลมอักเสบชนิดเรื้อรัง และโรคถุงลมโป่งพอง ซีรีไทด์ ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality)

## ขนาดยาและวิธีใช้

ซีรีไทด์ อีโวเฮเลอร์ ใช้โดยวิธีพ่นสูดเท่านั้น

เพื่อให้ได้ผลเต็มที่ในการรักษา ผู้ป่วยควรใช้ยา ซีรีไทด์ อีโวเฮเลอร์ ตามคำแนะนำของแพทย์อย่างสม่ำเสมอ ถึงแม้จะไม่มีอาการ

ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินโดยแพทย์อย่างสม่ำเสมอเพื่อให้แน่ใจว่าได้รับยา ซีรีไทด์ ในขนาดที่เหมาะสม การปรับขนาดยาควรทำตามคำแนะนำของแพทย์เท่านั้น

## โรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร)

ควรปรับลดขนาดยาจนถึงขนาดต่ำสุดที่ยังคงให้ผลควบคุมอาการไว้ได้

ในกรณีที่ใช้ ซีรีไทด์ วันละ 2 ครั้ง และสามารถควบคุมอาการได้แล้ว แพทย์อาจพิจารณาปรับลดขนาดยามาเหลือเพียงวันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดต่ำสุดที่ยังคงให้ผลในการควบคุมอาการได้

ผู้ป่วยควรได้รับยา ซีรีไทด์ ที่มีตัวยาฟลูติคาโซน โปรฟิอูเนทในขนาดที่เหมาะสมกับความรุนแรงของโรค

ผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียวแต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ดีพอ การเปลี่ยนมาใช้ยา ซีรีไทด์ โดยให้ขนาดของคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่เท่ากัน อาจมีผลในการควบคุมอาการหอบหืดได้ดีขึ้น

ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว และสามารถควบคุมอาการได้แล้ว การเปลี่ยนมาใช้ยา ซีรีไทด์ แทนนั้นอาจช่วยลดขนาดการใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์ลง โดยยังสามารถควบคุมอาการของโรคได้ หากต้องการข้อมูลเพิ่มเติม โปรดดู เกสซ์พาสศาสตร์

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้:

### ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป

พ่นยา 2 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 25 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โปรฟิอูเนท 50 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา  
หรือ พ่นยา 2 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 25 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โปรฟิอูเนท 125 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา  
หรือ พ่นยา 2 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 25 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โปรฟิอูเนท 250 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา

### เด็กอายุมากกว่า 4 ปีขึ้นไป

พ่นยา 2 ครั้ง (ซัลเมทาร์อล 25 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โปรฟิอูเนท 50 ไมโครกรัม) วันละ 2 เวลา

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการใช้ ซีรีไทด์ ในเด็กอายุต่ำกว่า 4 ปี

## โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

สำหรับผู้ใหญ่ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ พ่นยา 2 ครั้ง ขนาด 25/125 ไมโครกรัม ถึง 25/250 ไมโครกรัม ของซัลเมทาร์อล/ฟลูติคาโซน โปรฟิอูเนท วันละ 2 เวลา เมื่อใช้ ซีรีไทด์ แอควิวเฮเลอร์ ในขนาดยา 50/500 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุได้ (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

### กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ หรือในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับหรือไต

### ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ ซีรีไทด์ ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของยานี้

## คำเตือนและข้อควรระวัง

ไม่แนะนำให้ใช้ ซีรีไทด์ อีโวลูเออร์ เพื่อบรรเทาอาการหอบหืดแบบเฉียบพลัน แต่ควรใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็วและสั้น (เช่น ซัลบิวตามอล) และแนะนำให้ผู้ป่วยพักยานี้ไว้ตลอดเวลาเพื่อบรรเทาอาการที่อาจเกิดขึ้น

การเพิ่มการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อควบคุมอาการหอบหืดเป็นสิ่งชี้ให้เห็นถึงความล้มเหลวในการควบคุมอาการหอบหืด ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์

ความล้มเหลวในการควบคุมอาการหอบหืดที่เกิดอย่างทันทีทันใด และรุนแรงอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์ และควรพิจารณาเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ให้สูงขึ้น เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับยาซีรีไทด์ อยู่แต่ยังคงควบคุมอาการที่เกิดจากโรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร) ได้ไม่ดีพอ ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์

ไม่ควรหยุดการใช้ ซีรีไทด์ อย่างทันทีในผู้ป่วยหอบหืดเพราะอาจทำให้อาการของโรครุนแรงขึ้นได้ แต่ควรปรับลดขนาดยาลงภายใต้การดูแลของแพทย์ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) การหยุดใช้ยาอาจทำให้อาการทรุดลงได้ ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ที่ได้รับ ซีรีไทด์ มีรายงานว่าพบโรคปอดบวมเพิ่มขึ้น (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) แพทย์ควรเฝ้าระวังความเป็นไปได้ของการเกิดโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากอาการทางคลินิกของโรคปอดบวมมักคล้ายกับอาการกำเริบของโรค COPD เช่นเดียวกับยาพ่นสูดที่มีคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดอื่นๆ ควรใช้ ซีรีไทด์ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยวัณโรคปอด

ควรใช้ ซีรีไทด์ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นพิษ

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

ระดับโปแตสเซียมในซีรัมอาจลดลงชั่วคราวจากการใช้ยาในกลุ่ม sympathomimetic ในขนาดสูงกว่าขนาดรักษา ดังนั้นจึงควรใช้ยา ซีรีไทด์ ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มต่อการเกิดภาวะโปแตสเซียมในซีรัมต่ำ

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

ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยโรคหืด (โรคทางเดินหายใจอุดกั้นแบบไม่ถาวร) จึงจำเป็นต้องปรับลดขนาดของยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดให้อยู่ในระดับต่ำสุดที่สามารถควบคุมอาการได้

ควรระวังไว้เสมอว่า อาจเกิดการตอบสนองของต่อมหมวกไตบกพร่อง (impaired adrenal response) ได้ทั้งในภาวะฉุกเฉิน และไม่ฉุกเฉินซึ่งเป็นไปได้ที่จะเกิดภาวะ stress จึงควรพิจารณาให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่เหมาะสม (โปรดดู การได้รับยาเกินขนาด)

แนะนำให้ทำการตรวจวัดระดับความสูงของเด็กที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเป็นเวลานานอย่างสม่ำเสมอ

ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสเตอรอยด์ชนิดรับประทานมาก่อนแล้วเปลี่ยนมารักษาด้วยยาฟลูติคาโซน โปรพิอเนทชนิดพ่นสูดจะยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดการตอบสนองของต่อมหมวกไตบกพร่อง ดังนั้นจึงควรได้รับการดูแลเป็นพิเศษ และควรทำการตรวจวัดการทำงานของต่อมหมวกไตขึ้นนอกอย่างสม่ำเสมอ

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

ภายหลังจากยาออกสู่ตลาดแล้ว มีรายงานของปฏิกริยาระหว่างกันที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับฟลูติคาโซน โปรพิอเนทร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้เกิดอาการทาง systemic ที่เป็นผลจากคอร์ติโคสเตอรอยด์ รวมถึง Cushing's syndrome และกตการทำงานของต่อมหมวกไต ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ฟลูติคาโซน โปรพิอเนทร่วมกับ ritonavir เว้นแต่ได้พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากคอร์ติโคสเตอรอยด์ (โปรดดู ปฏิกริยาระหว่างกันของยา)

จากการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกันของยา พบว่าการใช้ร่วมกับ systemic ketoconazole ทำให้ระดับยาซีรีเวนท์ เพิ่มสูงขึ้นซึ่งอาจทำให้เกิด prolongation ของ QTc interval ได้ จึงควรระมัดระวังเมื่อต้องให้ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ออกฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole) ร่วมกับ ซีรีเวนท์ (โปรดดู ปฏิกริยาระหว่างกันของยา และเภสัชจลนศาสตร์)

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาพ่นสูดชนิดอื่น หลังจากผู้ป่วยได้รับยาอาจเกิดการหดเกร็งของหลอดลม (paradoxical bronchospasm) และเกิดเสียงหวีด (wheezing) เพิ่มขึ้นทันที ถ้ามีอาการดังกล่าวเกิดขึ้น ควรรีบให้การรักษาด้วยยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดที่ออกฤทธิ์เร็วและสั้น ควรหยุดใช้ยาซัลเมทาร์อล/ฟลูติคาโซน โปรพิอเนท อีโวลเฮลเลอร์ ทันทีและประเมินอาการของผู้ป่วย ถ้าจำเป็นควรให้การรักษาด้วยวิธีอื่นแทน (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์)

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

### ปฏิกริยาระหว่างกันของยา

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

ในภาวะปกติระดับความเข้มข้นของฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทในพลาสมาจะต่ำมากภายหลังจากการพ่นยา เนื่องจากผ่านกระบวนการ first pass metabolism และมีการขจัดออกอย่างสูงโดย cytochrome P450 3A4 ในกระเพาะอาหาร ลำไส้และตับ ดังนั้นจึงไม่น่าจะเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทกับยาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยาในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า ritonavir (ซึ่งเป็นสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ที่ออกฤทธิ์แรง) สามารถทำให้ระดับของฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากเป็นผลให้ระดับความเข้มข้นของ cortisol ในซีรัมลดลงอย่างชัดเจน ภายหลังจากยาออกสู่ตลาดแล้วมีรายงานของปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นจมูก หรือยาพ่นสูด ฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทร่วมกับ ritonavir ส่งผลให้เกิดอาการทาง systemic จากคอร์ติโคสเตอรอยด์ รวมถึง Cushing's syndrome และกีดการทำงานของต่อมหมวกไต ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทร่วมกับ ritonavir เว้นแต่ได้พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากคอร์ติโคสเตอรอยด์

จากการศึกษาพบว่าสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ตัวอื่น เช่น erythromycin มีผลเพียงเล็กน้อย และ ketoconazole มีผลน้อยต่อการทำให้ระดับฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น โดยไม่ทำให้ระดับความเข้มข้นของ cortisol ในซีรัมลดลงอย่างสังเกตเห็นได้ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังอยู่เสมอเมื่อต้องให้ยาร่วมกับสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ที่ออกฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole) เนื่องจากอาจมีผลทำให้ระดับฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทในร่างกายเพิ่มสูงขึ้นได้

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

### การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า ฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโท หรือซัลเมทาโรล ซินาฟอเอทไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ทั้งในเพศผู้หรือเพศเมีย

ยังมีข้อมูลจำกัดในสตรีมีครรภ์ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่คาดว่าประโยชน์ที่มารดาจะได้รับนั้นมีมากกว่าอันตรายที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์หรือบุตร

ผลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบย้อนหลัง ไม่พบความเสี่ยงของการเกิดความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (major congenital malformations, MCMs) เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยาฟลูทิกาโซน โปรพิอเนนโทเมื่อเทียบกับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดอื่นๆ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ (โปรดดู เภสัชพลศาสตร์)

จากการศึกษาถึงพิษของยาต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง พบว่าการได้รับยา beta2-adrenoreceptor agonist ชนิดออกฤทธิ์แรง และ glucocorticosteroid ทั้งในรูปยาเดี่ยว หรือให้พร้อมกันทั้ง 2 ชนิดเข้าสู่ร่างกายในปริมาณสูงเกินกว่าที่แนะนำให้ใช้ อาจก่อให้เกิดผลต่อตัวอ่อนที่อยู่ในท้องของสัตว์ทดลองได้

จากประสบการณ์การใช้ยาในกลุ่มนี้ทางคลินิกอย่างกว้างขวาง ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงใดๆ เมื่อให้ยาในขนาดที่ใช้รักษา

เมื่อให้ยาโดยการพ่นสูดในขนาดที่ใช้รักษา ความเข้มข้นของซัลเมทาโรล และฟลูติคาโซน โพรพืออเนท ในพลาสมาจะต่ำมาก ดังนั้นความเข้มข้นของตัวยาในน้ำนมมารดาก็น่าจะต่ำเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองในระยะให้นมที่ตรวจพบตัวยาในน้ำนมสัตว์ได้ในระดับต่ำด้วย แต่ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับการส่งผ่านของยาในพลาสมาไปยังน้ำนมมารดา

การใช้ยาในสตรีระยะให้นมบุตร ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่คาดว่าประโยชน์ที่มารดาจะได้รับนั้นมีมากกว่าอันตรายที่อาจเกิดกับทารก

### ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาแบบเฉพาะเจาะจงถึงผลของยา ซีรีไทด์ ต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร แต่จากข้อมูลทางด้านเภสัชวิทยาของตัวยาทั้งสอง ไม่พบข้อมูลใดๆ ที่บ่งชี้ถึงผลนี้

### อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดจากยาแต่ละตัวทั้งซัลเมทาโรล ซินาฟอเอท และฟลูติคาโซน โพรพืออเนท มีดังต่อไปนี้ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์อื่นเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาสูตรรวมนี้เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาแต่ละตัว อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จัดกลุ่มตามระบบอวัยวะ และความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยจัดระดับความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ดังนี้

พบบ่อยมาก มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/10$  พบบ่อย มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$  พบบ่อย มี ความถี่ของการเกิด  $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$  พบน้อย มีความถี่ของการเกิด  $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$  พบน้อยมาก มีความถี่ของการเกิด  $< 1/10,000$

ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มาจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกสำหรับโรคหืด 23 การศึกษา และโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง 7 การศึกษา สำหรับอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้จัดความถี่จาก spontaneous data

### ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

#### การติดเชื้อและการติดเชื้อจากปรสิต

พบบ่อย การติดเชื้อรา Candida ในช่องปากและคอ ปอดบวม (ในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง)

พบน้อย การติดเชื้อรา Candida ในหลอดอาหาร

#### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน:

พบบ่อย การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินทางผิวหนัง หายใจลำบาก

พบน้อย anaphylactic reactions

### **ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ**

ผลข้างเคียงทาง systemic ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ (โปรตีนสูง ค่าเตีอนและข้อควรระวัง)

พบไม่บ่อย ต้อกระจก

พบน้อย ต้อหิน

### **ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ**

พบไม่บ่อย ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

### **ความผิดปกติทางจิตใจ**

พบไม่บ่อย อาการวิตกกังวล ความผิดปกติของการนอนหลับ

พบน้อย พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง รวมทั้ง hyperactivity และหงุดหงิดง่าย (ซึ่งส่วนใหญ่พบในเด็ก)

### **ความผิดปกติของระบบประสาท**

พบบ่อยมาก ปวดศีรษะ (โปรตีนสูง ค่าเตีอนและข้อควรระวัง)

พบไม่บ่อย อาการสั่น (tremor) (โปรตีนสูง ค่าเตีอนและข้อควรระวัง)

### **ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ**

พบไม่บ่อย ใจสั่น (โปรตีนสูง ค่าเตีอนและข้อควรระวัง) 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**

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่พบได้แก่

พบน้อย angioedema (ส่วนใหญ่พบที่ใบหน้า และ oropharyngeal) และหลอดลมหดเกร็ง

### **ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ**

ผลข้างเคียงทาง systemic ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ (โปรตีนสูง ค่าเตีอนและข้อควรระวัง)

พบน้อย Cushing's syndrome, Cushingoid features การกดการทำงานของต่อมหมวกไต การเจริญเติบโต

ช้าในเด็กและวัยรุ่น ความหนาแน่นของกระดูกลดลง

### **ความผิดปกติของระบบหายใจ ทรวงอก และเยื่อชั้นช่องอก**

พบน้อย paradoxical bronchospasm (โปรตุคดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

## การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยา ซีรีไทด์ (ซัลเมทาโรล และ/หรือฟลูติคาโซน โปรพืออเนท) เกินขนาด มีดังนี้ อาการและอาการแสดงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาซัลเมทาโรลเกินขนาดเป็นอาการที่เป็นลักษณะของการกระตุ้น beta2-adrenergic มากเกินไปซึ่งได้แก่ อาการสั่น ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure) สูงขึ้น และภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับยาซัลเมทาโรล และฟลูติคาโซน โปรพืออเนทเกินขนาด แต่หากเกิดขึ้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และได้รับการเฝ้าสังเกตอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น

การใช้ยาฟลูติคาโซน โปรพืออเนทชนิดพ่นสูดเกินขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาอาจลดการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ชั่วคราว แต่การทำงานของต่อมหมวกไตจะดีขึ้นเองภายใน 2-3 วัน จึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษาแบบฉุกเฉิน

การใช้ยาเกินขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานอาจลดการทำงานของต่อมหมวกไตได้อย่างมีนัยสำคัญ มีรายงานการเกิด acute adrenal crisis แต่พบได้น้อยมากซึ่งโดยส่วนใหญ่พบในเด็กที่ได้รับยาเกินกว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานาน (หลายเดือนหรือหลายปี) อาการที่พบได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycaemia) ที่สัมพันธ์กับความรับรู้สีกตัว (consciousness) ลดลง และ/หรือมีอาการชัก สาเหตุที่อาจกระตุ้นให้เกิด acute adrenal crisis ได้แก่ การบาดเจ็บ การผ่าตัด การติดเชื้อ หรือการลดขนาดการใช้ยาพ่นสูดฟลูติคาโซน โปรพืออเนทลงอย่างรวดเร็ว

ไม่แนะนำให้ใช้ ซีรีไทด์ เกินกว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา จำเป็นที่จะต้องทบทวนการรักษาอย่างสม่ำเสมอ และค่อยๆ ปรับลดขนาดการใช้ยาจนถึงขนาดยาต่ำสุดที่ยังคงให้ผลในการควบคุมอาการไว้ได้ (โปรตุคดู ขนาดยาและวิธีใช้)

## คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### เภสัชพลศาสตร์

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

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) เป็นการศึกษาขนาด 28 สัปดาห์ในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อประเมินความปลอดภัยของยา salmeterol เทียบกับยาหลอกเมื่อให้เสริมกับการรักษาปกติในผู้ใหญ่และช่วงวัยรุ่น แม้ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ primary endpoint ของจำนวนรวมการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคทางเดินหายใจ และเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคทางเดินหายใจที่เป็นอันตรายถึงชีวิต จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคหืดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา salmeterol (ผู้ป่วยเสียชีวิต 13 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 13,176 รายที่ได้รับยา salmeterol เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีผู้ป่วยเสียชีวิต 3 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 13,179 ราย) การศึกษานี้ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อประเมินผลกระทบจากการใช้ยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตอรอยด์ร่วมด้วย



**ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Salmeterol – FP เทียบกับ FP อย่างเดียวในโรคหืด**

มีการศึกษาแบบ multi center นาน 26 สัปดาห์ 2 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัย และประสิทธิผลของ salmeterol-FP กับ FP อย่างเดียว เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่และช่วงวัยรุ่น 1 การศึกษา (AUSTRI trial) และอีก 1 การศึกษาเป็นการศึกษาในเด็กอายุ 4 ถึง 11 ปี (VESTRI trial) ผู้เข้าร่วมการศึกษทั้งสองคือผู้ป่วยที่เป็นหืดในระดับปานกลางถึงรุนแรง และมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการหืด หรือมีการกำเริบของอาการหืดในปีก่อนหน้านี้ วัตถุประสงค์หลักของแต่ละการศึกษาเพื่อประเมินว่าการเพิ่ม LABA ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ICS (salmeterol-FP) ไม่ดีด้อยกว่าการรักษาด้วย ICS (FP) เพียงอย่างเดียวในแง่ของความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับอาการหืดอย่างรุนแรง (การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการหืด การใส่ท่อช่วยหายใจ และการเสียชีวิต) วัตถุประสงค์รองด้านประสิทธิผลของการศึกษาเหล่านี้เพื่อประเมินว่าการรักษาด้วย ICS/LABA (salmeterol-FP) มีประสิทธิผลดีกว่าการรักษาด้วย ICS เพียงอย่างเดียว (FP) ในแง่ของการกำเริบของโรคหืดอย่างรุนแรง (หมายถึงมีโรคหืดแย่งลงจนต้องใช้ออร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดกิน หรือฉีดเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินเนื่องจากมีอาการหืดซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดกินหรือฉีด)

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

## เหตุการณ์รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับโรคหืดในการศึกษา AUSTRI และ VESTRI เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์

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

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

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

### การศึกษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน

ผลจากการศึกษาขนาดใหญ่ระยะเวลา 12 เดือน (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้ยา ซีรีไทด์ กับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดอย่างเดี่ยวในการควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคหืดตามที่กำหนดไว้ในมาตรฐานการรักษาจำนวน 3,416 ราย ให้การรักษาโดยเพิ่มขนาดยาทุก 12 สัปดาห์จนสามารถ “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 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียวพบว่าสามารถควบคุมอาการหอบหืดได้เร็วกว่า และด้วยขนาดยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดที่ต่ำกว่าด้วย

จากผลการศึกษา GOAL พบว่า

- กลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์ จะมีอัตราการกำเริบของอาการต่ำกว่าถึง 29% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว
- การที่ผู้ป่วยสามารถ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ดี” หรือ “ควบคุมอาการหอบหืดได้ทั้งหมด” เป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผลการประเมินแบบสอบถามเรื่องผลกระทบของโรคหืดต่อคุณภาพชีวิตพบว่า 61% ของผู้ป่วยประเมินว่าไม่มี หรือมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อคุณภาพชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ 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 ในตอนเช้ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80
- ไม่มีอาการที่ทำให้ตื่นในตอนกลางคืน
- ไม่มีอาการกำเริบ
- ไม่มีอาการข้างเคียงจากยาจนต้องเปลี่ยนการรักษา

“ควบคุมอาการหอบหืดได้ทั้งหมด” หมายถึง

- ไม่มีอาการเลย
- ไม่มีการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น (SABA)
- มีค่า predicted peak expiratory flow ในตอนเช้ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 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 โปรพิออลเนท หรือ ซัลเมทาร์อลชนิดพ่นสูดเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษา GOAL พบว่าผลเหล่านี้จะยังคงอยู่อย่างน้อย 12 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา ซีรีไทด์

**กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)**

**กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ที่มีอาการโดยไม่จำกัดว่าต้องมีปฏิกิริยาตอบสนอง (reversibility) ต่อยากลุ่ม beta2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นเท่ากับร้อยละ 10**

จากการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled นานกว่า 6 เดือน พบว่าการใช้ยา ซีรีไทด์ อย่างสม่ำเสมอในขนาด 50/250 และ 50/500 ไมโครกรัม ช่วยทำให้การทำงานของปอดดีขึ้นอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ ช่วยลด

อาการหายใจขัด และลดการใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการลงได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังช่วยให้สุขภาพร่างกายของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย

### กลุ่มผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรัง (COPD) ที่มีอาการและมีปฏิกิริยาตอบสนอง (reversibility) ต่อยากลุ่ม beta2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นน้อยกว่าร้อยละ 10

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

การใช้ยา ซีรีไทด์ ในขนาด 50/500 ไมโครกรัมมีประสิทธิภาพในการช่วยให้การทำงานของปอดดีขึ้น สุขภาพร่างกายดีขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการกำเริบของโรคหอบหืดเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่ยังคงสูบบุหรี่อยู่ หรือเลิกสูบบุหรี่แล้วก็ตาม

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

TORCH เป็นการศึกษาระยะเวลา 3 ปี เพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วย ซีรีไทด์ แอคคิวเฮลเลอร์ ขนาด 50/500 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา ซัลเมทารอล แอคคิวเฮลเลอร์ 50 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา ฟลูติคาโซน โปรพิอเนท แอคคิวเฮลเลอร์ 500 ไมโครกรัม วันละ 2 เวลา หรือยาหลอกต่ออัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรังที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงโดยมีค่า baseline (pre-bronchodilator)  $FEV_1 < 60\%$  ของค่า predicted normal ได้รับยาแบบ double-blind โดยวิธีการสุ่ม ในระหว่างการศึกษานอกระยะให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรังด้วยยาเดิมของผู้ป่วย ยกเว้นยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดอื่น ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นาน และ long-term systemic corticosteroid มีการประเมินอัตราการรอดชีวิตในระยะ 3 ปีในผู้ป่วยทุกรายโดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยได้ออกจากการวิจัย และหยุดยาที่ทำการวิจัยแล้ว primary endpoint คือการลดลงของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 3 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ซีรีไทด์ เมื่อเทียบกับยาหลอก

|   | ยาหลอก<br>N = 1,524 | ซัลเมทารอล 50<br>N = 1,521 | ฟลูติคาโซน<br>โปรพิอเนท 500<br>N = 1,534 | ซีรีไทด์ 50/500<br>N = 1,533 |
|---|---------------------|----------------------------|--|------------------------------|
| การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 3 ปี |                     |                            |  |                              |
| จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิต<br>(%)            | 231<br>(15.2%)      | 205<br>(13.5%)             | 246<br>(16.0%)                           | 193<br>(12.6%)               |
| Hazard Ratio vs<br>ยาหลอก (CIs)         | N/A                 | 0.879<br>(0.73, 1.06)      | 1.060<br>(0.89, 1.27)                    | 0.825<br>(0.68, 1.00)        |
| p value                                 |                     | 0.180                      | 0.525                                    | 0.052 <sup>1</sup>           |

|                                     |     |              |              |     |
|-------------------------------------|-----|--------------|--------------|-----|
| Hazard Ratio                        |     | 0.932        | 0.774        | N/A |
| ซีรีไทด์ 50/500 vs components (CIs) | N/A | (0.77, 1.13) | (0.64, 0.93) |     |
| p value                             |     | 0.481        | 0.007        |     |

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

ซีรีไทด์ ช่วยลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตในช่วงเวลาใดๆ ในระยะ 3 ปี เท่ากับ 17.5% เมื่อเทียบกับยาหลอก (Hazard Ratio 0.825 (95% CI: 0.68, 1.00, p=0.052; ค่าทั้งหมดได้ถูกปรับสำหรับ interim analyses) ความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะ 3 ปีลดลง 12% สำหรับซัลเมทาโรลเมื่อเทียบกับยาหลอก (p=0.180) และเพิ่มขึ้นเท่ากับ 6% สำหรับฟลูติคาโซน โพรพิอานเทเมื่อเทียบกับยาหลอก (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 เมื่อเทียบกับยาหลอกซึ่งหมายถึงความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะ 3 ปีลดลงเท่ากับ 19% โมเดลนี้ได้รับการปรับค่าสำหรับปัจจัยสำคัญ (สถานะการสูบบุหรี่ อายุ เพศ ถิ่นที่อยู่ ค่า baseline FEV<sub>1</sub> และ Body Mass Index) ไม่พบหลักฐานที่แสดงว่าผลของการรักษาเปลี่ยนแปลงโดยปัจจัยเหล่านี้

เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 3 ปีจากสาเหตุที่เกี่ยวข้องโรคหอบหืดลดลงกว่าร้อยละเท่ากับ 6% สำหรับกลุ่มยาหลอก 6.1% สำหรับกลุ่มซัลเมทาโรล 6.9% สำหรับกลุ่มฟลูติคาโซน โพรพิอานเท และ 4.7% สำหรับกลุ่มซีรีไทด์ ซีรีไทด์ ลดอัตราการกำเริบของโรคขึ้นปานกลางถึงรุนแรงลงเท่ากับ 25% (95% CI: 19% ถึง 31%; p<0.001) เมื่อเทียบกับยาหลอก ซีรีไทด์ ลดอัตราการกำเริบของโรคลงเท่ากับ 12% เมื่อเทียบกับซัลเมทาโรล (95% CI: 5% ถึง 19%, p=0.002) และ 9% เมื่อเทียบกับฟลูติคาโซน โพรพิอานเท (95% CI: 1% ถึง 16%, p=0.024) ซัลเมทาโรลและฟลูติคาโซน โพรพิอานเท ลดอัตราการกำเริบของโรคลงได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกเท่ากับ 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) มีการพัฒนาที่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยตัวยาทุกตัวเทียบกับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในระยะ 3 ปีสำหรับ ซีรีไทด์ เทียบกับยาหลอกเท่ากับ -3.1 units (95% CI: -4.1 ถึง -2.1; p<0.001) เทียบกับซัลเมทาโรลเท่ากับ -2.2 units (p<0.001) และเทียบกับฟลูติคาโซน โพรพิอานเทเท่ากับ -1.2 units (p=0.017)

ในระยะ 3 ปีของการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ซีรีไทด์ มีค่า FEV<sub>1</sub> สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ค่าเฉลี่ยความแตกต่างในระยะ 3 ปีเท่ากับ 92 มิลลิลิตร 95% CI: 75 ถึง 108 มิลลิลิตร; p<0.001) ซีรีไทด์ ยังมีประสิทธิผลดีกว่าซัลเมทาโรลและฟลูติคาโซน โพรพิอานเทในการเพิ่มค่า FEV<sub>1</sub> (ค่าเฉลี่ยความแตกต่างเท่ากับ 50 มิลลิลิตร p<0.001 สำหรับซัลเมทาโรล และ 44 มิลลิลิตร p<0.001 สำหรับฟลูติคาโซน โพรพิอานเท)

โอกาสที่จะพบการรายงานปอดบวมเป็นอาการไม่พึงประสงค์ในช่วง 3 ปีของการศึกษาเท่ากับ 12.3% สำหรับกลุ่มยาหลอก 13.3% สำหรับกลุ่มซัลเมทาโรล 18.3% สำหรับกลุ่มฟลูติคาโซน โปรพิอเนท และ 19.6% สำหรับกลุ่มซีรีไทด์ (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 โปรพิอเนท และ 8 รายในกลุ่มซีรีไทด์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของโอกาสที่จะเกิดกระดูกหัก (ยาหลอก 5.1% ซัลเมทาโรล 5.1% ฟลูติคาโซน โปรพิอเนท 5.4% และ ซีรีไทด์ 6.3% Hazard ratio ของ ซีรีไทด์ เทียบกับยาหลอก: 1.22, 95% CI: 0.87 ถึง 1.72,  $p = 0.248$ )

อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับความผิดปกติทางตา กระดูก และ HPA axis มีค่าต่ำ และไม่พบความแตกต่างระหว่างแต่ละกลุ่มการรักษา ไม่พบหลักฐานการเพิ่มขึ้นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยซัลเมทาโรล

### การใช้ยารักษาหอบหืดที่มีฟลูติคาโซน โปรพิอเนทเป็นส่วนประกอบในระหว่างตั้งครรภ์

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบย้อนหลังเชิงสังเกตการณ์โดยการใช้บันทึกสุขภาพอิเล็กทรอนิกส์จากสหราชอาณาจักรเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (MCMs) หลังจากได้รับยาพ่นสูดฟลูติคาโซน โปรพิอเนทเพียงตัวเดียว และ ซีรีไทด์ ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เปรียบเทียบกับยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ไม่มีฟลูติคาโซน โปรพิอเนทเป็นส่วนประกอบ การเปรียบเทียบกับยาหลอกไม่ถูกรวมอยู่ในการศึกษาครั้งนี้

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

### กลไกการออกฤทธิ์

ซีรีไทด์ ประกอบด้วยตัวยา 2 ชนิดคือ ซัลเมทาโรล และฟลูติคาโซน โปรพิอเนทซึ่งยาแต่ละตัวมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันโดยซัลเมทาโรลช่วยป้องกันอาการหอบหืด ส่วนฟลูติคาโซน โปรพิอเนทช่วยให้การ

ทำงานของปอดดีขึ้น และช่วยป้องกันการกำเริบของโรคหืด ซีรีไทด์ ช่วยให้การบริหารยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-agonist ร่วมกับยาสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดสะดวกขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 2 ชนิด มีดังต่อไปนี้

### ซัลเมทาโรล

ซัลเมทาโรล ออกฤทธิ์ได้นาน 12 ชั่วโมง มีผลเฉพาะเจาะจงต่อ beta2-adrenoceptor โดยส่วนที่เป็น side chain ยาว จับกับ exo-site ของ receptor เป็นผลให้มีประสิทธิภาพในการป้องกันการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากสารฮีสตามีน และทำให้การขยายตัวของหลอดลมอยู่ได้นานกว่า (อย่างน้อย 12 ชั่วโมง) การใช้ beta2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นที่ใช้กันทั่วไปในขนาดที่แนะนำ

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

ในมนุษย์ การให้ยาซัลเมทาโรลเพียงครั้งเดียวจะยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อ allergen ที่ผ่านเข้ามาทางลมหายใจได้ทั้งในช่วงแรก และช่วงหลังของปฏิกิริยาภูมิแพ้ ฤทธิ์ในการยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อ allergen ในช่วงหลังนี้คงอยู่ได้นานกว่า 30 ชั่วโมง ถึงแม้ว่าฤทธิ์ในการขยายหลอดลมจะหมดไปแล้วก็ตาม การพ่นซัลเมทาโรลเพียงครั้งเดียวสามารถบรรเทาอาการ hyper-responsiveness ของหลอดลมได้ คุณสมบัติเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าซัลเมทาโรลมีฤทธิ์เพิ่มเติมที่ไม่เกี่ยวกับการขยายหลอดลมอยู่ด้วย แต่ความสำคัญทางคลินิกยังไม่ชัดเจนเพียงพอ กลไกนี้แตกต่างจากฤทธิ์ต้านการอักเสบของคอร์ติโคสเตอรอยด์

### ฟลูติคาโซน โพรพิอานเทท

เมื่อให้ยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเททชนิดพ่นสูดตามขนาดที่แนะนำจะให้ผลดีในการต้านการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในปอด ช่วยลดอาการ และการกำเริบของโรคหืดโดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ เหมือนที่พบในการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ทาง systemic

โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเททชนิดพ่นสูดเป็นเวลานาน และแม้กระทั่งในขนาดยาสูงสุดที่แนะนำทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ปริมาณ adrenocortical hormones ที่หลั่งออกมาต่อวันยังคงอยู่ในช่วงปกติหลังจากเปลี่ยนยาจากสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูดตัวอื่นมาเป็นฟลูติคาโซน โพรพิอานเททชนิดพ่นสูด พบว่าปริมาณสาร adrenal hormones ที่หลั่งต่อวันจะค่อยๆ ปรับตัวดีขึ้นทั้งในผู้ป่วยที่เคยได้รับ หรือกำลังได้รับการรักษาด้วยสเตอรอยด์ชนิดรับประทานเป็นครั้งคราว ทั้งนี้แสดงให้เห็นถึงการกลับคืนมาสู่ปกติของการทำงานของต่อมหมวกไต

จากการศึกษาโดยวิธี stimulation test พบว่าค่า adrenal reserve ก็ยังคงปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูติคาโซน โพรพิอานเททชนิดพ่นสูดเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามควรตระหนักไว้เสมอว่ายังมีผลของความบกพร่องของ adrenal reserve อยู่ยาวนานพอควรจากการที่เคยได้รับยาตัวอื่นมาก่อน (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)



## เภสัชจลนศาสตร์

ไม่พบผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัวเมื่อให้ยาซัลเมทาร์อลกับฟลูติคาโซน โพรพืออเนท ร่วมกันโดยวิธีการพ่นสูดทั้งในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์

เพื่อวัตถุประสงค์ในการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา จึงควรพิจารณาตัวยาแต่ละตัวแยกกัน

จากการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกันของยาแบบ crossover, placebo-controlled ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 15 รายโดยให้ ซีรีเวนท์ (50 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้งโดยการพ่นสูด) ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ CYP3A4 คือ ketoconazole (ขนาด 400 มก. วันละครั้งโดยการรับประทาน) เป็นเวลา 7 วัน พบว่ามีระดับยาซัลเมทาร์อลในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $C_{max}$  เป็น 1.4 เท่า และ AUC เป็น 15 เท่า) แต่ไม่พบการสะสมของซัลเมทาร์อลเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาซ้ำอีก อาสาสมัคร 3 รายต้องหยุดการให้ยา ซีรีเวนท์ ร่วมกับ ketoconazole เนื่องจากมี QTc prolongation หรือมีอาการใจสั่นร่วมกับ sinus tachycardia ส่วนอาสาสมัครอีก 12 รายที่เหลือที่ได้รับ ซีรีเวนท์ ร่วมกับ ketoconazole ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ระดับโปแทสเซียมในเลือด หรือ QTc duration (โปรดดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง และปฏิกริยาระหว่างกันของยา)

## ซัลเมทาร์อล

ซัลเมทาร์อลลอกฤทธิ์เฉพาะที่ในปอด ดังนั้นระดับยาในพลาสมาจึงไม่สัมพันธ์กับผลการรักษา นอกจากนี้ ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของซัลเมทาร์อลยังคงมีน้อย เพราะต้องใช้วิธีการที่ยุ่งยากในการตรวจหาระดับยาในพลาสมาซึ่งมีระดับต่ำมาก (200 pg/mL หรือต่ำกว่า) จากการพ่นสูดตามขนาดการรักษาที่แนะนำ

การใช้ยาซัลเมทาร์อล ซินาฟอเอทตามขนาดที่แนะนำเป็นประจำจะทำให้สามารถวัดระดับ hydroxynaphthoic acid ในเลือดได้ในระดับคงที่ประมาณ 100 ng/mL ซึ่งต่ำกว่าระดับคงที่ที่พบในการศึกษาความเป็นพิษของยา ประมาณ 1,000 เท่า และการใช้ยาเป็นประจำ (มากกว่า 12 เดือน) ในผู้ป่วยที่มีอาการอุดตันของทางเดินหายใจไม่พบว่าทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายแต่อย่างใด

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าซัลเมทาร์อลส่วนใหญ่ถูกเมตาบอไลส์ไปเป็น alpha-hydroxysalmeterol (aliphatic oxidation) โดย cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) จากการศึกษาดูการให้ยาแบบซ้ำๆ ด้วยซัลเมทาร์อลร่วมกับ erythromycin ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อผลทางเภสัชพลศาสตร์เมื่อให้ erythromycin ในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกันของซัลเมทาร์อลกับ ketoconazole พบว่าระดับยาซัลเมทาร์อลในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (โปรดดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง และปฏิกริยาระหว่างกันของยา)

## ฟลูติคาโซน โพรพืออเนท

ระดับยาในเลือด (absolute bioavailability) ของยาฟลูติคาโซน โพรพืออเนทสำหรับเครื่องพ่นสูดแต่ละชนิด ประเมินมาจากการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้โดยวิธีพ่นสูด และทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี ค่าโดยประมาณของระดับยาในเลือด (absolute bioavailability) สำหรับฟลูติคาโซน โพรพืออเนท แอคคิวเฮเลอร์ เท่ากับ 7.8 % ฟลูติคาโซน โพรพืออเนท ดิสค์เฮเลอร์ เท่ากับ

9.0 % ฟลูติคาโซน โพรพิอเนท อีโคโนเฮลเลอร์ เท่ากับ 10.9 % ซัลเมทาร์อล-ฟลูติคาโซน โพรพิอเนท อีโคโนเฮลเลอร์ เท่ากับ 5.3 % และซัลเมทาร์อล-ฟลูติคาโซน โพรพิอเนท แอควิวเฮลเลอร์ เท่ากับ 5.5 % ตามลำดับ ปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายในผู้ป่วยโรคหืด หรือผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) หลังให้ยาฟลูติคาโซน โพรพิอเนทชนิดพ่นสูดจะอยู่ในระดับต่ำกว่าคนปกติ การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่เกิดขึ้นในปอด โดยช่วงแรกยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วต่อมาจะลดลงแต่ยังคงดูดซึมติดต่อกันเป็นเวลานาน หลังการพ่นสูดยาที่ค้างอยู่ในปากอาจถูกกลืนลงไป แต่ยาเหล่านี้จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อยมาก เนื่องจากตัวยาละลายน้ำได้น้อย และถูกเมตาบอไลส์ก่อนเข้าสู่ร่างกาย จึงมีผลทำให้ค่า oral availability ต่ำกว่าร้อยละ 1 การเพิ่มขนาดยาพ่นสูดมีผลทำให้ปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสูงขึ้นด้วยตัวยาฟลูติคาโซน โพรพิอเนทมีค่าการขจัดออกจากร่างกายสูงถึง 1,150 มล./นาที่

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

ค่า plasma protein binding สูงปานกลางประมาณร้อยละ 91

ฟลูติคาโซน โพรพิอเนทถูกกำจัดออกจากระบบหมุนเวียนโลหิตในร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยส่วนใหญ่ถูกเมตาบอไลส์โดยเอนไซม์ cytochrome P450 CYP3A4 เปลี่ยนเป็น carboxylic acid metabolite ที่ไม่ออกฤทธิ์

ฟลูติคาโซน โพรพิอเนทถูกกำจัดออกทางไตน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 0.2) และถูกกำจัดออกในรูปของเมตาบอไลต์น้อยกว่าร้อยละ 5

ควรระมัดระวังการใช้น้ำร่วมกับยากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เพราะอาจทำให้ระดับยาฟลูติคาโซน โพรพิอเนทในร่างกายสูงขึ้นได้

### กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

#### ซีรีไทด์ แอควิวเฮลเลอร์

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรโดยการใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยโรคหืด (จาก 9 การศึกษาของฟลูติคาโซน โพรพิอเนท และ 5 การศึกษาของซัลเมทาร์อล) พบผลดังนี้

- ระดับฟลูติคาโซน โพรพิอเนทเพิ่มสูงขึ้นหลังจากได้รับ ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) เมื่อเทียบกับฟลูติคาโซน โพรพิอเนทเพียงอย่างเดียว (100 ไมโครกรัม) ในเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (ratio 1.52 [90% CI: 1.08, 2.13]) และเด็ก (ratio 1.20 [90% CI: 1.06, 1.37])
- ระดับฟลูติคาโซน โพรพิอเนทเพิ่มสูงขึ้นในเด็กที่ได้รับ ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) เมื่อเทียบกับเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (ratio 1.63 [90% CI: 1.35, 1.96])
- ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกของผลที่พบนี้ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาดังกล่าวเป็นเวลา 12 สัปดาห์ไม่พบความแตกต่างของผลกระทบต่อ HPA axis เมื่อเทียบระหว่าง ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) และฟลูติคาโซน โพรพิอเนท (100 ไมโครกรัม) ทั้งในเด็กวัยรุ่น ผู้ใหญ่และเด็ก

- เมื่อให้ ซีรีไทด์ ขนาดสูง 50/500 ไมโครกรัม พบว่าระดับของฟลูทิกาโซน โพรพืออเนทจะใกล้เคียงกันกับการให้ฟลูทิกาโซน โพรพืออเนทเพียงอย่างเดียวในขนาดที่เท่ากัน
- ระดับซัลเมทาโรลจะเพิ่มสูงขึ้นในเด็กที่ได้รับ ซีรีไทด์ (50/100 ไมโครกรัม) เมื่อเทียบกับเด็กวัยรุ่น และผู้ใหญ่ (ratio 1.23 [90% CI: 1.10, 1.38])
- ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกของผลที่พบนี้ อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของผลต่อหัวใจและหลอดเลือด หรือการเกิดอาการสั้นระหว่างผู้ใหญ่ เด็กวัยรุ่นและเด็กจากการศึกษาทางคลินิกเป็นเวลา 12 สัปดาห์

### ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาทางพรีคลินิก

มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลทางพิษวิทยาของยาซัลเมทาโรล ซินาฟอเอท และฟลูทิกาโซน โพรพืออเนทในสัตว์ทดลอง ผลทางพิษวิทยาเหล่านี้จะพบเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเกินกว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์มาก และเป็นผลที่คาดว่าจะพบในยากลุ่ม beta2-adrenoreceptor agonist ชนิดออกฤทธิ์แรง และ glucocorticosteroid เท่านั้น ไม่พบว่าซัลเมทาโรล ซินาฟอเอท และฟลูทิกาโซน โพรพืออเนทมีผลทางด้าน genetic toxicity

จากผลการศึกษาในระยะยาว พบว่าซัลเมทาโรล ซินาฟอเอททำให้เกิด benign tumours ของกล้ามเนื้อเรียบใน mesovarium ของหนู (rats) และในมดลูกของหนู (mice) ได้

กลุ่มสัตว์ฟันแทะ (rodents) จะไวต่อการกระตุ้นให้เกิดเนื้องอกจากผลทางเภสัชวิทยาของยา อย่างไรก็ตาม ซัลเมทาโรลไม่ได้ถูกพิจารณาว่าเป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์

การให้ยาซัลเมทาโรลร่วมกับฟลูทิกาโซน โพรพืออเนทในขนาดสูงๆ มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือดได้ ในหนู (rats) พบ mild atrial myocarditis และ focal coronary arteritis ซึ่งเกิดขึ้นชั่วคราว และจะหายไปตัวเองเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ

ในสุนัข การให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกันจะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้นมากกว่าการให้ยาซัลเมทาโรลอย่างเดียว จากการศึกษาดังกล่าวในมนุษย์ ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงต่อหัวใจเกิดขึ้นแต่อย่างใด

การให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกันไม่ได้ก่อให้เกิดผลทางพิษวิทยาอื่นๆ ในสัตว์ทดลอง

จากการทดลองในสัตว์หลายชนิดโดยให้สัมผัสกับสาร HFA134a (ซึ่งเป็นสารขับดันที่ปราศจากสาร CFC) ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 2 ปี พบว่าสาร HFA134a ไม่มีความเป็นพิษถึงแม้จะให้สัมผัสกับสารนี้ในความเข้มข้นที่สูงมาก (มากกว่าความเข้มข้นที่ผู้ป่วยจะได้รับ)

### รายละเอียดทางเภสัชกรรม

#### ส่วนประกอบของตัวยาไม่สำคัญ

HFA134a

การเข้ากันไม่ได้กับยาอื่น

ไม่มีรายงาน

**อายุของยา**

วันสิ้นอายุของยาระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

**ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา**

ควรปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นให้สนิท

ไม่ควรเก็บยา ซีรีไทด์ อีโวลูเฮเลอร์ ไว้ในที่ที่มีอุณหภูมิสูงกว่า 30°C

ป้องกันไม่ให้ถูกแสงและไม่ให้เย็นต่ำกว่าจุดเยือกแข็ง

เช่นเดียวกับยาพ่นสูดชนิดอื่นที่บรรจุอยู่ในหลอดพ่นอัดแรงดัน (pressurised canister) ผลการรักษาอาจลดลงหากใช้ยาในขณะที่หลอดยาเย็นเกินไป

ภาชนะบรรจุที่อัดแรงดัน ห้ามวางไว้ในที่อุณหภูมิสูงกว่า 50°C ห้ามเจาะหลอดยาทำให้หลอดยาแตก หรือนำหลอดยาไปเผาไฟแม้จะเป็นหลอดเปล่า

**ลักษณะและการบรรจุ**

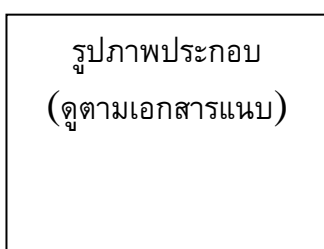
ซีรีไทด์ อีโวลูเฮเลอร์ ประกอบด้วยยาน้ำแขวนตะกอนของตัวยาซัลเมทาโรล และฟลูติคาโซน โพรพืออเนทในสารขับเคลื่อนที่ปราศจาก CFC คือ HFA134a ซึ่งบรรจุอยู่ในหลอดอลูมิเนียมที่ปิดสนิทด้วย metering valve หลอดยานี้ถูกบรรจุในกระบอกพ่นพลาสติกซึ่งมีรูเล็กๆ ทำให้เกิดละอองยาขนาดเล็ก และปิดด้วยฝาครอบกระบอกพ่น

ซีรีไทด์ อีโวลูเฮเลอร์มี 3 ขนาดความแรง โดยแต่หลอดบรรจุยา 120 actuations

**คำแนะนำในการใช้ยา/วิธีการใช้เครื่องมือ****การทดลองพ่น**

สำหรับการใช้ยานี้เป็นครั้งแรก ก่อนใช้ยาให้เปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นออกโดยบีบเบาๆ ที่ด้านข้างของฝาครอบแล้วดึงออกมา เขย่ากระบอกยา ถือกระบอกพ่นยาให้อยู่ระหว่างนิ้วหัวแม่มือและนิ้วอื่นๆ โดยให้นิ้วหัวแม่มือรองด้านล่างได้ปากกระบอกพ่น แล้วกดเครื่องพ่นให้พ่นยาไปในอากาศจนตัวเลขในช่องบอกเลขแสดงเลข '120' เพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องพ่นทำงานได้ดีควรเขย่าหลอดยาทันทีก่อนการใช้ยาทุกครั้ง หรือหากเก็บยานี้ไว้โดยไม่ได้ใช้มาเป็นเวลานานกว่าหนึ่งสัปดาห์ขึ้นไป ก่อนใช้ยาให้เปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นออก เขย่ากระบอกยา แล้วกดเครื่องพ่น 2 ครั้งให้ยาพ่นไปในอากาศ ทุกครั้งที่กดเครื่องพ่น ตัวเลขที่แสดงอยู่จะลดลงไปครั้งละ 1

กรณีที่เครื่องพ่นตกหล่น อาจทำให้ตัวเลขในช่องบอกเลข แสดงค่าตัวเลขที่ลดลงไปได้

**วิธีใช้**

1. เปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นออกโดยบีบเบาๆ ที่ด้านข้างของฝาครอบแล้วดึงออก

2. ตรวจสอบภายในและภายนอกของกระบอกพ่นยา รวมถึงบริเวณปากกระบอกพ่นว่ามีสิ่งแปลกปลอมหรือไม่
3. เชยปากกระบอกพ่นเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีสิ่งแปลกปลอมค้างอยู่ และเพื่อให้ยาที่บรรจุในกระบอกพ่นเข้ากันดี
4. ถีอกระบอกพ่นยาตั้งขึ้นให้อยู่ระหว่างนิ้วหัวแม่มือและนิ้วอื่น ๆ โดยให้นิ้วหัวแม่มือรองด้านล่างใต้ปากกระบอกพ่น (ภาพที่ 1)
5. หายใจออกให้สุด แล้วใช้ริมฝีปากอมรอบปากกระบอกพ่นให้สนิท โดยให้ปากกระบอกพ่นอยู่ระหว่างฟันบนและฟันล่าง แต่อยกกดปากกระบอกพ่น (ภาพที่ 2 และ 3)
6. ขณะที่เริ่มหายใจเข้าทางปาก ให้ใช้นิ้วกดส่วนบนของกระบอกพ่นลงให้สุด ด้วยยาซัลเมทาโรลและฟลูติคาโซน โปรพืออเนทจะถูกพ่นเข้าสู่ลำคอทันที หายใจเข้าลึก ๆ และสม่ำเสมอต่อไป (ภาพที่ 4)
7. ยกนิ้วที่กดส่วนบนของกระบอกพ่นขึ้น เอากระบอกพ่นออกจากปาก หุบปาก และกลั้นหายใจให้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้
8. ถ้าจะพ่นครั้งต่อไป ให้ถีอกระบอกพ่นยาตั้งขึ้น และให้เว้นระยะอย่างน้อยครึ่งนาที แล้วจึงเริ่มทำตามข้อ 3 ถึงข้อ 7
9. หลังจากนั้น ให้กลั้วปากด้วยน้ำแล้วบ้วนทิ้ง
10. เมื่อใช้เสร็จแล้ว ให้ปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นให้แน่นทันทีโดยจะได้ยินเสียง ‘คลิก’ ถ้าไม่สามารถกด ‘คลิก’ ได้ ให้กลับด้านฝาครอบแล้วลองปิดใหม่ อย่าฝืนดันฝาให้ปิดโดยแรง

### ข้อควรจำ

ไม่ควรปฏิบัติข้อ 5, 6 และ 7 อย่างรีบเร่ง เวลาเริ่มหายใจเข้าควรทำอย่างช้า ๆ ก่อนการพ่นยา

ควรฝึกการใช้หน้ากระจก 2-3 ครั้งก่อนการใช้จริงครั้งแรก ถ้าสังเกตเห็น “ควั่น” ออกมาจากส่วนบนของกระบอกพ่น หรือจากมุมปาก ควรพ่นยาอีกครั้งโดยเริ่มทำใหม่ตั้งแต่ข้อ 2

ควรพิจารณาเตรียมหายาพ่นเครื่องใหม่เมื่อช่องบอกเลขแสดงเลข ‘020’ และต้องเปลี่ยนไปใช้เครื่องพ่นใหม่เมื่อปรากฏเลข ‘000’ เพราะยาที่ยังคงเหลืออยู่ในเครื่องอาจไม่เพียงพอที่จะให้ขนาดยาเต็มขนาดได้

อย่าลองพยายามปรับตัวเลขในช่องบอกเลข หรือดึงแกะช่องบอกเลขออกจากหลอดยาที่เป็นโลหะ เพราะตัวเลขที่แสดงอยู่นั้นไม่สามารถตั้งค่าใหม่ได้ และช่องบอกเลขก็ถูกยึดติดอยู่กับหลอดยาแบบถาวร

หากแพทย์แนะนำให้ปฏิบัติแตกต่างไปจากวิธีใช้นี้ควรทำตามคำแนะนำของแพทย์ และปรึกษาแพทย์เมื่อมีปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยานี้

### เด็ก

เด็กเล็ก ๆ มักต้องการความช่วยเหลือโดยผู้ใหญ่อาจช่วยกดเครื่องพ่นยาให้ กระตุ้นให้เด็กหายใจออก และเมื่อเด็กเริ่มหายใจเข้าให้ช่วยกดกระบอกพ่นยาทันที

ก่อนใช้ยาให้ฝึกเทคนิคการพ่นสูดด้วยกันทั้งเด็กและผู้ช่วย

ในเด็กโตหรือผู้ป่วยที่ไม่มีแรงกดกระบอกพ่น ให้จับกระบอกพ่นทั้ง 2 มือโดยใช้นิ้วชี้ทั้ง 2 นิ้ววางตรงส่วนบนของกระบอกพ่น และใช้นิ้วโป้งทั้ง 2 นิ้ว รองที่ด้านล่างใต้ปากกระบอกพ่น

### วิธีทำความสะอาด

ควรทำความสะอาดกระบอกพ่นอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ดังนี้

1. เปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นออก
2. ไม่ควรดึงหลอดยาออกจากกระบอกพ่นพลาสติก
3. เช็ดกระบอกพ่นพลาสติกและฝาครอบปากกระบอกพ่นทั้งภายในและภายนอกให้แห้งด้วยผ้าแห้ง หรือกระดาษทิชชู
4. ปิดฝาครอบปากกระบอกพ่นให้แน่นโดยจะได้ยินเสียง 'คลิก' ถ้าไม่สามารถกด 'คลิก' ได้ ให้กลับด้านฝาครอบแล้วลองปิดใหม่ อย่าฝืนดันฝาให้ปิดโดยแรง

**ห้ามนำหลอดยาที่เป็นโลหะ แช่ลงในน้ำ**

### ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สซิโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

### เลขทะเบียนตำรับยา

2C 41/54(N), 2C 42/54(N), 2C 43/54(N)

### วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

30 กันยายน 2554

### วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

15 ธันวาคม 2564

### คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

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

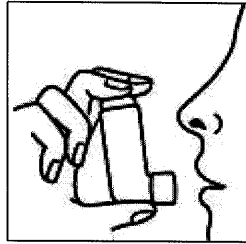
Version number: GDS 37/IPI 20

Date of issue: 15 December 2020

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

SERETIDE EVOHALER IPI 20.1 TH

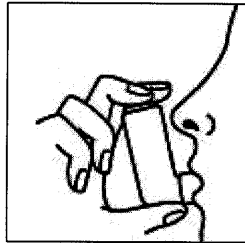
เอกสารแนบ



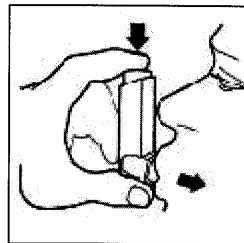
ภาพที่ 1



ภาพที่ 2



ภาพที่ 3



ภาพที่ 4