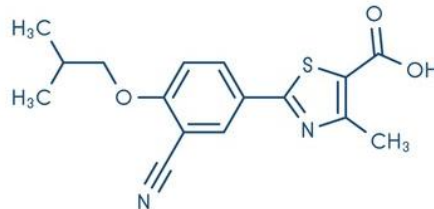


Febuxostat 80 MG

1.1 ชื่อการค้า (Trade name) :

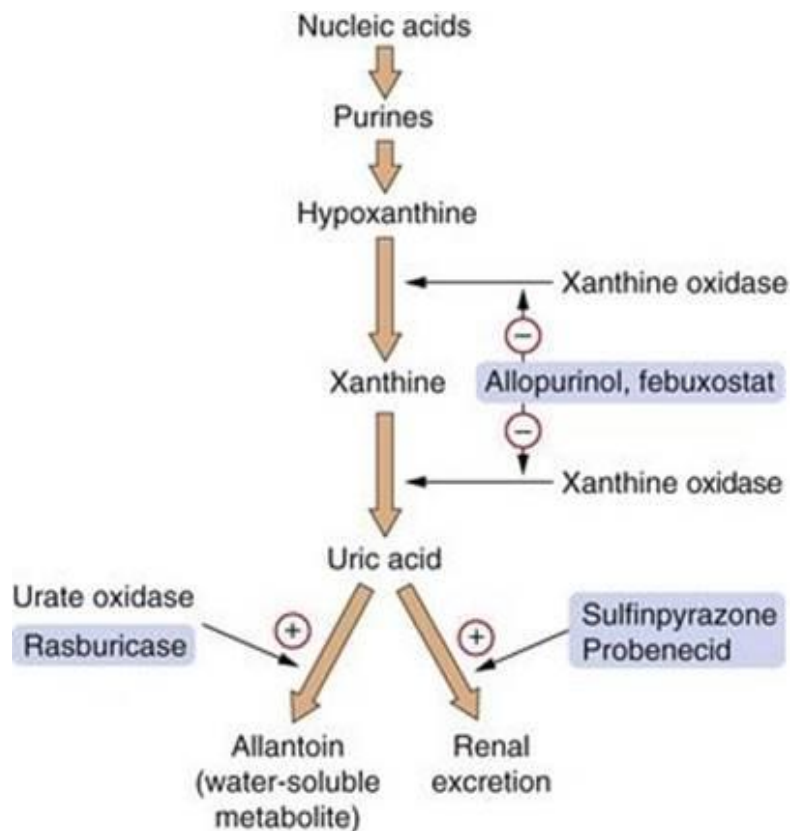
1.2 ชื่อยาทั่วไปและขนาดความแรง (Generic name and potency) :

➤ Febuxostat 80 MG/TABLET



febuxostat

Febuxostat เป็นยาในกลุ่ม Xanthine Oxidase inhibitor ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างจำเพาะต่อเอนไซม์ Xanthine Oxidase ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในการเปลี่ยน hypoxanthine เป็น xanthine เป็นกรดยูริก (Uric acid) จึงมีผลยับยั้งการสร้างกรดยูริกใน Serum ลดลง ยา Febuxostat ไม่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์อื่นที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์และ Metabolism ของ Purine และ Pyrimidine



1.3 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)

Absorption:	■ Bioavailability, oral: 75% to 85% ■ Effect of food: (oral, 80 mg), Cmax decrease by 49% and AUC decrease by 19%; may be taken without regard to food ■ Tmax, oral: 0.5 to 1.5 hours
Distribution:	■ Protein binding, albumin, primarily: 98% to 99% ■ Vd: 41 to 50 L
Metabolism:	■ Hepatic: Extensive ■ Active metabolites: Hydroxy febuxostat metabolites ■ Weak inhibitor of CYP2D6 ■ Substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, UGT1A8, and UGT1A9
Elimination:	■ Fecal: (oral, 80 mg), 45%, 12% unchanged ■ Renal: (oral, 80 mg), 49%, 3% unchanged ■ Total body clearance: 5.6 L/hr
Elimination Half Life	■ 5 to 9.4 hours

1.4 ข้อบ่งใช้ (Indication) :

- ใช้รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงชนิดเรื้อรัง

1.5 ขนาดและวิธีใช้ (Dosage and Administration) :

- Gout, Inadequate response to, intolerant of, or not eligible for allopurinol - Hyperuricemia

- Initial, 40 mg orally once daily; may be increased to 80 mg once daily if serum uric acid levels of less than 6 mg/dL are not achieved after 2 weeks (FDA dosage)
- Concomitant medication, administer an NSAID or colchicine when initiating therapy; continued use may be useful for up to 6 months (FDA dosage)
- Initial, no more than 40 mg orally daily; titrate over weeks to months to target serum uric acid level of less than 6 mg/dL and continue indefinitely if well-tolerated (guideline dosage)

- Concomitant medications, administer antiinflammatory prophylaxis (eg, colchicine, NSAIDs, predniSONE/prednisoLONE) concomitantly when initiating treatment; continue for at least 3 to 6 months with ongoing evaluation and extend prophylaxis as needed for continued gout flares (guideline dosage)
- **Uric acid level above reference range, In patients receiving chemotherapy and at intermediate to high risk of tumor lysis syndrome; Prophylaxis**
 - 120 mg orally once daily for 7 to 9 days, starting 2 days prior to chemotherapy with adequate or increased hydration up to 3 L/m(2)/day (off-label dosage)
 - 60 mg orally once daily for 6 to 14 days, starting 24 hours prior to chemotherapy (off-label dosage)

1.6 ข้อห้ามใช้ (Contraindication) :

- ห้ามใช้ร่วมกับ azathioprine or mercaptopurine หรือ theophylline

1.7 อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Drug Reaction) :

Common

- Dermatologic: Rash (0.5% to 1.6%)
- Gastrointestinal: Diarrhea (Greater than 1%), Nausea (1.1% to 1.3%)
- Musculoskeletal: Arthralgia (0.7% to 1.1%)

Serious

- Cardiovascular: Myocardial infarction
- Dermatologic: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis
- Hepatic: Abnormal liver function (4.6% to 6.6%), ALT/SGPT level raised (3%), Aspartate aminotransferase serum level above reference range (2%)
- Musculoskeletal: Gout, acute, Myositis, Rhabdomyolysis
- Neurologic: Cerebrovascular accident

1.8 บัญชียาหลักแห่งชาติ : ง

เงื่อนไข : ใช้สำหรับภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่มีเงื่อนไขข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

1. ผู้ป่วยแพ้ยา allopurinol รุนแรง และมีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม uricosuric
2. หลังใช้ยา uricosuric ร่วมกับ allopurinol แล้ว ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกมากกว่า 6 mg/dl

3. เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ใช้ allopurinol แล้วมีเอนไซม์ระดับสูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ หรือเพิ่มขึ้นเกิน 2 เท่า ของระดับก่อนให้ยา และมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม uricosuric

1.9 อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug-Interaction) :

Major	Methotrexate (theoretical) Rosuvastatin (probable) Theophylline (probable)
Contraindicated	Azathioprine (theoretical) Mercaptopurine (theoretical)

2. การศึกษา :

Febuxostat เป็นยาลดระดับกรดยูริกในเลือด ใช้รักษาโรคเกาต์เรื้อรัง ในบางประเทศยังได้รับข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันและรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเหตุจากการรักษาโรคมะเร็ง (cancer therapy-induced hyperuricemia) ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง xanthine oxidase ซึ่งเอนไซม์นี้ใช้ในการกระบวนการสร้างกรดยูริก (ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ allopurinol ซึ่งเป็นยารักษาโรคเกาต์เรื้อรังที่ใช้กันมานาน) อาการไม่พึงประสงค์ของ febuxostat ที่อาจพบ เช่น คลื่นไส้ ผื่นขึ้น ปวดข้อ โรคเกาต์กำเริบ การทำงานของตับผิดปกติ

FDA ของสหรัฐอเมริกาได้ทบทวนข้อมูลด้านความปลอดภัยของ febuxostat ที่มาจาก Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES) trial ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ multicenter, randomized, double-blind trial ในผู้ป่วยโรคเกาต์ 6,190 คน ที่ได้รับ febuxostat (n=3,098) หรือ allopurinol (n=3,092) ติดตามผลเป็นเวลานาน 32 เดือน (เป็นค่ากลาง ซึ่งระยะเวลาติดตามการใช้นานที่สุดคือ 85 เดือน) พบว่าอัตราการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ในกลุ่ม febuxostat เกิดขึ้น 4.3% ส่วนกลุ่ม allopurinol เกิดขึ้น 3.2% (HR=1.34, 95% CI=1.03-1.73) และอัตราการตายจากสาเหตุโดยรวมทั้งหมด (all-cause death) ในกลุ่ม febuxostat เกิดขึ้น 7.8% ส่วนกลุ่ม allopurinol เกิดขึ้น 6.4% (HR=1.22, 95% CI=1.01-1.47)

หน่วยงาน FDA ของสหรัฐอเมริกาจึงให้มีการปรับปรุงข้อมูลของยานี้โดยเพิ่มคำเตือนถึงความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดลงใน box warning พร้อมทั้งให้ข้อมูลและข้อแนะนำไปยังบุคลากรทางการแพทย์ดังนี้

- การใช้ febuxostat เพิ่มความเสี่ยงต่อการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และการตายจากสาเหตุโดยรวมทั้งหมด (ดังกล่าวข้างต้น)
- ควรใช้ febuxostat เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยใช้ allopurinol ไม่ได้ผลหรือไม่สามารถทนต่อการเพิ่มขนาดยาที่สูงขึ้นได้
- ควรติดตามอาการและอาการแสดงทางด้านหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่รับประทาน febuxostat
- ให้คำอธิบายแก่ผู้ป่วยที่รับประทาน febuxostat ถึงความเสี่ยงของยาที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พร้อมทั้งแนะนำให้ผู้ป่วยรีบพบแพทย์หากเกิดอาการเหล่านี้ในช่วงที่รับประทานยา ได้แก่ อาการแน่นหน้าอก หายใจลำบาก หัวใจเต้นเร็วหรือไม่สม่ำเสมอ ตัวชาหรืออ่อนแรงครึ่งซีก เวียนศีรษะ ปวดลำบาก หรือปวดศีรษะรุนแรงที่เกิดขึ้นฉับพลัน

Febuxostat การศึกษาใน phase 3 study เปรียบเทียบการให้ febuxostat กับ allopurinol และยาหลอกพบว่า febuxostat สามารถลดระดับ SUA ได้ดีกว่ายาหลอกและ allopurinol ในขนาด 300 mg ต่อวัน ทั้งสามขนาดคือ 80, 120 และ 240 mg ต่อวัน จากผู้ป่วยโรคเกาต์ 1,072 คน ค่า SUA ยังคงต่ำกว่า 6 mg/dl คิดเป็น 48, 65 และ 69% ของกลุ่มที่ได้รับ febuxostat ในขนาด 80, 120 และ 240 mg ตามลำดับ อีกทั้งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 35 คน ก็พบว่าการตอบสนองต่อ febuxostat เหนือกว่ายา allopurinol ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับ febuxostat ในขนาดสูงคือ ท้องเสียและวิงเวียนศีรษะ ที่สำคัญไม่พบการทำงานของตับและหัวใจผิดปกติ

การศึกษา open-label extension study นาน 40 สัปดาห์ที่ทำการศึกษาต่อเนื่องจาก phase 3 study[18] ได้รับ febuxostat 80 หรือ 120 mg หรือ allopurinol 300 mg ต่อวัน พบระดับ SUA ลดลงน้อยกว่า 6 mg/dl และอัตราการกำเริบของโรค (gout flare rate) ลดลงจนเกือบไม่มีอาการเลย อัตราการหายของดัชนีของก้อน tophi (Resolution of an index tophi) เท่ากับ 46, 36 และ 29% ในผู้ป่วยที่ได้รับ febuxostat ขนาด 80 mg, febuxostat 120 mg และ allopurinol 300 mg ต่อวัน ตามลำดับ Schumacher และคณะ รายงานการศึกษาแบบ open-label extension study ในผู้ป่วยซึ่งได้รับ febuxostat เป็นเวลา 28 วัน จำนวน 116 คน ในขนาด 40, 80, หรือ 120 mg ต่อวัน พบว่า SUA ยังคงลดลงคิดเป็น 93% ของผู้ป่วย 58 คนที่ยังคงศึกษาอยู่หลังจาก 5 ปีไปแล้ว อุบัติการณ์ของการกำเริบเกิดขึ้นน้อยมาก และก้อน tophus หายไปเกิดขึ้น 69% ผู้ป่วยทนยาได้ดี และมีผู้ป่วย 13 คนหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียง

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ allopurinol แล้วปรับขนาดจนขนาดสูงสุด 800 mg ต่อวัน กับ febuxostat อาจเป็นไปได้การปรับขนาดที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันคือ allopurinol 600 mg ต่อวัน แสดงประสิทธิภาพคล้ายกับ febuxostat จึงไม่มีการศึกษาขนาดยาดังกล่าว ความปลอดภัยของ allopurinol ในขนาดยาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ febuxostat ยังไม่ทราบข้อมูล トラบที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนและต้องการลดระดับกรดยูริกในเลือดให้ต่ำก็ยังคงเลือกใช้ allopurinol เป็นทางเลือกอันดับแรกของการรักษา

เพราะค่าใช้จ่ายไม่แพงและยังคงมีความปลอดภัย แต่ febuxostat ก็เป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยทนการใช้ allopurinol ไม่ได้ หรือไม่ตอบสนองต่อขนาด allopurinol ที่ให้เหมาะสมแล้ว หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรัง ไม่รวมถึง asymptomatic hyperuricemia ผลข้างเคียงของ febuxostat ที่มีการรายงาน ได้แก่ เอนไซม์ในตับสูงขึ้น ท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดข้อ และมีผื่น และห้ามใช้ febuxostat ร่วมกับยา azathioprine, mercaptopurine หรือ theophylline

ตารางเปรียบเทียบ DRUGS FOR TREATMENT OF GOUT AND HYPERURICAEMIA

	Allopurinol	Febuxostat	Probenecid	Benzbromarone	Sulfinpyrazone
กลไกการออกฤทธิ์	ลดการสร้างยูริก (XOI)		เพิ่มการขับยูริกทางไต (Uricosuric)		
ความแรง	100 mg/Capsule	80 mg/Tablet	500 mg/Tablet	100 mg/Tablet	100 mg/Tablet
ขนาดยาในการรักษา	50-800	40-80	500-2000	50-200	200-800
ขนาดยาในผู้ป่วยไต	- CrCl 10 to 20 mL/min : 200 mg orally daily - CrCl less than 10 mL/min : Do not exceed 100 mg orally daily - CrCl less than 3 mL/min : Do not exceed 100 mg orally daily	- Renal impairment (mild to moderate, CrCl, 30 to 89 mL/min): No dosage adjustment necessary - Renal impairment (severe, CrCl, 15 to 29 mL/min): Limit dose to 40 mg once daily	Dosage requirements may be increased; may not be effective in chronic renal insufficiency, particularly if GFR is 30 mL/minute or less (Not effective)	Contraindicated : if CrCl < 20 mL/min	Not-effective if ≤ 30 mL/min
ข้อชี้แนะ	ก	ง	ก	ค	NED
	คำเตือนและข้อควรระวัง การลดความเสี่ยงหรือความรุนแรงต่อการเกิด severe cutaneous adverse reactions (SCAR) จากการใช้ allopurinol ทำได้โดย 1. ฝ้าระวังอาการอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยทุกราย ในช่วง 2-4 สัปดาห์แรกของการให้ยา 2. ควรเริ่มใช้ยาในขนาดต่ำและค่อย ๆ ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นช้า ๆ ในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง	เงื่อนไข ใช้สำหรับภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่มีเงื่อนไขข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ 1. ผู้ป่วยแพ้ยา allopurinol รุนแรง และมีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม uricosuric 2. หลังใช้ยา uricosuric ร่วมกับ allopurinol แล้ว ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกมากกว่า 6 mg/dl 3. เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ใช้ allopurinol แล้วมีเอนไซม์ตับสูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ หรือเพิ่มขึ้นเกิน 2 เท่า ของระดับก่อนให้ยา และมีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม uricosuric	คำเตือนและข้อควรระวัง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจในไต หรือภาวะไตเสื่อม	คำเตือนและข้อควรระวัง ใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากมีรายงานการเกิด cytolytic liver damage ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตหรือต้องเปลี่ยนตับ	