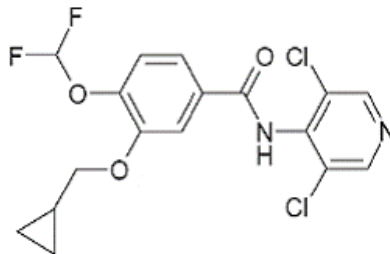


ยานำรู้

Roflumilast

พัชรินทร์ เคนธราดล วท.ม. (เภสัชศาสตร์)*

สูตรโครงสร้าง



ชื่อสามัญยา

Roflumilast 500 mcg

ชื่อการค้า

Daxas®

รูปแบบของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (Film-coated tablets)
สีเหลือง

ประเภทของยา

Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor

ข้อบ่งใช้

ใช้สำหรับรักษาแบบประคับประคองในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอย่างรุนแรง (COPD) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย

ผู้ใหญ่ที่มีประวัติเกิดการกำเริบรุนแรงบ่อยๆ โดยเป็นยาเสริม เพิ่มจากการรักษาด้วยยาขยายหลอดลม

กลไกการออกฤทธิ์

ยา Roflumilast และสารที่ได้จากการเมตาบอลิซึมที่ตับ (roflumilast N-oxide) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Phosphodiesterase (PDE)-4 (selective PDE4 inhibitors) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย cAMP ส่งผลให้มีการเพิ่มระดับของ cAMP ซึ่งจะไปยับยั้งการเพิ่มจำนวน การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และการขนส่ง eosinophils ออกจาก bone marrow นอกจากนี้ PDE4-inhibitor ยังช่วยยับยั้ง mediator ที่ก่อให้เกิดการอักเสบในทางเดินหายใจที่หลังจาก neutrophils, eosinophils, mast cells,

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

macrophages และ immunomodulatory cell เช่น CD4+ cell และ dendritic cells เป็นต้น

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

bioavailability ของยารับประทานมีค่าประมาณร้อยละ 80 ระดับความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (C max) เกิดหลังจากรับประทานยาประมาณ 1 ชั่วโมง (T max) อาหารไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม แต่จะไปเพิ่มระยะเวลาที่ยาถึงระดับสูงสุด (T max) และลดระดับยาสูงสุด (C max) ได้ อย่างไรก็ตาม อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมเมตาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์ของยา

การกระจายยา

ยา Roflumilast และเมตาโบไลต์ มีการจับกับพลาสมาโปรตีน ร้อยละ 99 และ 97 ตามลำดับ ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 2.9 L/Kg การศึกษาในหนูทดลองพบว่า ยาผ่านเข้าสู่สมอง (blood-brain barrier) ได้ต่ำ

การเปลี่ยนแปลงยา

ยาถูกเมตาโบไลต์ที่ตับผ่าน CYP3A4 และ CYP1A2 ได้เมตาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์เป็น Roflumilast N-oxide จะพบตัวยาสำคัญทั้งสองรวมกันในกระแสเลือดเป็นส่วนใหญ่ประมาณ ร้อยละ 87.5 ของขนาดยาที่รับประทานทั้งหมด และแม้ว่าผลการทดลองในหลอดทดลองจะพบว่า Roflumilast มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ PDE-4 มากกว่า Roflumilast N-oxide 3 เท่า แต่ความเข้มข้นของ Roflumilast N-oxide ในกระแสเลือดมีมากกว่า Roflumilast ถึง 10 เท่าตัว

การกำจัดยาออกจากร่างกาย

จากการทดลองให้ยาทางหลอดเลือดระยะสั้นๆ พบว่าการกำจัดยาออกจากพลาสมา

(plasma clearance) มีค่าประมาณ 9.6 L/hr ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน มีค่าเท่ากับ 17 และ 30 ชั่วโมง สำหรับ Roflumilast และ Roflumilast N-oxide ตามลำดับ ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด จะถึงระดับคงที่ ที่ประมาณ 4 วัน สำหรับ Roflumilast และ 6 วัน สำหรับ Roflumilast N-oxide ร้อยละ 70 ของยาถูกขับออกจากร่างกายทางไต และร้อยละ 20 ถูกขับทางอุจจาระ ในรูปเมตาโบไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์

ขนาดยา

ผู้ใหญ่ : รับประทานขนาด 500 mcg วันละ 1 เม็ด ควรกลืนยาทั้งเม็ดด้วยน้ำ และรับประทานในเวลาเดียวกันทุกๆ วัน อาจรับประทานยาพร้อมหรือไม่พร้อมมื้ออาหารก็ได้

ยังไม่มีการใช้ยาในกลุ่มประชากรเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี) และอาจจำเป็นต้องรับประทานยาเป็นเวลาหลายสัปดาห์จึงจะเห็นผล

การใช้ยาในผู้ป่วยที่ตับและไตบกพร่อง
จากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง โดยให้ยารับประทานขนาด 250 mcg วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน พบว่าระดับความเข้มข้นของยาทั้งหมดในกระแสเลือด และระดับยาสูงสุด เพิ่มขึ้นทั้ง Roflumilast และ Roflumilast N-oxide จึงแนะนำให้แพทย์ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องของระดับน้อย และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง

ฤทธิ์การยับยั้ง PDE4 ทั้งหมด จะลดลง ร้อยละ 9 ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรง ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ต่อส่วนประกอบของยา
- ผู้ป่วยที่ตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรง (Child-Pugh B หรือ C)

ข้อควรระวัง (Warnings/ Precautions)

- ผู้ป่วยที่ตับบกพร่องระดับอ่อนประเภท Child-Pugh A
- ในสตรีมีครรภ์ ยังมีข้อมูลจำกัด แต่มีข้อมูลความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์ และสามารถซึมผ่านรกได้ในสัตว์ทดลอง

อาการข้างเคียง

- อาการข้างเคียงที่พบบ่อย $\geq 1/100$ แต่ $< 1/10$ ได้แก่
- ความผิดปกติของเมตะบอลิซึมและโภชนาการ : น้ำหนักตัวลด ความอยากอาหารลดลง
 - ความผิดปกติทางจิต : นอนไม่หลับ
 - ความผิดปกติของระบบประสาท : ปวดศีรษะ
 - ความผิดปกติของทางเดินอาหาร : ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดท้อง

การได้รับยาเกินขนาด

ในการศึกษาเฟส 1 สังเกตพบอาการปวดศีรษะ ความผิดปกติของทางเดินอาหาร มึนงง ใจสั่น ศีรษะเบา ตัวเย็นชืดและความดันโลหิตต่ำในอัตราที่เพิ่มขึ้น หลังจากให้ยาครั้งเดียวทางปาก ที่ขนาดยา 2,500 mcg และ 5,000 mcg

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา

(Drug Interactions)

1. เนื่องจากยาถูกเมตาโบไลต์ที่ตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP1A2 จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาเหล่านี้ เช่น

- CYP3A4/CYP1A2 inhibitors ได้แก่ Erythromycin, Ketoconazole, Fluvoxamine, Cimetidine ทำให้ฤทธิ์ต้าน PDE4 ทั้งหมดเพิ่มขึ้น
- CYP450 inducer ได้แก่ Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepine, Phenytoin อาจลดประสิทธิภาพในการรักษาของยา Roflumilast ได้

2. การให้ยาร่วมกับ Theophylline มีผลทำให้ฤทธิ์ยับยั้งของ PDE4 เพิ่มขึ้น แต่ยังไม่มีความชัดเจนทางคลินิกที่จะสนับสนุนการให้ Theophylline ร่วมด้วยสำหรับการรักษาประคับประคอง ดังนั้นการให้ยาร่วมกันจึงไม่แนะนำ

3. การให้ยาร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานซึ่งมี gestodene และ Ethinyl estradiol อาจทำให้ฤทธิ์ยับยั้ง PDE4 เพิ่มขึ้นได้

วิธีเก็บรักษา

ควรเก็บไว้ในที่มีอุณหภูมิต่ำกว่า 30°C

อายุของยา

2 ปี

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา M2-124 and M2-125 study groups Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease เป็นการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยา Roflumilast ในผู้ป่วย COPD ทั้งสองโครงการนี้มีการออกแบบการศึกษาแบบเดียวกัน คือเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิด สองทาง และมีกลุ่มควบคุม จำนวนตัวอย่างผู้ป่วยรวมทั้งสองโครงการ 3,091 ราย โดยให้รับประทาน

ยา Roflumilast 500 mcg วันละครั้ง เป็นเวลา 1 ปี กลุ่มตัวอย่างมีอาการรุนแรงถึงรุนแรงมาก โดยดูจากค่า FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second) น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของค่าที่คาดการณ์จากเพศ อายุ และความสูงของกลุ่มควบคุม ผลลัพธ์ที่ได้เบื้องต้นคือ การเปลี่ยนแปลงค่า FEV1 และอัตราการเกิดอาการรุนแรงของโรคที่ปานกลางหรือรุนแรงมาก จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมของ 2 โครงการพบว่าเมื่อครบ 1 ปี ยา Roflumilast เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอดอย่างมีนัยสำคัญ โดยเพิ่มค่าเฉลี่ย FEV1 48 ml เมื่อเทียบกับยาหลอก และอัตราการเกิดอาการรุนแรง (จำเป็นต้องใช้ยากลูโคคอร์ติคอยด์สเตอรอยด์) หรือรุนแรงมาก (จำเป็นต้องเข้าโรงพยาบาลหรือถึงแก่ชีวิต) คิดเป็น 1.14 เท่า สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Roflumilast เทียบกับ 1.37 เท่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (คิดเป็นความเสี่ยงสัมพัทธ์ลดลงร้อยละ 16.9)

มีการศึกษาโดยใช้ระยะเวลา 6 เดือน อีก 2 โครงการ (M2-127 และ M2-128) โดยการให้ยา Roflumilast ร่วมกับยา Salmeterol (M2-127) และ ร่วมกับยา Tiotropium (M2-128) เปรียบเทียบกับยาหลอก จำนวนตัวอย่างผู้ป่วยรวมทั้งสองโครงการ 1,676 ราย ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ย FEV1 เพิ่มขึ้น 49 ml และ 80 ml เมื่อเทียบกับยาหลอก ในการศึกษา M2-127 และ M2-128 ตามลำดับ ($p < 0.0001$)

บรรณานุกรม

1. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2012:2856-8.
2. <http://www.rxlist.com/daliresp-drug.htm>
3. Karish SB and Gagnon JM. The potential role of roflumilast : The new phosphodiesterase-4-inhibitor. Ann Pharmacother 2006;40:1096-104.
4. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
5. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009 Aug 29;374(9691):695-703.
6. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 007 Jul 15;176:154-61.