https://trungtamthuoc.com/

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TW 25

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (1/3)

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Febuxogout 80 mg

Viên nén bao phim

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

1. **Thành phần công thức thuốc**
   Mỗi viên nén bao phim FEBUXOGOUT 80 mg chứa:
   - **Thành phần dược chất**
     Febuxostat ..... 80 mg
   - **Thành phần tá dược:**
     Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulose , Natri croscarmellose, Natri lauryl sulfat, Colloidal silicon dioxide, Magnesi stearat, Hypromellose, Titan dioxyd, PEG 6000, Talc, Màu vàng tartrazin lake, Màu đỏ ponceau lake ... vừa đủ 1 viên nén bao phim
2. **Dạng bào chế**
   - Dạng bào chế: Viên nén bao phim
   - Mô tả sản phẩm: Viên nén dài bao phim màu vàng, một mặt có vạch ngang ở giữa. Vạch ngang ở giữa tạo điều kiện để bẻ viên cho dễ nuốt, không nhằm mục đích chia liều.
3. **Chỉ định**
   FEBUXOGOUT 80 mg được chỉ định để điều trị ở người lớn bị tăng acid uric máu mãn tính trong trường hợp đã xảy ra lắng đọng urat (bao gồm tiền sử hoặc hiện tại bị hạt tôphy do gút hoặc viêm khớp do gút).
4. **Liều dùng, cách dùng**
   Liều dùng:
   Người lớn:
   Liều khuyến cáo là 80 mg x 1 lần/ ngày. Nếu nồng độ acid uric trong huyết tương lớn hơn 6 mg/ dL (357 µmol/ L) sau 2 – 4 tuần điều trị, liều febuxostat 120 mg x 1 lần/ ngày có thể được xem xét.
   Febuxostat có hiệu quả nhanh nên có thể kiểm tra lại acid uric trong huyết tương sau 2 tuần. Mục tiêu điều trị là làm giảm và duy trì acid uric trong huyết tương nhỏ hơn 6 mg/ dL (357 µmol/ L).
   Nên điều trị dự phòng cơn gút cấp tính trong ít nhất 6 tháng (xem mục 6).
   Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi (xem mục 12).
   Bệnh nhân suy thận: An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút, xem mục 12). Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình.
   Bệnh nhân suy gan: An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (loại C theo phân loại Child Pugh). Liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ là 80 mg. Có rất ít thông tin ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình.
   Trẻ em: An toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Các dữ liệu không sẵn có.
   Cách dùng:
   Dùng đường uống. Thuốc có thể uống không phụ thuộc thời điểm của bữa ăn.
5. **Chống chỉ định**
   Bệnh nhân quá mẫn với febuxostat hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
6. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**
   - **Rối loạn tim mạch**
     Nên tránh điều trị bằng febuxostat ở những bệnh nhân đã mắc các bệnh tim mạch nặng từ trước (như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, đau thắt ngực không ổn định,...) trừ khi không có lựa chọn điều trị khác thích hợp hơn.
   - **Quá mẫn với thuốc**
     Các báo cáo hiếm gặp về phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ/sốc cấp tính đe dọa tính mạng, đã được báo cáo trong quá trình lưu hành. Trong hầu hết trường hợp, các phản ứng trên xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị bằng febuxostat. Một số nhưng không phải tất cả các bệnh nhân này đã báo cáo về suy thận và/hoặc quá mẫn trước đó với alopurinol. Phản ứng quá mẫn nặng, bao gồm phản ứng thuốc có kèm tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) có liên quan với sốt, huyết học, thận hoặc gan trong một số trường hợp.
     Phải thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng và cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/ quá mẫn. Phải ngừng điều trị bằng febuxostat ngay lập tức nếu xảy ra phản ứng dị ứng/ quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, vì việc ngừng thuốc sớm liên quan với một tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng và phản vệ/sốc cấp tính, không được bắt đầu sử dụng lại febuxostat ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.
   - **Cơn gút cấp tính**
     Không nên bắt đầu điều trị bằng febuxostat cho đến khi cơn gút cấp tính đã giảm xuống hoàn toàn. Cơn gút cấp tính có thể xảy ra trong thời gian bắt đầu điều trị do sự thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến huy động urat từ sự lắng đọng ở các mô (xem mục 10). Lúc bắt đầu điều trị bằng febuxostat, khuyến cáo nên điều trị dự phòng các đợt bùng phát bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicin trong ít nhất 6 tháng (xem mục 4).
     Nếu một đợt bùng phát bệnh gút xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat, không nên ngưng thuốc. Nên xử trí đợt bùng phát bệnh gút đồng thời một cách thích hợp đối với từng bệnh nhân. Việc điều trị liên tục bằng febuxostat làm giảm tần suất và cường độ của các cơn gút cấp tính.
   - **Lắng đọng xanthin**
     Ở những bệnh nhân có tỷ lệ hình thành urat tăng cao (ví dụ bệnh ác tính và điều trị của nó, hội chứng Lesch-Nyhan), trong những trường hợp hiếm gặp, nồng độ tuyệt đối của xanthin trong nước tiểu có thể tăng đủ để cho phép sự lắng đọng trong đường tiết niệu. Do chưa có kinh nghiệm với febuxostat, không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở nhóm bệnh nhân này.
   - **Mercaptopurin/ azathioprin**
     Không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng mercaptopurin/ azathioprin cũng như các chất ức chế xanthin oxydase (XO) khác vì febuxostat có thể làm tăng nồng độ mercaptopurin/ azathioprin trong huyết tương, dẫn tới độc tính. Các nghiên cứu tương tác thuốc chưa được thực hiện ở người.
     Trong trường hợp không thể tránh được sự phối hợp này, khuyến cáo giảm liều mercaptopurin/ azathioprin. Dựa trên mô hình hóa và phân tích mô phỏng dữ liệu từ một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột cho thấy rằng, trong trường hợp sử dụng đồng thời với febuxostat, nên giảm liều mercaptopurin/ azathioprin xuống còn 20% hoặc ít hơn liều đã chỉ định trước đó để tránh những tác dụng về huyết học có thể có (xem mục 9).
     Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và chỉnh liều mercaptopurin/ azathioprin dựa trên đánh giá đáp ứng điều trị và sự khởi phát độc tính bất thường.
   - **Bệnh nhân ghép tạng**
     Do chưa có kinh nghiệm ở bệnh nhân được ghép tạng, không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.
   - **Theophyllin**
     Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và liều đơn theophyllin 400 mg cho đối tượng khỏe mạnh không cho thấy bất kỳ sự tương tác nào về mặt dược động học (xem mục 12). Febuxostat 80 mg có thể sử dụng cho những bệnh nhân được điều trị đồng thời với theophyllin mà không có nguy cơ làm tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương. Không có dữ liệu nghiên cứu cho febuxostat 120 mg.
   - **Bệnh gan**
     Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 kết hợp, đã quan sát thấy bất thường về xét nghiệm chức năng gan nhẹ ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5%). Khuyến cáo xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng.
   - **Bệnh tuyến giáp**
     Đã quan sát thấy tăng TSH (> 5,5µIU/mL) ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu nhãn mở dài hạn. Cẩn thận trọng khi sử dụng febuxostat ở bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp.
   - **Chế phẩm có chứa lactose**
     Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt hoàn toàn lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose không nên sử dụng thuốc này.
7. **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú, khả năng sinh sản**
   Phụ nữ có thai
   Dữ liệu trên một số lượng rất hạn chế các phụ nữ mang thai sử dụng febuxostat đã không cho thấy bất kỳ tác dụng bất lợi nào của febuxostat đối với sự mang thai hoặc đối với sức khỏe của thai/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến việc mang thai, sự phát triển của phôi/thai hoặc sự sinh đẻ. Chưa rõ các nguy cơ có thể xảy ra đối với người. Không nên sử dụng febuxostat trong thời kỳ mang thai.
   Phụ nữ cho con bú
   Chưa rõ liệu febuxostat có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết của hoạt chất này vào sữa mẹ và giảm sự phát triển của con vật bú mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Không nên sử dụng febuxostat trong khi cho con bú.
   - **Khả năng sinh sản**
     Ở động vật, các nghiên cứu về sinh sản lên đến 48 mg/kg/ngày cho thấy không có tác dụng bất lợi nào phụ thuộc liều đối với khả năng sinh sản. Chưa rõ ảnh hưởng của febuxostat đến khả năng sinh sản ở người.

300623

https://trungtamthuoc.com/

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (2/3)

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm và nhìn mờ đã được báo cáo khi sử dụng febuxostat. Bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc và tham gia các hoạt động nguy hiểm cho đến khi chắc chắn febuxostat không có các ảnh hưởng không mong muốn.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

- **Mercaptopurin/ azathioprin**

Trên cơ sở cơ chế tác dụng của febuxostat đối với sự ức chế XO, không khuyến cáo sử dụng đồng thời. Sự ức chế XO bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương, dẫn đến độc tính. Các nghiên cứu tương tác thuốc giữa febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi XO (ngoài trừ theophyllin) chưa được thực hiện ở người.

Mô hình hóa và phân tích mô phỏng dữ liệu từ một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột cho thấy rằng, trong trường hợp sử dụng đồng thời với febuxostat, nên giảm liều mercaptopurin/ azathioprin xuống còn 20% hoặc ít hơn liều đã chỉ định trước đó (xem mục 6).

Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat và hóa trị liệu gây độc tế bào chưa được tiến hành. Chưa có dữ liệu về độ an toàn của febuxostat trong điều trị gây độc tế bào.

- **Rosiglitazon/ cơ chất của CYP2C8**

Febuxostat được biết là một chất ức chế yếu CYP2C8 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh dùng đồng thời 120 mg febuxostat × 1 lần/ ngày và một liều đơn uống 4 mg rosiglitazon cho thấy không có ảnh hưởng nào trên dược động học của rosiglitazon và chất chuyển hóa N-desmethyl rosiglitazon, điều này chỉ ra rằng febuxostat không phải là chất ức chế enzym CYP2C8 *in vitro*. Vì vậy, không cần chỉnh liều khi dùng đồng thời febuxostat và rosiglitazon hoặc những cơ chất khác của CYP2C8.

- **Theophyllin**

Một nghiên cứu về tương tác thuốc thực hiện trên những người khỏe mạnh dùng febuxostat để đánh giá xem liệu sự ức chế XO có thể gây ra sự tăng nồng độ theophyllin trong tuần hoàn hay không như các chất ức chế XO khác đã được báo cáo trước đây. Kết quả nghên cứu cho thấy rằng dùng đồng thời febuxostat 80 mg × 1 lần/ ngày và một liều đơn theophyllin 400 mg không gây ảnh hưởng đến dược động học hoặc tính an toàn của theophyllin. Vì vậy, không có thận trọng đặc biệt nào được đưa ra khi dùng đồng thời febuxostat 80 mg và theophyllin. Không có dữ liệu cho febuxostat 120 mg.

- ***Naproxen và các chất ức chế sự glucuronid hóa***

Febuxostat chuyển hóa phụ thuộc vào enzym uridin glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế sự glucuronid hóa như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và probenecid, trên lý thuyết có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ febuxostat. Ở các đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg × 2 lần/ ngày có liên quan tới sự tăng sự tiếp xúc của febuxostat (tăng C_{max} 28%, AUC 41% và $t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng naproxen hoặc các thuốc ức chế NSAID/COX-2 khác không liên quan với bất kỳ sự tăng nào về các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng. Febuxostat có thể được sử dụng đồng thời với naproxen mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc naproxen.

- **Chất cảm ứng sự glucuronid hóa**

Các thuốc gây cảm ứng mạnh enzym UGT có thể dẫn đến tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Vì vậy khuyến cáo nên theo dõi nồng độ acid uric huyết thanh 1-2 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng mạnh sự glucuronid hóa. Ngược lại, việc ngừng điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ của febuxostat trong huyết tương.

- **Colchicin/ indometacin/ hydrochlorothiazid/ warfarin**

Febuxostat có thể được sử dụng đồng thời với colchicin hoặc indomethacin mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc hoạt chất dùng kết hợp.

Không cần thiết điều chỉnh liều febuxostat khi dùng với hydroclorothiazid.

Không cần thiết điều chỉnh liều warfarin khi dùng với febuxostat. Việc sử dụng febuxostat (80 mg hoặc 120 mg × 1 lần/ ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin ở các đối tượng khỏe mạnh. Chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và hoạt tính yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với febuxostat.

- **Desipramin/ cơ chất của CYP2D6**

Febuxostat đã cho thấy là một chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, febuxostat 120 mg × 1 lần/ ngày dẫn đến tăng trung bình 22% AUC của desipramin - một cơ chất của CYP2D6 cho thấy tác dụng ức chế yếu có thể có của febuxostat trên enzym CYP2D6 *in vivo*. Vì vậy, việc dùng đồng thời febuxostat với các cơ chất của CYP2D6 khác không được cho là sẽ cần bất kỳ sự điều chỉnh liều nào đối với những hợp chất này.

- **Thuốc kháng acid**

Việc uống đồng thời với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxid và hydroxid nhôm đã được chứng minh là làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng 1 giờ) và làm giảm C_{max} 32% nhưng không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa về AUC. Vì vậy, febuxostat có thể được dùng không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành là cơn gút cấp tính, bất thường chức năng gan, tiêu chảy, buồn nôn, đau đầu, phát ban và phù. Các tác dụng không mong muốn này chủ yếu nhẹ hoặc ở mức nghiêm trọng trung bình. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp của febuxostat với các triệu chứng toàn thân cũng đã có xuất hiện sau khi lưu hành.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Thường gặp: 1/100 đến < 1/10; ít gặp : 1/1000 đến < 1/100; hiếm gặp: 1/10.000 đến < 1/1000. Trong từng nhóm, tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm ba dòng tế bào, giảm tiểu cầu, không có bạch cầu hạt*
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ*, quá mẫn do thuốc*
Rối loạn hệ nội tiết	Ít gặp	Tăng nồng độ hormon kích thích tuyến giáp (TSH) trong máu
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Nhìn mờ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Cơn gút cấp tính
	Ít gặp	Đái tháo đường, tăng lipid máu, giảm khẩu vị, tăng cân
	Hiếm gặp	Giảm cân, tăng khẩu vị, chán ăn
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Giảm khả năng tình dục, mất ngủ
	Hiếm gặp	Căng thẳng
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Chóng mặt, dị cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, thay đổi vị giác, giảm cảm giác, giảm khứu giác
Rối loạn tai và mê đạo	Hiếm gặp	Ù tai
Rối loạn tim	Ít gặp	Rung nhĩ, đánh trống ngực, bất thường ECG
	Hiếm gặp	Ngưng tim đột ngột*
Rối loạn mạch	Ít gặp	Tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, bốc hỏa
Rối loạn hô hấp	Ít gặp	Khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy**, buồn nôn
	Ít gặp	Đau bụng, chướng bụng, trào ngược dạ dày thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đi tiêu thường xuyên, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa
	Hiếm gặp	Viêm tụy, loét miệng
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Bất thường chức năng gan**
	Ít gặp	Sỏi mật
	Hiếm gặp	Viêm gan, vàng da*, tổn thương gan*
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban (bao gồm nhiều loại phát ban được báo cáo với tần số thấp hơn)
	Ít gặp	Viêm da, mày đay, ngứa, đổi màu da, tổn thương da, chấm xuất huyết, phát ban chấm tròn, phát ban sẩn vòng, phát ban sẩn
	Hiếm gặp	Hoại tử thượng bì nhiễm độc*, hội chứng Stevens – Jonhson*, phù mạch*, phản ứng của thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân*, phát ban toàn thể (nghiêm trọng)*, hồng ban, phát ban bong tróc da, phát ban dạng nang, phát ban bỏng nước, phát ban mụn mủ, phát ban ngứa*, phát ban sẩn vi thể, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi

300468
CÔNG T
CỔ PHẦ
ƯỢC PH
TW 2
TP. HỒ C

https://trungtamthuoc.com/

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (3/3)

Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương khớp, yếu cơ, co cứng cơ, căng cơ, viêm bao khớp
	Hiếm gặp	Tiêu cơ vân*, cứng khớp, cứng cơ xương khớp
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Suy thận, sỏi thận, tiểu ra máu, mất tự chủ tiểu tiện, protein niệu
	Hiếm gặp	Viêm thận mô kẽ*, đái dắt
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Ít gặp	Rối loạn cương dương
Rối loạn chung và tại nơi điều trị	Thường gặp	Phù
	Ít gặp	Mệt mỏi, đau/ khó chịu ở ngực
	Hiếm gặp	Khát nước
Xét nghiệm	Ít gặp	Tăng amylase máu, giảm số lượng tiểu cầu, giảm WBC, giảm số lượng bạch cầu lympho, tăng creatin máu, tăng creatinin máu, giảm huyết sắc tố, tăng ure máu, tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, giảm haematocritic, tăng lactac dehydrogenase máu, tăng kali máu
	Hiếm gặp	Tăng đường huyết, kéo dài thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm máu, tăng creatin phosphokinase máu*

* Tác dụng không mong muốn trong quá trình lưu hành

**Tiêu chảy cấp không nhiễm trùng và bất thường chức năng gan xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị với colchicin (theo dữ liệu nghiên cứu phase 3 kết hợp)

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ.

12. Đặc tính dược lực học, dược động học

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế sản xuất acid uric

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế tác dụng: Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự chuyển hóa purin ở người và được tạo thành trong chuỗi hypoxanthin → xanthin → acid uric. Cả hai bước trong sự chuyển dạng trên được xúc tác bởi XO. Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazol đạt được hiệu quả điều trị làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc XO. Febuxostat là một chất ức chế chọn lọc XO không purin (NP-SIXO) mạnh với một giá trị K, ức chế *in vitro* dưới 1 nanomol. Febuxostat đã được chứng minh là ức chế mạnh cả dạng oxy hóa và dạng khử của XO. Ở nồng độ điều trị, febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào sự chuyển hóa purin hoặc pyrimidin, cụ thể là guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat phosphoribosyltransferase, orotidin monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.

Đặc tính dược động học

Ở người khỏe mạnh, C_{max} và AUC của febuxostat tăng theo liều khi dùng liều đơn và liều lặp lại từ 10 mg đến 120 mg. Trong khoảng liều từ 120 đến 300 mg, AUC của febuxostat tăng nhanh hơn liều. Không có sự tích lũy đáng kể khi dùng liều từ 10 mg đến 240 mg mỗi 24 giờ. Thời gian bán thải của febuxostat khoảng từ 5 – 8 giờ.

Phân tích dược động học/dược lực học quần thể đã được thực hiện trên 211 bệnh nhân bị tăng acid uric máu và bị bệnh gút được điều trị bằng febuxostat 40 – 240 mg 1 lần/ ngày. Kết quả nói chung cho thấy, các thông số dược động học ước tính từ dữ liệu phân tích phù hợp với kết quả đạt được ở các đối tượng khỏe mạnh và chỉ ra rằng các đối tượng khỏe mạnh cũng đại diện cho dân số bị bệnh gút.

Hấp thu

Febuxostat hấp thu nhanh (t_{max} từ 1,0 – 1,5 giờ) và dễ dàng (ít nhất 84%). Sau khi uống liều đơn và liều lặp lại 80 mg hoặc 120 mg febuxostat 1 lần/ ngày, C_{max} tương ứng khoảng 2,8 – 3,2 µg/ mL và 5,0 – 5,3 µg/ mL. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén febuxostat chưa được nghiên cứu.

Sau khi dùng liều lặp lại 80 mg febuxostat 1 lần/ ngày hoặc liều đơn 120 mg với bữa ăn giàu đạm, C_{max} giảm tương ứng là 49% và 38%, AUC giảm tương ứng là 18% và 16%. Tuy nhiên, không có sự thay đổi đáng kể nào về mặt lâm sàng trong việc giảm nồng độ acid uric máu trong thử nghiệm với liều lặp lại febuxostat 80 mg. Do vậy, thuốc có thể uống không phụ thuộc thời điểm của bữa ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái hằng định (V_{ss}/F) của febuxostat khoảng 29 L – 75 L sau khi dùng các liều 10 – 300 mg. Febuxostat gắn kết khoảng 99,2% với protein huyết tương (chủ yếu là albumin) và không đổi trong khoảng nồng độ đạt được với liều 80 mg và 120 mg. Tỉ lệ gắn kết của chất chuyển hóa với protein huyết tương khoảng 82% – 91%.

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa nhiều bằng cách liên hợp qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyltranferase (UDPGT) và oxy hóa qua hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP). Bốn chất chuyển hóa hydroxy có hoạt tính dược lí đã được xác định, trong đó có ba chuyển hóa xảy ra trong huyết tương ở người. Nghiên cứu *in vitro* trên microsom ở gan người cho thấy chất chuyển hóa oxy hóa được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 hoặc CYP2C9 và febuxostat glucuronid được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8 và 1A9.

Thải trừ

Febuxostat được thải trừ bằng cả hai đường là qua gan và thận. Sau khi dùng liều febuxostat 80 mg có đánh dấu, khoảng 49% liều được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng febuxostat không đổi (3%), chất chuyển hóa acyl glucuronic (30%), chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp đã biết (13%), chất chuyển hóa chưa biết khác (3%). Khoảng 45% liều được tìm thấy trong phân ở dạng febuxostat không đổi (12%), chất chuyển hóa acyl glucuronid (1%), chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp đã biết (25%), chất chuyển hóa chưa biết khác (7%).

Suy thận

Sau khi dùng liều lặp lại febuxostat 80 mg ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ, trung bình đến nặng, C_{max} của febuxostat không thay đổi so với người có chức năng thận bình thường. AUC tổng cộng trung bình tăng khoảng 1,8 lần từ 7,5 µg.h/mL ở người có chức năng thận bình thường đến 13,2 µg.h/mL ở người suy thận nặng. C_{max} và AUC của các chất chuyển hóa cũng tăng tương ứng từ 2 đến 4 lần. Tuy nhiên, không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Suy gan

Sau khi dùng liều lặp lại febuxostat 80 mg ở bệnh nhân suy gan từ nhẹ (loại A theo phân loại Child Pugh) đến trung bình (loại B theo phân loại Child Pugh), C_{max} và AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó không thay đổi đáng kể so với người có chức năng gan bình thường. Chưa có nghiên cứu nào thực hiện trên bệnh nhân suy gan nặng (loại C theo phân loại Child Pugh).

Tuổi tác

Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó khi dùng liều lặp lại febuxostat ở người cao tuổi so với người trẻ tuổi khỏe mạnh.

Giới tính

Sau khi dùng liều lặp lại febuxostat, C_{max} và AUC ở phụ nữ cao hơn nam giới tương ứng là 24% và 12%. Tuy nhiên, C_{max} và AUC hiệu chỉnh theo cân nặng thì tương tự giữa các giới tính. Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

13. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ Alu – PVC × 10 viên nén bao phim.

Hộp 10 vỉ Alu – PVC × 10 viên nén bao phim.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

15. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

UPHACE GMP-WHO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TW 25

448B Nguyễn Tất Thành, P.18, Q.4, TP.HCM, VIỆT NAM

ĐT: (84.28) 39.414.968 FAX: (84.28) 39.415.550

300623