

(Rx) - Thuốc này chỉ được dùng theo đơn thuốc

FEBUXOSTAT 120MG

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: FEBUXOSTAT 120MG

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Febuxostat 120 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose PH 101, Crosscarmellose sodium, Hydroxypropylcellulose, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Vivacoat PP-1P-000 (Polyvinyl alcol, Titanium dioxide, Polyethylene glycol (PEG) 4000, Talc), màu Tartazine.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt trơn lồi, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

- Điều trị tăng acid uric huyết mạn tính trong các tình trạng đã xảy ra sự lắng đọng urat (bao gồm tiền sử hoặc hiện tại bị sạn và/hoặc viêm khớp trong bệnh gút).
- Phòng ngừa và điều trị tăng acid uric huyết ở bệnh nhân trải qua hóa trị cho bệnh huyết học ác tính ở mức trung bình đến cao nguy cơ hội chứng ly giải khối u (TLS).
- Thuốc được chỉ định ở người lớn.

6. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng:

- Gút: Liều uống được khuyến cáo 80 mg × 1 lần/ngày, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nếu nồng độ acid uric huyết thanh > 6 mg/dl (357 μmol/l) sau 2 – 4 tuần, có thể xem xét dùng liều 120 mg × 1 lần/ngày.
Thuốc tác dụng đủ nhanh để cho phép xét nghiệm lại nồng độ acid uric huyết thanh sau 2 tuần. Mục tiêu điều trị là làm giảm và duy trì nồng độ acid uric huyết thanh dưới 6 mg/dl (357 μmol/l).
Khuyến cáo nên điều trị dự phòng đợt bùng phát bệnh gút trong ít nhất 6 tháng (Xem phần *Thận trọng*).
- Hội chứng ly giải khối u: Liều uống khuyến cáo là 120 mg × 1 lần/ngày, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. FEBUXOSTAT 120MG nên được bắt đầu hai ngày trước khi bắt đầu hóa trị và tiếp tục trong tối thiểu 7 ngày, tuy nhiên việc điều trị có thể kéo dài đến 9 ngày theo thời gian hóa trị liệu, theo đánh giá lâm sàng.
- Người cao tuổi: Không cần thiết điều chỉnh liều ở người cao tuổi (Xem phần *Dược động học*).
- Suy thận: Hiệu quả và độ an toàn chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút, xem phần *Dược động học*). Vì vậy, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.
- Suy gan: Hiệu quả và độ an toàn của febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh loại C). Liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ là 80 mg. Thông tin hiện còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình.
- Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của febuxostat ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng: Dùng bằng đường uống và có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với Febuxostat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Rối loạn tim mạch:

Không khuyến cáo điều trị bằng febuxostat ở những bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tim sung huyết.

Đã quan sát thấy một tỷ lệ lớn các biến cố tim mạch theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (APTC: các tiêu chí được xác định bởi nhóm cộng tác thử nghiệm chống tiểu cầu, bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong) trong tổng số nhóm dùng febuxostat so với nhóm dùng allopurinol ở các nghiên cứu APEX và FACT (1,3 so với 0,3 biến cố/100 bệnh nhân – năm), nhưng không quan sát thấy trong nghiên cứu CONFIRMS (xem phần *Dược lực học* về đặc điểm chi tiết trong nghiên cứu). Tỷ lệ các biến cố tim mạch theo APTC trong các nghiên cứu pha 3 kết hợp được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (các nghiên cứu APEX, FACT, CONFIRMS) là 0,7 so với 0,6 biến cố/100 bệnh nhân – năm. Trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn, tỷ lệ các biến cố theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu là 1,2 và 0,6 biến cố/100 bệnh nhân – năm đối với febuxostat và allopurinol. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và không có mối quan hệ nhân quả nào với febuxostat được xác lập. Các yếu tố nguy cơ được xác định ở những bệnh nhân này là tiền sử y khoa về bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết.

Phòng ngừa và điều trị tăng acid uric huyết ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc TLS:

Bệnh nhân trải qua hóa trị liệu cho các khối u ác tính có nguy cơ mắc hội chứng ly giải khối u (TLS) ở mức trung bình đến cao, khi điều trị bằng febuxostat cần được theo dõi lâm sàng các biến chứng tim mạch.

Dị ứng/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 thu thập trong thực nghiệm. Trong hầu hết trường hợp, các phản ứng trên xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị bằng febuxostat. Một số trong các bệnh nhân này đã báo cáo suy thận và/hoặc quá mẫn trước đó với allopurinol. Phản ứng quá mẫn nặng, bao gồm Hội chứng phản ứng thuốc có kèm tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS) có liên quan đến 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 (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). 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. Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens – Johnson và phản ứng phản vệ/sốc cấp tính, không được bắt đầu sử dụng lại febuxostat ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Con gút cấp tính (đợt bùng phát bệnh gút):

Không nên bắt đầu điều trị bằng febuxostat cho đến khi cơn gút cấp tính đã giảm xuống hoàn toàn. Các đợt bùng phát bệnh gút 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 phần *Tác dụng không mong muốn* và *Dược lực học*). Lúc bắt đầu điều trị bằng febuxostat, khuyến cáo nên điều trị dự phòng các đợt bùng phát bằng thuốc NSAIDs hoặc colchicin trong ít nhất 6 tháng (xem phần *Liều lượng* và *Cách dùng*).

Nếu một đợt bùng phát bệnh gút xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat, không nên ngừng 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 đợt bùng phát bệnh gút.

Lắng đọng Xanthin:

Ở những bệnh nhân có tỷ lệ hình thành urat tăng cao (ví dụ bệnh ác tính và sự 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 vì sự ức chế xanthin oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của mercaptopurin/azathioprin và gây ra độc tính nghiêm trọng.

Trong trường hợp không thể tránh được sự phối hợp này, cần giảm liều mercaptopurin/azathioprin xuống 20% hoặc ít hơn so với liều được kê đơn trước đó để tránh các tác dụng huyết học có thể có (xem phần *Tương tác*).

Các bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ và liều mercaptopurin/azathioprin nên được điều chỉnh dựa trên việc đánh giá đáp ứng điều trị lâm sàng và sự khởi phát các tác dụng không mong muốn cuối cùng.

Bệnh nhân được ghép tạng:

Do chưa có kinh nghiệm ở bệnh nhân được ghép tạng, không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này (Xem phần *Dược lực học*).

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 phần *Tương tác*). 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 huyết thanh của theophyllin. Không có dữ liệu nghiên cứu cho febuxostat 120 mg.

Rối loạn 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 (xem phần *Dược lực học*).

Rối loạn tuyến giáp:

Đã quan sát thấy tăng các trị số hormon kích thích tuyến giáp TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn. Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp (xem phần *Dược lực học*).

Viên nén Febuxostat chứa lactose và natri:

Thành phần tá dược có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi liều lượng dưới dạng natri tự do.

Thành phần tá dược có chứa phẩm màu azo (màu Tartazine) có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai:

Dữ liệu hạn chế trên 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 thai nhi/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 sản.

Chưa rõ các nguy cơ có thể xảy ra đối với người. Không nên sử dụng febuxostat trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú:

Chưa rõ febuxostat có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có 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.

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

Ngủ gà, chóng mặt, dị cảm và nhìn mờ đã được báo cáo với việc sử dụng febuxostat. Bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm cho đến khi chắc chắn rằng febuxostat không ảnh hưởng bất lợi đến hiệu năng hoạt động.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc

Mercaptopurin/Azathioprin:

Trên cơ sở cơ chế tác dụng của febuxostat đối với sự ức chế xanthin oxidase (XO), không khuyến cáo sử dụng đồng thời. Sự ức chế xanthin oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương, dẫn đến độc tính (xem phần *Thận trọng*).

Trong trường hợp sử dụng đồng thời với febuxostat, liều Mercaptopurin/Azathioprin nên được giảm xuống còn 20% hoặc ít hơn so với liều lượng được kê đơn trước đó.

Sự phù hợp của sự điều chỉnh liều được đề xuất, dựa trên phân tích mô hình và mô phỏng từ dữ liệu phân tích tiền lâm sàng ở chuột, đã được xác nhận bằng kết quả một nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc - thuốc ở các tình nguyện viên khỏe mạnh, nhận được kết quả Azathioprin với liều đơn độc là 100 mg và cần giảm liều xuống còn 25 mg khi sử dụng kết hợp với febuxostat (40 hoặc 120 mg).

Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat với các thuốc hóa trị gây độc tế bào khác chưa được thực hiện. Trong hội chứng ly giải khối u, febuxostat 120 mg mỗi ngày được chỉ định ở những bệnh nhân đang trải qua một số liệu trình hóa trị, bao gồm cả kháng thể đơn dòng. Tuy nhiên, các tương tác thuốc - thuốc và thuốc - bệnh đã không được phát hiện trong nghiên cứu này. Do đó, không thể loại trừ khả năng xảy ra tương tác khi sử dụng đồng thời febuxostat với bất kỳ loại thuốc gây độc tế bào nào.

Rosiglitazon/cơ chất CYP2C8:

Febuxostat là chất ức chế yếu CYP2C8 trên *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời 120 mg febuxostat với một liều đơn 4 mg rosiglitazon 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 enzyme CYP2C8 *in vivo*. Bởi vậy, sử dụng đồng thời febuxostat với rosiglitazon và các cơ chất CYP2C8 thì không cần phải điều chỉnh liều.

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 như các chất ức chế XO khác đã được báo cáo trước đây. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng dùng đồng thời febuxostat 80 mg cùng với liều đơn theophyllin 400 mg không gây ảnh hưởng đến dược động học hoặc tính an toàn của theophyllin. Do vậy, không có khuyến cáo 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 chất ức chế sự glucuronid hóa khác:

Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzyme Uridin Glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế sự glucuronid hóa như thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và probenecid, trên lý thuyết có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ febuxostat. Ở những đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg, 2 lần/ngày có liên quan đến sự gia tăng mức tiếp xúc với febuxostat (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 NSAIDs/Cox-2 khác không liên quan đến sự gia tăng 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.

Thuốc gây cảm ứng sự glucuronid hóa:

Các thuốc gây cảm ứng mạnh enzyme 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 thuốc gây cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ của febuxostat trong huyết tương.

Colchicin/ Indomethacin/ 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 hydrochlorothiazid.

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 được 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 febuxostat.

Desipramin/ Cơ chất CYP2D6:

Febuxostat là một chất ức chế yếu CYP2D6 trên *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, dùng febuxostat 120 mg, 1 lần/ngày (QD) dẫn đến tăng 22% AUC của desipramin, một cơ chất của CYP2D6 cho thấy tác dụng ức chế yếu enzyme CYP2D6 có thể có của febuxostat *in vivo*. Vì vậy, việc dùng đồng thời febuxostat với các cơ chất của CYP2D6 khác không cần điều chỉnh liều đối với những hợp chất này.

Thuốc kháng acid:

Việc dùng đồng thời với thuốc kháng acid có chứa magie hydroxyd và nhôm hydroxyd đã cho thấy làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng 1 giờ) và làm giảm C_{max} 32% nhưng không 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

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt về hồ sơ an toàn: Các phản ứng phụ được báo cáo thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4.072 đối tượng được điều trị ít nhất là với liều từ 10 mg đến 300 mg), các nghiên cứu dài hạn sau khi lưu hành trên thị trường (Nghiên cứu FAST: 3001 đối tượng được điều trị ít nhất bằng liều từ 80 mg đến 120 mg) và trong thực nghiệm là các đợt bùng phát bệnh gút, bất thường chức năng gan, tiêu chảy, buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, khó thở, phát ban, ngứa, đau khớp, đau cơ, đau tứ chi, phù nề và mệt mỏi. Những phản ứng phụ này hầu hết có mức độ nhẹ hoặc trung bình. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp với febuxostat, một số phản ứng có liên quan với triệu chứng toàn thân và các trường hợp tử vong do ngừng tim đột ngột đã xảy ra trong thực nghiệm.

❖ Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Đợt bùng phát bệnh gút.
- Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu.
- Rối loạn hệ hô hấp: Khó thở.
- Rối loạn tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn.
- Rối loạn gan – mật: Bất thường về chức năng gan.
- Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.
- Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, đau cơ, đau tứ chi.
- Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Phù, mệt mỏi.

❖ Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$:

- Rối loạn nội tiết: Tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu, suy giáp.
- Rối loạn mắt: Mờ mắt.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Bệnh đái tháo đường, tăng mỡ máu, chán ăn, tăng cân.
- Rối loạn tâm thần: Giảm ham muốn tình dục, mất ngủ.
- Rối loạn hệ thần kinh: Dị cảm, liệt nửa người, ngủ gà, hôn mê, thay đổi vị giác, giảm cảm giác, giảm khứu giác.
- Rối loạn tai và mê đạo: ù tai.
- Rối loạn tim: Rung nhĩ, đánh trống ngực, bất thường trên điện tâm đồ (ECG), block nhánh trái (xem phần Hội chứng ly giải khối u), nhịp nhanh xoang (xem phần Hội chứng ly giải khối u), rối loạn nhịp tim.
- Rối loạn mạch: Tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, nóng bừng, xuất huyết (xem phần Hội chứng ly giải khối u).

- Rối loạn hệ hô hấp: Viêm phế quản, viêm đường hô hấp trên, viêm đường hô hấp dưới, ho, sổ mũi.
- Rối loạn hệ tiêu hóa: Đau bụng, chướng bụng, bệnh trào ngược dạ dày – thực quản, nôn, khó miệng, khó tiêu, táo bón, đi ngoài phân sống, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa, loét miệng, sung môi, viêm tụy.
- Rối loạn gan – mật: Bệnh sỏi mật.
- Rối loạn da và mô dưới da: Viêm da, mày đay, da đổi màu, tổn thương da, đốm xuất huyết, ban dát, ban dát sần, ban sần, tăng tiết mồ hôi, rụng tóc, chàm.
- Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, viêm khớp, sưng khớp, đau cơ, đau cơ xương khớp, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch, đau lưng.
- Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận, bệnh sỏi thận, huyết niệu, tiểu buốt, tiểu gấp, protein niệu, nhiễm trùng đường tiết niệu.
- Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Rối loạn cương dương.
- Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ở ngực.
- Xét nghiệm: Tăng amylase huyết, giảm số lượng tiểu cầu, giảm số lượng bạch cầu, giảm số lượng tế bào lympho, tăng creatinin huyết, giảm hemoglobin, tăng ure huyết, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, giảm hematocrit, tăng lactat dehydrogenase máu, tăng kali huyết.
- ❖ Hiếm gặp, $1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1000$:
 - Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.
 - Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, quá mẫn với thuốc.
 - Rối loạn mắt: Tắc động mạch võng mạc.
 - Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cân, tăng sự ngon miệng, chán ăn.
 - Rối loạn tâm thần: Bồn chồn, tâm trạng chán nản, rối loạn giấc ngủ.
 - Rối loạn hệ thần kinh: Mất vị giác, cảm giác bỏng rát.
 - Rối loạn tai và mê đạo: Chóng mặt.
 - Rối loạn tim: Đột tử do tim.
 - Rối loạn mạch: Suy tuần hoàn.
 - Rối loạn hệ hô hấp: Viêm phổi.
 - Rối loạn hệ tiêu hóa: Viêm tụy, loét miệng.
 - Rối loạn gan – mật: Viêm gan, vàng da, tổn thương gan, viêm túi mật.
 - Rối loạn da và mô dưới da: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens – Johnson, phù mạch, phản ứng thuốc có kèm tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân, phát ban toàn thân (nghiêm trọng), ban tróc vảy, ban dạng mụn trứng cá, ban mụn nước, ban mụn mủ, phát ban đỏ da, phát ban giống bệnh sởi.
 - Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân, cứng khớp, cứng cơ xương khớp.
 - Rối loạn thận và tiết niệu: Viêm ống thận kẽ.
 - Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Khát nước, nóng bức.
 - Xét nghiệm: Tăng glucose huyết, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatine phosphokinase trong máu.

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc: Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp với febuxostat, bao gồm Hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ/sốc, đã xảy ra trong thực nghiệm. Hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc được đặc trưng bởi phát ban da tiến triển kèm theo mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Phản ứng quá mẫn với febuxostat có thể liên quan đến các triệu chứng sau đây: phản ứng da đặc trưng bởi ban dát sần thâm nhiễm, phát ban toàn thân hoặc tróc vảy, ngoài ra còn có tổn thương da, phù mắt, sốt, bất thường về huyết học như giảm tiểu cầu và tăng bạch cầu ưa acid và liên quan đến một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm viêm ống thận kẽ) (xem phần *Thận trọng*).

Các đợt bùng phát bệnh gút thường được quan sát thấy ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong những tháng đầu tiên. Sau đó, tần suất các đợt bùng phát bệnh gút theo cách phụ thuộc thời gian. Khuyến cáo điều trị dự phòng bùng phát bệnh gút (xem phần *Liều lượng và Cách dùng* và *Thận trọng*).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

13. Quá liều và cách xử trí:

Bệnh nhân bị quá liều cần được xử trí bằng điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc trị tăng acid uric máu và bệnh gút.

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế tác động:

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự chuyển hóa purin ở người và được tạo thành trong các đợt hypoxanthin → xanthin → acid uric. Cả hai bước trong sự chuyển đổi trên được xúc tác bởi xanthin oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazol đạt hiệu quả điều trị làm giảm acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc XO. Febuxostat là một chất ức chế chọn lọc xanthin oxidase không purin (NP-SIXO) mạnh với một giá trị K_i 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, tức là guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat phosphoribosyltransferase, orotidin monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.

Hiệu quả và độ an toàn về lâm sàng:

Bệnh gút:

Hiệu quả của febuxostat đã được chứng minh trong 3 nghiên cứu then chốt pha 3 (2 nghiên cứu then chốt APEX và FACT, và nghiên cứu CONFIRMS bổ sung được mô tả dưới đây) đã được thực hiện ở 4.101 bệnh nhân bị tăng acid uric huyết và bệnh gút. Trong mỗi nghiên cứu then chốt pha 3, febuxostat đã cho thấy khả năng vượt trội hơn trong việc giảm và duy trì nồng độ acid uric huyết thanh so với allopurinol. Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả trong các nghiên cứu APEX và FACT là tỷ lệ bệnh nhân có 3 trị số nồng độ acid uric huyết thanh hàng tháng cuối cùng < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L). Trong nghiên cứu CONFIRMS pha 3 bổ sung, với kết quả có sau khi giấy phép lưu hành cho febuxostat được cấp lần đầu tiên, tiêu chí chính đánh giá hiệu quả là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6,0 mg/dL ở lần thăm khám cuối cùng.

Nghiên cứu APEX: Nghiên cứu về hiệu quả của febuxostat có đối chứng với giả dược và allopurinol (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat – APEX) là một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, 28 tuần. 1.072 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: giả dược (n=134), febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày (n=267), febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày (n=269), febuxostat 240 mg x 1 lần/ngày (n=134) hoặc allopurinol (300 mg x 1 lần/ngày [n=258] đối với bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu $\leq 1,5$ mg/dL hoặc 100 mg x 1 lần/ngày [n=10] đối với bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu > 1,5 mg/dL và $\leq 2,0$ mg/dL). Febuxostat 240 mg (gấp 2 lần liều cao nhất được khuyến cáo) đã được sử dụng như một liều đánh giá độ an toàn.

Nghiên cứu APEX cho thấy sự trội hơn có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm điều trị bằng febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày và febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày so với nhóm điều trị bằng allopurinol thông thường 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) trong việc làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) dưới 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Nghiên cứu FACT: Nghiên cứu thử nghiệm về Febuxostat có đối chứng với Allopurinol (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - FACT) là một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, 52 tuần. 760 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày (n=256), febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày (n=251), hoặc allopurinol 300 mg x 1 lần/ngày (n=253).

Nghiên cứu FACT cho thấy sự trội hơn có ý nghĩa thống kê của cả hai nhóm điều trị febuxostat 80 mg và febuxostat 120 mg 1 lần/ngày so với nhóm điều trị allopurinol liều thông thường 300 mg trong việc làm giảm và duy trì nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) dưới 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Bảng 1 - Tóm tắt kết quả theo tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả

Bảng 1: Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/dL (357 μ mol/L) 3 lần thăm khám hàng tháng cuối cùng			
Nghiên cứu	Febuxostat 80mg, 1 lần/ngày	Febuxostat 120mg, 1 lần/ngày	Allopurinol 300/100mg, 1 lần/ngày ¹
APEX (28 tuần)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)

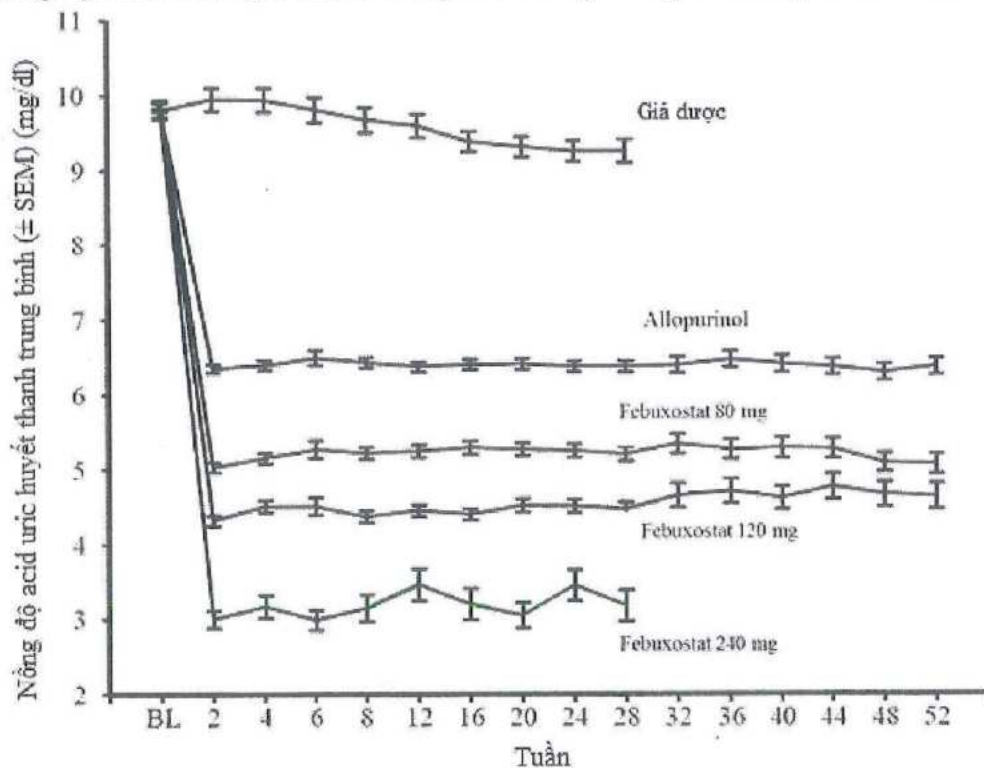
FACT (52 tuần)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kết quả phối hợp	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ kết quả từ các đối tượng nhận 100 mg, 1 lần/ngày (n=10: bệnh nhân có creatinin huyết thanh >1,5 và ≤ 2,0 mg/dL) hoặc 300 mg, 1 lần/ngày (n=509) được gộp để phân tích.

* p < 0,001 so với allopurinol, # p < 0,001 so với febuxostat 80 mg

Khả năng febuxostat làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh là ngay tức thì và kéo dài. Sự giảm nồng độ acid uric huyết thanh xuống < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) đã được ghi nhận vào lần thăm khám ở tuần thứ 2 và được duy trì trong suốt thời gian điều trị. Nồng độ acid uric huyết thanh trung bình theo thời gian đối với từng nhóm điều trị từ 2 nghiên cứu pha 3 then chốt được thể hiện trong Hình 1.

Hình 1: Nồng độ acid uric huyết thanh trung bình trong các nghiên cứu pha 3 then chốt kết hợp



BL=Ban đầu (baseline) SEM=sai số chuẩn của số trung bình (standard error of the mean)

Lưu ý: 509 bệnh nhân được điều trị bằng allopurinol 300 mg × 1 lần/ngày; 10 bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh >1,5 và ≤ 2,0 mg/dL được cho dùng liều 100 mg × 1 lần/ngày. (10 bệnh nhân trong số 268 bệnh nhân trong nghiên cứu APEX). Febuxostat 240 mg đã được sử dụng để đánh giá độ an toàn của febuxostat ở liều gấp hai lần liều cao nhất được khuyến cáo.

Nghiên cứu CONFIRMS: Nghiên cứu CONFIRMS là một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, 26 tuần, có đối chứng để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của febuxostat 40 mg và 80 mg so với allopurinol 300 mg hoặc 200 mg ở những bệnh nhân bị bệnh gút và tăng acid uric huyết. 2.269 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: febuxostat 40 mg × 1 lần/ngày (n=757), febuxostat 80 mg × 1 lần/ngày (n=756), hoặc allopurinol 300/200 mg × 1 lần/ngày (n=756). Ít nhất 65% bệnh nhân có suy thận nhẹ - trung bình (có độ thanh thải creatinin từ 30-89 ml/phút). Điều trị dự phòng các đợt bùng phát bệnh gút là bắt buộc trong thời gian 26 tuần.

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) trong lần thăm khám cuối cùng là 45% đối với febuxostat 40 mg, 67% đối với febuxostat 80 mg và 42% đối với allopurinol 300/200 mg, tương ứng.

Tiêu chí đánh giá chính trong phân nhóm bệnh nhân suy thận:

Nghiên cứu APEX đã đánh giá hiệu quả ở 40 bệnh nhân suy thận (ví dụ nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu $> 1,5$ mg/dL và $\leq 2,0$ mg/dL). Đối với các đối tượng suy thận được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng allopurinol, liều được giới hạn ở mức 100 mg x 1 lần/ngày. Febuxostat đã đạt được tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả ở 44% bệnh nhân (80 mg x 1 lần/ngày), 45% bệnh nhân (120 mg x 1 lần/ngày) và 60% bệnh nhân (240 mg x 1 lần/ngày) so với 0% ở nhóm dùng allopurinol 100 mg x 1 lần/ngày và nhóm dùng giả dược.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về mức giảm phần trăm nồng độ acid uric huyết thanh ở các đối tượng khỏe mạnh bất kể chức năng thận (58% ở nhóm chức năng thận bình thường và 55% ở nhóm rối loạn chức năng thận nặng).

Phân tích ở những bệnh nhân bị bệnh gút và suy thận được xác định theo thời gian trong nghiên cứu CONFIRMS, và cho thấy febuxostat hiệu quả hơn có ý nghĩa trong việc làm giảm nồng độ urat huyết thanh < 6 mg/dL so với allopurinol 300 mg/200 mg ở những bệnh nhân bị bệnh gút kèm suy thận nhẹ đến trung bình (65% bệnh nhân được nghiên cứu).

Tiêu chí chính trong phân nhóm bệnh nhân có sUA ≥ 10 mg/dL

Khoảng 40% bệnh nhân (nghiên cứu APEX và FACT kết hợp) có nồng độ acid uric ban đầu ≥ 10 mg/dL. Trong phân nhóm này, febuxostat đã đạt được tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả (Nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) $< 6,0$ mg/dL trong 3 lần khám cuối cùng) ở 41% bệnh nhân (80 mg x 1 lần/ngày), 48% bệnh nhân (120 mg x 1 lần/ngày) và 66% bệnh nhân (240 mg x 1 lần/ngày) so với 9% ở nhóm dùng allopurinol 300 mg/100 mg, 1 lần/ngày và 0% ở nhóm dùng giả dược.

Trong nghiên cứu CONFIRMS, tỷ lệ bệnh nhân đạt được tiêu chí chính về hiệu quả (Nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) $< 6,0$ mg/dL trong lần thăm khám cuối cùng) đối với bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh ban đầu ≥ 10 mg/dL được điều trị tương ứng với febuxostat 40 mg x 1 lần/ngày là 27% (66/249), với febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày là 49% (125/254) và với allopurinol 300 mg/200 mg x 1 lần/ngày là 31% (72/230).

Kết quả lâm sàng: tỷ lệ bệnh nhân cần điều trị đợt bùng phát bệnh gút

Nghiên cứu APEX: Trong thời gian dự phòng 8 tuần, một tỷ lệ lớn hơn của các đối tượng trong nhóm điều trị bằng febuxostat 120 mg (36%) cần phải điều trị đợt bùng phát bệnh gút cao hơn so với nhóm điều trị bằng febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) và giả dược (20%). Các đợt bùng phát bệnh gút tăng lên sau thời gian điều trị dự phòng và giảm dần theo thời gian. 46% đến 55% đối tượng đã được điều trị các đợt bùng phát bệnh gút từ tuần thứ 8 đến tuần thứ 28. Các đợt bùng phát bệnh gút trong 4 tuần cuối cùng của nghiên cứu (tuần thứ 24-28) được quan sát thấy ở 15% đối tượng (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) và 20% (giả dược).

Nghiên cứu FACT: Trong thời gian điều trị dự phòng 8 tuần, một tỷ lệ lớn hơn của các đối tượng trong nhóm điều trị bằng febuxostat 120 mg (36%) cần phải điều trị đợt bùng phát bệnh gút so với cả hai nhóm điều trị bằng febuxostat 80 mg (22%) và allopurinol 300 mg (21%). Sau thời gian điều trị dự phòng 8 tuần, tỷ lệ các đợt bùng phát tăng và giảm dần theo thời gian (64% và 70% đối tượng được điều trị các đợt bùng phát bệnh gút từ tuần thứ 8-52). Các đợt bùng phát bệnh gút trong 4 tuần cuối cùng của nghiên cứu (tuần thứ 49-52) đã được quan sát thấy 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) và 11% (allopurinol 300 mg).

Tỷ lệ các đối tượng cần phải điều trị đợt bùng phát bệnh gút (nghiên cứu APEX và FACT) giảm về mặt số lượng ở các nhóm đã đạt được nồng độ urat huyết thanh trung bình sau mức ban đầu $< 6,0$ mg/dL, $< 5,0$ mg/dL hoặc $< 4,0$ mg/dL so với nhóm đạt được nồng độ urat huyết thanh trung bình sau mức ban đầu $\geq 6,0$ mg/dL trong 32 tuần cuối cùng của thời gian điều trị (các khoảng thời gian từ tuần thứ 20 - 24 đến tuần thứ 49 - 52).

Trong nghiên cứu CONFIRMS, tỷ lệ bệnh nhân cần phải điều trị các đợt bùng phát bệnh gút (ngày thứ 1 đến tháng thứ 6) là 31% đối với nhóm febuxostat 80 mg và 25% đối với nhóm allopurinol. Không quan sát thấy sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân cần phải điều trị các đợt bùng phát bệnh gút giữa nhóm dùng febuxostat 80 mg và nhóm dùng febuxostat 40 mg.

Nghiên cứu mở rộng, dài hạn

Nghiên cứu EXCEL (C02-021): Nghiên cứu Excel là một nghiên cứu mở rộng 3 năm về độ an toàn, pha 3, thử nghiệm mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng với allopurinol ở những bệnh nhân đã hoàn thành các nghiên cứu pha 3 then chốt (APEX hoặc FACT). Tổng cộng có 1.086 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu: febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày (n=649), febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày

(n=292) và allopurinol 300/100 mg x 1 lần/ngày (n=145). Khoảng 69% bệnh nhân không cần thay đổi điều trị để đạt được điều trị ổn định cuối cùng. Những bệnh nhân có 3 trị số nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) liên tiếp >6,0 mg/dL được rút khỏi nghiên cứu.

Nồng độ urat được duy trì theo thời gian (tức là 91% bệnh nhân điều trị ban đầu bằng febuxostat 80 mg và 93% bệnh nhân điều trị ban đầu bằng febuxostat 120 mg có nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) < 6 mg/dL ở tháng thứ 36).

Dữ liệu 3 năm cho thấy giảm tỷ lệ các đợt bùng phát bệnh gút dưới 4% bệnh nhân cần phải điều trị đợt bùng phát (tức là hơn 96% bệnh nhân không cần điều trị đợt bùng phát) ở tháng thứ 16-24 và tháng thứ 30-36.

46% và 38% bệnh nhân điều trị ổn định cuối cùng bằng febuxostat 80 hoặc febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày có sự giảm hoàn toàn các sạn urat nguyên phát sờ thấy được từ lúc ban đầu cho đến lần thăm khám cuối cùng.

Nghiên cứu FOCUS (TMX-01-005) là một nghiên cứu mở rộng 5 năm về độ an toàn, pha 2, thử nghiệm mở, đa trung tâm đối với những bệnh nhân đã hoàn thành 4 tuần dùng liệu febuxostat theo phương pháp mù đôi trong nghiên cứu TMX-00-004. 116 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu và được điều trị ban đầu bằng febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày. 62% bệnh nhân không cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) < 6 mg/dL và 38% bệnh nhân cần điều chỉnh liều để đạt được liều ổn định cuối cùng.

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L) trong lần thăm khám cuối cùng là lớn hơn 80% (81-100%) ở mỗi liều febuxostat.

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, đã quan sát thấy các bất thường về xét nghiệm chức năng gan nhẹ ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%). Tỷ lệ này tương tự như tỷ lệ được báo cáo khi dùng allopurinol (4,2%) (xem phần *Thận trọng*). Các trị số TSH tăng (> 5,5 μ IU/mL) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5,5%) và những bệnh nhân điều trị bằng allopurinol (5,8%) trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn (xem phần *Thận trọng*).

Nghiên cứu dài hạn sau khi lưu hành trên thị trường (Nghiên cứu hậu mãi)

Nghiên cứu CARES là một nghiên cứu không kém hơn, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh các biến cố trên tim mạch khi dùng febuxostat hoặc allopurinol để điều trị ở những bệnh nhân mắc bệnh gút và có tiền sử bệnh tim mạch nặng bao gồm nhồi máu cơ tim (MI), nhập viện vì cơn đau thắt ngực không ổn định, đã thực hiện thủ thuật thông tắc mạch vành hoặc mạch máu não, đột quỵ, nhập viện vì cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc đái tháo đường với biến chứng mạch máu nhỏ hoặc mạch máu lớn. Để đạt được nồng độ acid uric (sUA) < 6 mg/dL, febuxostat được sử dụng với liều từ 40 mg đến 80 mg (không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận) và allopurinol được sử dụng với liều có mức tăng 100 mg (từ 300 đến 600 mg ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường và liều từ 200 đến 400 mg ở các bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc trung bình).

Tiêu chí chính để đánh giá trong nghiên cứu CARES là thời gian xuất hiện các biến cố tim mạch (MACE) lần đầu tiên, bao gồm nhồi máu cơ tim (MI) không từ vong, đột quỵ không từ vong, tử vong do bệnh tim mạch và cơn đau thắt ngực không ổn định cần được thông tắc mạch vành khẩn cấp.

Tiêu chí đánh giá (chính và phụ) được phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu (ITT) bao gồm tất cả các đối tượng được chọn ngẫu nhiên và tiếp nhận ít nhất một liều thuốc nghiên cứu mù đôi.

56,6% bệnh nhân ngừng tham gia sớm và 45% bệnh nhân không hoàn thành tất cả các lần thăm khám của nghiên cứu.

Tổng cộng 6.190 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình là 32 tháng. Thời gian thăm khám trung bình là 728 ngày đối với bệnh nhân ở nhóm febuxostat (n=3098) và 719 ngày ở nhóm allopurinol (n=3092).

Tiêu chí đánh giá MACE chính có tỷ lệ là tương tự nhau ở nhóm điều trị bằng febuxostat và allopurinol (tương ứng là 10,8% so với 10,4% bệnh nhân; tỷ lệ rủi ro [HR] 1,03; Khoảng tin cậy lặp lại hai bên 95% là 0,89-1,21).

Trong phân tích các thành phần riêng lẻ của MACE, tỷ lệ tử vong do tim mạch ở nhóm febuxostat cao hơn so với nhóm allopurinol (4,3% so với 3,2% bệnh nhân; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tỷ lệ các biến cố MACE khác tương tự nhau ở nhóm febuxostat và allopurinol, tức là nhồi máu cơ tim không từ vong (3,6% so với 3,8% bệnh nhân; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), đột quỵ không từ

vong (2,3% so với 2,3% bệnh nhân; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) và thông tắc mạch vành khẩn cấp do cơn đau thắt ngực không ổn định (1,6% so với 1,8% bệnh nhân; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm febuxostat cũng cao hơn so với nhóm allopurinol (7,8% so với 6,4% bệnh nhân; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), nguyên nhân chủ yếu là do tỷ lệ tử vong do tim mạch cao hơn ở nhóm sử dụng febuxostat (xem phần *Thận trọng*).

Tỷ lệ nhập viện do suy tim, rối loạn nhịp tim không liên quan đến thiếu máu cục bộ, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và nhập viện do cơn thiếu máu não thoáng qua khi sử dụng với febuxostat so với allopurinol là tương đương nhau.

Nghiên cứu FAST là một nghiên cứu theo thời gian, ngẫu nhiên, nhãn mờ, làm mù điểm cuối, so sánh đặc tính an toàn trên tim mạch của febuxostat so với allopurinol ở bệnh nhân tăng acid uric máu mạn tính (trong tình trạng đã xảy ra lắng đọng urat) và có các yếu tố nguy cơ tim mạch (bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên hoặc lớn tuổi hơn và có ít nhất một yếu tố rủi ro tim mạch khác). Các bệnh nhân đủ điều kiện được điều trị bằng allopurinol trước khi phân nhóm ngẫu nhiên và điều chỉnh liều theo đánh giá lâm sàng nếu cần, dựa trên các khuyến nghị về liều lượng đã được phê duyệt của EULAR (Liên đoàn chống thấp khớp Châu Âu). Vào cuối pha vượt trước của allopurinol, những bệnh nhân có nồng độ acid uric (sUA) $< 0,36$ mmol/L (< 6 mg/dL) hoặc nhận liều dung nạp tối đa hoặc liều allopurinol tối đa để điều trị, được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để điều trị bằng febuxostat hoặc allopurinol. Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu FAST là thời điểm lần đầu tiên xuất hiện bất kỳ biến cố nào có trong tổng hợp các tiêu chí đánh giá của Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), bao gồm: i) nhập viện vì nhồi máu cơ tim không gây tử vong/dương tính với Biomarker của hội chứng mạch vành cấp tính (ACS); ii) đột quỵ không gây tử vong; iii) tử vong do biến cố tim mạch. Phân tích chính dựa trên hướng tiếp cận điều trị (OT).

Nhìn chung, 6.128 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, 3.063 bệnh nhân điều trị bằng febuxostat và 3.065 bệnh nhân điều trị bằng allopurinol. Thời gian điều trị trung bình ngắn hơn ở nhóm febuxostat so với nhóm allopurinol (1227 ngày so với 1393 ngày).

Trong phân tích OT, febuxostat và allopurinol là tương tự nhau về tỷ lệ mắc phải các biến cố, ở 172 bệnh nhân (1,72/100 bệnh nhân/năm) dùng febuxostat so với 241 bệnh nhân (2,05/100 bệnh nhân/năm) dùng allopurinol, với HR điều chỉnh 0,85 (KTC 95%: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Tiêu chí chính của phân tích OT trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị: có 65 (9,5%) bệnh nhân có biến cố ở nhóm febuxostat và 83 (11,8%) bệnh nhân với các biến cố trong nhóm allopurinol; HR điều chỉnh 1,02 (KTC 95%: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Điều trị bằng febuxostat không làm tăng tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch hoặc tử vong do mọi nguyên nhân hoặc trong nhóm bệnh nhân ban đầu có tiền sử về nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc ACS. Nhìn chung, nhóm febuxostat có ít ca tử vong hơn (62 ca tử vong do bệnh tim mạch và 108 ca tử vong do mọi nguyên nhân) so với nhóm allopurinol (82 ca tử vong do bệnh tim mạch và 174 ca tử vong do mọi nguyên nhân).

Nồng độ acid uric giảm nhiều hơn khi điều trị bằng febuxostat so với điều trị bằng allopurinol.

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Hiệu quả và độ an toàn của febuxostat trong phòng ngừa và điều trị hội chứng ly giải khối u đã được đánh giá trong nghiên cứu FLORENCE (FLO-01). Febuxostat cho thấy hoạt động hạ urat vượt trội và nhanh hơn so với allopurinol.

FLORENCE là một thử nghiệm then chốt, ngẫu nhiên (1:1), mù đôi, pha III, so sánh febuxostat 120 mg 1 lần/ngày với allopurinol 200 đến 600 mg mỗi ngày (liều trung bình allopurinol hàng ngày [$\pm$ độ lệch chuẩn]: $349,7 \pm 112,90$ mg) về mặt kiểm soát nồng độ acid uric huyết thanh. Những bệnh nhân đủ điều kiện phải là bệnh nhân điều trị bằng allopurinol hoặc không được tiếp cận với rasburicase. Các điểm cuối chính là diện tích acid uric huyết thanh dưới đường cong (AUC sUA $_{1-8}$) và thay đổi nồng độ creatinin huyết thanh (sC) từ ban đầu đến ngày thứ 8.

Nhìn chung, 346 bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học đang trải qua hóa trị liệu và có nguy cơ trung bình/cao mắc Hội chứng Ly giải Khối u được đưa vào nghiên cứu. AUC sUA $_{1-8}$ (mgxh/dl) thấp hơn đáng kể với febuxostat ($514,0 \pm 225,71$ so với $708,0 \pm 234,42$; bình phương nhỏ nhất có nghĩa là khác biệt: $-196,794$ [khoảng tin cậy 95%: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Hơn nữa, nồng độ acid uric trung bình trong huyết thanh thấp hơn đáng kể khi dùng febuxostat kể từ 24 giờ đầu điều trị và tại

bất kỳ thời điểm nào sau đó. Không có sự khác biệt đáng kể về mức thay đổi creatinin huyết thanh trung bình (%) giữa febuxostat và allopurinol (tương ứng là $-0,83 \pm 26,98$ so với $-4,92 \pm 16,70$; bình phương nhỏ nhất có nghĩa là khác biệt: $4,0970$ [khoảng tin cậy 95%: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Liên quan đến các tiêu chí phụ, không có sự khác biệt đáng kể nào được phát hiện về tỷ lệ TLS xét nghiệm (8,1% và 9,2% ở febuxostat và allopurinol, tương ứng; nguy cơ tương đối: $0,875$ [khoảng tin cậy 95%: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) cũng như TLS lâm sàng (tương ứng là 1,7% và 1,2% ở febuxostat và allopurinol; nguy cơ tương đối: $0,994$ [khoảng tin cậy 95%: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). Tỷ lệ các dấu hiệu, triệu chứng điều trị tổng quát và phản ứng có hại của thuốc lần lượt là 67,6% so với 64,7% và 6,4% so với 6,4% giữa febuxostat và allopurinol. Trong nghiên cứu FLORENCE, febuxostat đã chứng minh khả năng kiểm soát nồng độ acid uric huyết thanh tốt hơn so với allopurinol ở những bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc thứ hai. Hiện không có dữ liệu so sánh febuxostat với rasburicase. Hiệu quả và độ an toàn của febuxostat chưa được thiết lập ở những bệnh nhân mắc TLS nặng cấp tính, ví dụ như ở những bệnh nhân thất bại với các liệu pháp hạ urat khác. $p=1,0000$). Tỷ lệ các dấu hiệu và triệu chứng điều trị tổng thể và phản ứng có hại của thuốc lần lượt là 67,6% so với 64,7% và 6,4% so với 6,4% với febuxostat và allopurinol. Trong nghiên cứu FLORENCE, febuxostat đã chứng minh khả năng kiểm soát tốt hơn nồng độ acid uric huyết thanh so với allopurinol ở những bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc. Hiện không có dữ liệu so sánh febuxostat với rasburicase. Hiệu quả và độ an toàn của febuxostat chưa được thiết lập ở những bệnh nhân mắc TLS nặng cấp tính, ví dụ như ở những bệnh nhân thất bại với các liệu pháp hạ urat khác.

15. Đặc tính dược động học:

Ở các đối tượng khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của febuxostat tăng tỷ lệ với liều dùng sau khi dùng liều đơn và nhiều liều 10 mg đến 120 mg. Đối với các liều febuxostat từ 120 mg đến 300 mg, cho thấy liều lớn hơn thì có sự gia tăng AUC tương ứng. Không có sự tích lũy đáng kể khi dùng liều 10 mg đến 240 mg mỗi 24 giờ. Febuxostat có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trung bình khoảng 5 - 8 giờ.

Phân tích dược động học/dược lực học quần thể đã được tiến hành ở 211 bệnh nhân bị tăng acid uric huyết và bệnh gút, được điều trị bằng febuxostat 40-240 mg x 1 lần/ngày. Nói chung, các thông số dược động học của febuxostat được ước tính bởi các phân tích này phù hợp với các thông số dược động học đạt được từ các đối tượng khỏe mạnh, chỉ ra rằng các đối tượng khỏe mạnh là đại diện cho sự đánh giá dược động học/dược lực học ở nhóm bệnh nhân bị bệnh gút.

Hấp thu:

Febuxostat hấp thu nhanh (t_{max} là 1,0 - 1,5 giờ) và tốt (ít nhất 84%). Sau khi uống một liều đơn hoặc nhiều liều 80 và 120 mg x 1 lần/ngày, C_{max} khoảng 2,8 - 3,2 $\mu\text{g/mL}$ đối với liều 80 mg x 1 lần/ngày và 5,0-5,3 $\mu\text{g/mL}$ đối với liều 120 mg x 1 lần/ngày. Sinh khả dụng tuyệt đối thuốc viên febuxostat chưa được nghiên cứu.

Sau khi uống nhiều liều 80 mg x 1 lần/ngày hoặc một liều đơn 120 mg với bữa ăn có nhiều chất béo, có sự giảm tương ứng 49% và 38% C_{max} đối với liều 80 mg và 120 mg, giảm 18% và 16% AUC đối với liều 80 mg và 120 mg. Tuy nhiên, không thấy sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng mức giảm phần trăm nồng độ acid uric huyết thanh khi xét nghiệm (nhiều liều 80 mg). Vì vậy, febuxostat có thể được dùng không liên quan đến thức ăn.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (VSS /F) của febuxostat khoảng từ 29 đến 75 L sau khi dùng các liều uống 10-300 mg. Sự gắn kết của febuxostat với protein huyết tương khoảng 99,2% (chủ yếu là với albumin) và không thay đổi trên phạm vi nồng độ đạt được với liều 80 và 120 mg. Sự gắn kết của các chất chuyển hóa có hoạt tính với protein huyết tương nằm trong khoảng từ 82% đến 91%.

Chuyển hóa:

Febuxostat được chuyển hóa mạnh do sự liên hợp thông qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UDPGT) và sự oxy hóa thông qua hệ thống cytochrom P₄₅₀ (CYP). 4 chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính dược lý đã được xác định, trong đó 3 chất có trong huyết tương người. Các nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy những chất chuyển hóa oxy hóa trên 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 qua cả hai con đường gan và thận. Sau khi uống một liều 80 mg febuxostat có đánh dấu ^{14}C , khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không đổi (3%), dạng hoạt động acyl glucuronid (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp đã biết (13%) và các chất chuyển hóa khác chưa biết (3%). Ngoài bài tiết qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng febuxostat không đổi (12%), dạng hoạt động acyl glucuronid (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp đã biết (25%), và các chất chuyển hóa khác chưa biết (7%).

Suy thận:

Sau khi dùng nhiều liều 80 mg febuxostat ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng, $C_{\max}$ của febuxostat không thay đổi so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Tổng AUC trung bình của febuxostat tăng khoảng 1,8 lần từ 7,5 $\mu\text{g.h/mL}$ ở nhóm chức năng thận bình thường đến 13,2 $\mu\text{g.h/mL}$ ở nhóm rối loạn chức năng thận nặng. $C_{\max}$ của các chất chuyển hóa tăng 2 lần và AUC tăng 4 lần. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Suy gan:

Sau khi dùng nhiều liều febuxostat 80 mg ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) hoặc trung bình (Child-Pugh Loại B), $C_{\max}$ và AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó không thay đổi có ý nghĩa so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh Loại C).

Tuổi

Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về AUC của febuxostat hoặc các chất chuyển hóa của nó sau nhiều liều uống febuxostat ở các đối tượng cao tuổi so với các đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh.

Giới tính

Sau khi dùng nhiều liều uống febuxostat, $C_{\max}$ ở nữ cao hơn 24% so với nam và AUC ở nữ cao hơn 12% so với nam. Tuy nhiên, $C_{\max}$ và AUC được điều chỉnh trọng số tương tự giữa các giới tính. Không cần thiết điều chỉnh liều dựa theo giới tính.

16. Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Các tác dụng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng thường được quan sát thấy ở các mức tiếp xúc vượt quá mức tiếp xúc tối đa ở người.

Mô hình được động học và mô phỏng dữ liệu ở chuột cho thấy rằng, khi sử dụng đồng thời với febuxostat, nên giảm liều của mercaptopurin/azathioprin xuống 20% hoặc ít hơn so với liều đã kê đơn trước đó để tránh các tác dụng huyết học có thể có (xem phần *Cảnh báo Thận trọng và Tương tác*).

Tính gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Ở chuột cống đực, sự tăng có ý nghĩa thống kê về các khối u bàng quang (u nhú tế bào chuyển tiếp và ung thư biểu mô) được tìm thấy chỉ liên quan với sỏi xanthin ở nhóm dùng liều cao, với mức tiếp xúc gấp khoảng 11 lần mức tiếp xúc ở người. Không có sự tăng có ý nghĩa về bất kỳ loại khối u nào khác ở chuột nhắt đực hoặc cái hay chuột cống đực hoặc cái. Những phát hiện này được xem là hậu quả của sự chuyển hóa purin đặc hiệu loài và thành phần nước tiểu và không có ý nghĩa đối với việc sử dụng trên lâm sàng.

Một loạt thử nghiệm tiêu chuẩn về độc tính gen không cho thấy bất kỳ tác dụng gây độc gen nào có ý nghĩa về mặt sinh học đối với febuxostat.

Febuxostat ở liều uống lên đến 48 mg/kg/ngày đã được tìm thấy không có tác dụng trên khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản của chuột cống đực và cái.

Không có bằng chứng về sự suy giảm khả năng sinh sản, tác dụng gây quái thai hoặc gây tổn hại cho thai do febuxostat. Đã thấy có độc tính đối với chuột mẹ ở liều cao đi kèm với giảm chỉ số cai sữa và giảm sự phát triển của con trên chuột cống ở mức tiếp xúc với thuốc gấp khoảng 4,3 lần mức tiếp xúc ở người. Các nghiên cứu về quái thai được thực hiện ở chuột cống ở mức tiếp xúc gấp khoảng 4,3 lần mức tiếp xúc ở người và thỏ mang thai ở mức tiếp xúc gấp khoảng 13 lần mức tiếp xúc ở người không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào.

17. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô, dưới 30°C.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội.

ĐT: 024 - 38454561 Fax: 024 - 38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội.

