



## Hướng dẫn sử dụng thuốc



An toàn và hiệu quả chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút).

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc vừa.

### *Suy gan:*

An toàn và hiệu quả của febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân bị suy gan nặng (Child Pugh độ C)

Liều dùng khuyến cáo ở bệnh nhân bị suy gan nhẹ là 80 mg. Dữ liệu có hạn ở bệnh nhân bị suy gan vừa.

### *Trẻ em:*

Chưa xây dựng được an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

### **Cách dùng:**

Dùng đường uống

Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần Thành phần.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

### *Rối loạn tim mạch:*

Không khuyến cáo điều trị bằng febuxostat ở bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết.

Tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch theo APTC được báo cáo qua các nghiên cứu nhiều hơn (các điểm cuối được xác định từ Các thử nghiệm chống tiểu cầu (APTC) bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong) đã được quan sát trong nhóm febuxostat so với nhóm allopurinol trong các nghiên cứu APEX và FACT (1,3 so với 0,3 các biến cố trong 100 bệnh nhân-năm (PYs)), không chỉ trong nghiên cứu CONFIRM. Tỷ lệ mắc các biến cố theo APTC tim mạch được báo cáo trong các nghiên cứu kết hợp Giai đoạn 3 (nghiên cứu APEX, FACT và CONFIRMS) là 0,7 so với 0,6 biến cố trên 100 PYs. Trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn, tỷ lệ mắc các biến cố theo APTC được báo cáo của các nghiên cứu là 1,2 và 0,6 biến cố trong 100 PYs đối với febuxostat và allopurinol, tương ứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đã được tìm thấy và không có mối quan hệ nhân quả với febuxostat được thiết lập. Các yếu tố nguy cơ được xác định trong số những bệnh nhân này là tiền sử bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim, hoặc suy tim sung huyết.

### *Dị ứng thuốc/Quá mẫn:*



## Hướng dẫn sử dụng thuốc

Các báo cáo hiếm về các phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson đe dọa tính mạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, đã được phát hiện sau lưu hành. Trong hầu hết các trường hợp, những phản ứng này xảy ra trong tháng đầu điều trị với febuxostat. Một số, nhưng không phải tất cả các bệnh nhân này đều báo cáo bị suy thận và/hoặc tiền sử quá mẫn với allopurinol. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) có liên quan đến sốt, huyết học, thận hoặc gan trong một số trường hợp.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/quá mẫn. Điều trị febuxostat nên được dừng ngay lập tức nếu các phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, ngừng thuốc sớm cho thấy tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân phát hiện bị các phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, không sử dụng lại febuxostat ở bệnh nhân bất kỳ lúc nào.

### *Bệnh gout cấp tính (viêm khớp do gout):*

Không bắt đầu điều trị Febuxostat cho đến khi cơn tấn công của bệnh gout cấp tính lắng xuống. Hiện tượng bùng phát bệnh gout có thể xảy ra trong quá trình bắt đầu điều trị do thay đổi nồng độ acid uric máu dẫn đến việc huy động urate từ mô. Khi bắt đầu điều trị với febuxostat điều trị dự phòng gout trong ít nhất 6 tháng với NSAID hoặc colchicine được khuyến nghị.

Nếu bị bệnh gout trong quá trình điều trị bằng febuxostat, không nên ngưng sử dụng. Điều trị bệnh gout một cách thích hợp cho từng đối tượng. Điều trị liên tục với febuxostat làm giảm tần suất và tình trạng của bệnh gout.

### *Lắng đọng Xanthine:*

Ở những bệnh nhân có tốc độ hình thành urate tăng lên rất nhiều (ví dụ như bệnh ác tính và điều trị của nó, hội chứng Lesch-Nyhan), nồng độ tuyệt đối của xanthine trong nước tiểu, trong những trường hợp hiếm, có thể tăng làm lắng đọng đường tiết niệu. Vì chưa có dữ liệu về sử dụng febuxostat ở những đối tượng bệnh nhân này, nên khuyến cáo không sử dụng febuxostat.

### *Mercaptopurine/azathioprine:*

Không nên sử dụng febuxostat ở bệnh nhân điều trị với mercaptopurine/azathioprine vì ức chế xanthine oxydase bởi febuxostat có thể gây tăng nồng độ trong máu của mercaptopurine/azathioprine có thể gây độc tính nghiêm trọng. Không có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện ở người. Trong trường hợp cần phải sử dụng kết hợp, nên giảm liều mercaptopurine/azathioprine. Dựa trên mô hình và phân tích mô phỏng dữ liệu từ nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột, khi sử dụng cùng với febuxostat, nên giảm liều mercaptopurine/azathioprine xuống 20% hoặc ít hơn liều quy định trước đó để tránh các ảnh hưởng về huyết học có thể xảy ra.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và sau đó nên điều chỉnh liều mercaptopurine/azathioprine dựa trên đánh giá đáp ứng điều trị và khởi phát tác dụng độc hại cuối cùng.

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



### *Người ghép tạng:*

Vì chưa có dữ liệu ở những người nhận ghép tạng, nên không sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.

### *Theophylline:*

Phối hợp sử dụng febuxostat 80 mg và theophylline liều duy nhất 400 mg ở những người khỏe mạnh cho thấy không có bất kỳ tương tác dược động học nào. Febuxostat 80 mg có thể được sử dụng ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với theophylline mà không có nguy cơ làm tăng nồng độ theophyllin trong máu. Không có sẵn dữ liệu về febuxostat 120 mg.

### *Rối loạn ở gan:*

Trong các nghiên cứu lâm sàng kết hợp giai đoạn 3, các bất thường xét nghiệm chức năng gan nhẹ đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%). Nên xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng.

### *Rối loạn tuyến giáp:*

Giá trị TSH tăng (>5,5  $\mu$ IU/mL) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang điều trị lâu dài với febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu mở rộng nhãn dài hạn. Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân bị thay đổi chức năng tuyến giáp.

### *Lactose:*

Thuốc có chứa tá dược lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt tổng số lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

### *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:*

Dữ liệu trên một số lượng rất hạn chế thai nhi bị phơi nhiễm không cho thấy bất kỳ tác dụng phụ nào của febuxostat trên thai kỳ hoặc sức khỏe của thai nhi/trẻ mới sinh. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi. Nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không rõ. Febuxostat không nên được sử dụng trong khi mang thai.

### *Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:*

Không rõ febuxostat có được bài tiết trong sữa mẹ ở người không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết hoạt chất này trong sữa mẹ và sự phát triển suy yếu ở con vật bú mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Không nên sử dụng febuxostat khi cho con bú.

### *Khả năng sinh sản:*

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



Ở động vật, các nghiên cứu sinh sản liên tiếp tới 48 mg/kg/ngày cho thấy không có tác dụng phụ phụ thuộc vào liều đối với khả năng sinh sản. Ảnh hưởng của febuxostat đối với khả năng sinh sản của con người vẫn chưa được biết rõ.

### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Buồn ngủ thoáng qua, chóng mặt, dị cảm và mờ mắt đã được báo cáo khi sử dụng febuxostat. Bệnh nhân nên thận trọng trước khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm cho đến khi chắc chắn rằng thuốc không ảnh hưởng xấu đến hiệu suất.

### TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

#### *Mercaptopurine/azathioprine:*

Theo cơ chế của febuxostat ức chế xanthin oxidase (XO), không nên sử dụng đồng thời. Ức chế xanthin oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến độc tính. Các nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với các thuốc (trừ theophylline) được chuyển hóa bởi XO đã không được thực hiện ở người.

Mô hình hóa và phân tích mô phỏng dữ liệu từ một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột cho thấy rằng, trong trường hợp sử dụng đồng thời với febuxostat, nên giảm liều mercaptopurine/azathioprine xuống còn 20% hoặc ít hơn liều quy định trước đó.

Các nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với các hóa trị liệu độc tế bào khác đã không được thực hiện. Không có dữ liệu liên quan đến sự an toàn của febuxostat trong khi điều trị độc tế bào khác.

#### *Rosiglitazone/chất nền CYP2C8:*

Febuxostat được chứng minh là chất ức chế yếu CYP2C8 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời 120 mg febuxostat với một liều duy nhất đường uống 4 mg rosiglitazone không có ảnh hưởng đối với dược động học của rosiglitazone và chất chuyển hóa N-desmethyl rosiglitazone, cho thấy febuxostat không phải là chất ức chế enzyme CYP2C8 *in vivo*. Do đó, sử dụng febuxostat đồng thời với rosiglitazone hoặc các chất nền CYP2C8 khác dự kiến sẽ không yêu cầu điều chỉnh liều.

#### *Theophylline:*

Một nghiên cứu tương tác ở những đối tượng khỏe mạnh đã được thực hiện với febuxostat để đánh giá liệu sự ức chế XO có thể gây ra sự gia tăng nồng độ theophylline như đã báo cáo với các thuốc ức chế XO khác hay không. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg QD với theophylline liều duy nhất 400 mg không có ảnh hưởng lên dược động học hoặc tính an toàn của theophylline.

Do đó, không nên thận trọng đặc biệt khi dùng đồng thời febuxostat 80 mg và theophylline. Không có sẵn dữ liệu về febuxostat 120 mg.

#### *Naproxen và các chất ức chế glucuronid hóa khác:*

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



Chuyển hóa febuxostat phụ thuộc vào enzyme Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT). Các thuốc ức chế glucuronid hóa, chẳng hạn như NSAID và probenecid, về mặt lý thuyết có thể ảnh hưởng đến thải trừ febuxostat. Ở những người khỏe mạnh sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg hai lần mỗi ngày cho thấy sự gia tăng nồng độ febuxostat ( $C_{max}$  28%, AUC 41% và  $t_{1/2}$  26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng naproxen hoặc các thuốc ức chế khác NSAID/Cox-2 không cho thấy bất kỳ sự gia tăng đáng kể nào về mặt lâm sàng các tác dụng không mong muốn.

Không cần thiết điều chỉnh liều febuxostat hoặc naproxen khi dùng đồng thời 2 thuốc.

### *Các chất cảm ứng glucuronid hóa:*

Các chất gây cảm ứng mạnh enzyme UGT có thể có thể dẫn đến tăng sự chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Do đó, theo dõi acid uric máu được khuyến nghị 1-2 tuần sau khi bắt đầu điều trị với một chất gây cảm ứng glucuronid hóa mạnh. Ngược lại, ngừng điều trị đồng thời với một chất gây cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ febuxostat trong máu.

### *Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin:*

Febuxostat có thể được dùng đồng thời với colchicine hoặc indomethacin mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc thuốc phối hợp.

Không cần điều chỉnh liều cho febuxostat khi dùng với hydrochlorothiazide.

Không cần điều chỉnh liều cho warfarin khi dùng chung với febuxostat. Sử dụng febuxostat (80 mg hoặc 120 mg x 1 lần/ngày) với warfarin không có ảnh hưởng đến dược động học của warfarin ở những người khỏe mạnh. INR và hoạt động của yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng khi dùng cùng febuxostat.

### *Desipramine/chất nền CYP2D6:*

Febuxostat được chứng minh là chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, 120 mg febuxostat QD đã dẫn đến sự gia tăng trung bình 22% AUC của desipramine, một chất nền CYP2D6, qua đó cho thấy tác dụng ức chế yếu của febuxostat đối với enzyme CYP2D6 *in vivo*. Do đó, sử dụng febuxostat với các chất nền CYP2D6 khác dự kiến sẽ không yêu cầu điều chỉnh liều cho các hợp chất.

### *Thuốc kháng acid:*

Uống đồng thời một thuốc kháng acid có chứa magnesium hydroxide và nhôm hydroxide đã được chứng minh là làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng 1 giờ) và làm giảm 32%  $C_{max}$ , nhưng không thấy có sự thay đổi đáng kể nào trong AUC. Do đó, sử dụng febuxostat không cần quan tâm có đang sử dụng thuốc kháng acid hay không.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

### *Tóm tắt hồ sơ an toàn:*

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4072 đối tượng được điều trị ít nhất với liều 10 mg đến 300 mg) và dữ liệu sau lưu hành là bệnh gout, chức năng

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



gan bất thường, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, phát ban và phù. Những phản ứng bất lợi này chủ yếu là nhẹ hoặc trung bình. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp đối với febuxostat, một số trong đó có liên quan đến các triệu chứng toàn thân, đã gặp sau lưu hành.

*Bảng liệt kê tác dụng không mong muốn:*

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ) và hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ): tác dụng không mong muốn gặp ở những bệnh nhân điều trị bằng febuxostat được liệt kê dưới đây.

Trong mỗi nhóm tần số, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

*Bảng 1: Phản ứng bất lợi trong nghiên cứu mở rộng dài hạn, kết hợp giai đoạn 3 và dữ liệu sau tiếp thị*

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<u>Hiếm gặp</u> : Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.
Rối loạn hệ miễn dịch	<u>Hiếm gặp</u> : Phản ứng phản vệ*, quá mẫn*.
Rối loạn nội tiết	<u>Ít gặp</u> : Hormon kích thích tuyến giáp tăng.
Rối loạn mắt	<u>Hiếm gặp</u> : Nhìn mờ.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<u>Thường gặp***</u> : Đợt bùng phát bệnh gout. <u>Ít gặp</u> : Đái tháo đường, tăng lipid máu, giảm thèm ăn, tăng cân. <u>Hiếm gặp</u> : Giảm cân, tăng ngon miệng, chán ăn.
Rối loạn tâm thần	<u>Ít gặp</u> : Giảm ham muốn, mất ngủ. <u>Hiếm gặp</u> : Lo lắng.
Rối loạn hệ thần kinh	<u>Thường gặp</u> : Đau đầu. <u>Ít gặp</u> : Chóng mặt, dị cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, thay đổi vị giác, giảm cảm giác, giảm khứu giác.
Rối loạn tai và tai trong	<u>Hiếm gặp</u> : ù tai.
Rối loạn tim	<u>Ít gặp</u> : Rung tâm nhĩ, đánh trống ngực, ECG bất thường.
Rối loạn mạch máu	<u>Ít gặp</u> : Tăng huyết áp, bốc hỏa, nóng bừng.
Rối loạn hệ hô hấp	<u>Ít gặp</u> : Khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho.
Rối loạn hệ tiêu hóa	<u>Thường gặp</u> : Tiêu chảy**, buồn nôn. <u>Ít gặp</u> : Đau bụng, trướng bụng, trào ngược dạ dày thực quản, nôn mửa, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đi đại tiện thường xuyên, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa. <u>Hiếm gặp</u> : Viêm tụy, loét miệng.

Hướng dẫn sử dụng thuốc



Rối loạn gan – mật	<u>Thường gặp</u> : Chức năng gan bất thường**. <u>Ít gặp</u> : Bệnh sỏi đường mật. <u>Hiếm gặp</u> : Viêm gan, vàng da*, tổn thương gan*.
Rối loạn da và mô dưới da	<u>Thường gặp</u> : Phát ban (bao gồm nhiều loại phát ban được báo cáo với tần suất thấp hơn, xem bên dưới). <u>Ít gặp</u> : Viêm da, nổi mề đay, ngứa, đổi màu da, tổn thương da, xuất huyết, nổi mẩn đỏ, ban đỏ phẳng, ban đỏ cộm lên. <u>Hiếm gặp</u> : Hội tử thượng bì nhiễm độc*, hội chứng Stevens-Johnson*, phù mạch*, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)*, ban đỏ, phát ban tróc vảy, phát ban nang, phát ban mụn nước, nổi mẩn đỏ, nổi mẩn ngứa*, ban đỏ, phát ban dạng sỏi, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	<u>Ít gặp</u> : Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương khớp, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch. <u>Hiếm gặp</u> : Tiêu cơ vân*, cứng khớp, cứng cơ xương khớp.
Rối loạn thận và tiết niệu	<u>Ít gặp</u> : Suy thận, sỏi thận, tiểu máu, đái rắt, protein niệu. <u>Hiếm gặp</u> : Viêm ống thận mô kẽ*, thôi thúc đi tiểu.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	<u>Ít gặp</u> : Rối loạn chức năng cương dương.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	<u>Thường gặp</u> : Phù. <u>Ít gặp</u> : Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ở ngực. <u>Hiếm gặp</u> : Khát nước.
Các xét nghiệm	<u>Ít gặp</u> : Amylase máu tăng, số lượng tiểu cầu giảm, WBC giảm, số lượng tế bào lympho giảm, tăng creatine máu, giảm hemoglobin, tăng urê máu, tăng triglyceride máu, tăng cholesterol máu, giảm haematocrit máu, tăng LDH máu, tăng kali máu. <u>Hiếm gặp</u> : Tăng glucose máu, thời gian thromboplastin hoạt hóa một phần kéo dài, số lượng hồng cầu giảm, phosphatase kiềm trong máu tăng, creatine phosphokinase máu tăng.

\* Tác dụng không mong muốn thu được từ kinh nghiệm sau khi lưu hành

\*\* Tiêu chảy không do nhiễm trùng xảy ra trong khi điều trị và xét nghiệm chức năng gan bất thường trong các nghiên cứu pha 3 kết hợp thường gặp hơn ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với colchicine.

\*\*\* Tham khảo phần Đặc điểm dược lực học.

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



Mô tả các tác dụng không mong muốn như sau:

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp với febuxostat, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì độc và phản ứng/sốc phản vệ, đã xảy ra sau tiếp thị. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì độc hại được đặc trưng bởi phát ban da tiến triển liên quan đến mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Phản ứng quá mẫn của 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 viêm da bong vảy, nhưng cũng có tổn thương da, phù mắt, sốt và bất thường về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu, liên quan đến một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm viêm thận ống dẫn trứng)

Các đợt bùng phát bệnh gout thường gặp ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong những tháng đầu tiên. Sau đó, tần suất bùng phát bệnh gout giảm theo thời gian. Khuyến cáo dùng dự phòng bệnh gout.

Báo cáo tác dụng không mong muốn nghi ngờ:

Báo cáo nghi ngờ phản ứng bất lợi sau khi lưu hành thuốc là quan trọng. Điều đó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào bị nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

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

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Điều trị bệnh nhân bị quá liều bằng các biện pháp điều trị triệu chứng và chăm sóc tích cực.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

**Nhóm dược lý:** Thuốc điều trị gout, thuốc ức chế sản sinh acid uric

**Mã ATC:** M04AA03

**Cơ chế tác dụng:**

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purin ở người và được tạo ra trong quá trình chuyển hóa hypoxanthine → xanthine → acid uric. Cả hai bước trong các biến đổi trên đều được xúc tác bởi xanthine oxyase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazole, làm giảm acid uric máu bằng cách ức chế chọn lọc XO. Febuxostat là chất ức chế mạnh, chọn lọc không chứa purin trên XO (NP-SIXO) với giá trị  $K_i$  ức chế *in vitro* nhỏ hơn một nanomolar. Febuxostat đã được chứng minh là có khả năng ức chế cả hai dạng XO bị oxy hóa và khử. Ở nồng độ trị liệu, febuxostat không ức chế các enzyme khác liên quan đến chuyển hóa purine hoặc pyrimidine, cụ thể là guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase hay purine nucleoside phosphorylase.

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



### ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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

Các phân tích dược động học/dược lực học được tiến hành ở 211 bệnh nhân bị tăng acid uric máu và bệnh gout, được điều trị bằng febuxostat 40 - 240 mg, 1 lần/ngày. Nhìn chung, các thông số dược động học của febuxostat theo các phân tích này phù hợp với các thông số thu được từ các đối tượng khỏe mạnh, cho thấy các đối tượng khỏe mạnh là đại diện cho đánh giá dược động học/dược lực học cho các bệnh nhân mắc bệnh gout.

#### Hấp thu:

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

Sau khi uống đa liều 80 mg x 1 lần/ngày hoặc một liều 120 mg cùng bữa ăn nhiều chất béo,  $C_{max}$  giảm 49% và 38% và AUC giảm 18% và 16%. Tuy nhiên, không có thay đổi đáng kể về mật lâm sàng trong việc giảm phần trăm nồng độ acid uric được quan sát khi nghiên cứu (80 mg đa liều). Vì vậy, febuxostat có thể dùng mà có hay không có thực phẩm.

#### Phân bố:

Thể tích phân bố trạng thái ổn định rõ ràng ( $V_{ss}/F$ ) của febuxostat nằm trong khoảng từ 29 đến 75 L sau khi uống liều 10-300 mg. Liên kết protein huyết tương của febuxostat là khoảng 99,2%, (chủ yếu là albumin), và không đổi trong khoảng nồng độ đạt được với liều 80 và 120 mg. Liên kết protein huyết tương của các chất chuyển hóa có hoạt tính nằm trong khoảng từ 82% đến 91%.

#### Chuyển hóa:

Febuxostat được chuyển hóa nhiều bằng cách kết hợp thông qua hệ enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) và quá trình oxy hóa qua hệ cytochrom P450 (CYP). Bốn chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính dược lý đã được xác định, trong đó có ba chất có trong huyết tương người. Nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người cho thấy những chất chuyển hóa oxy hóa này được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 hoặc CYP2C9 và febuxostat glucuronide được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8 và 1A9.

#### Thải trừ:

Febuxostat thải qua cả gan và thận. Sau khi uống 80 mg liều febuxostat  $^{14}\text{C}$ , khoảng 49% liều đã được phát hiện trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không đổi (3%), acyl glucuronide của hoạt chất (30%), chất oxy hóa đã biết của thuốc và liên hợp (13%), và các chất chuyển hóa

## Hướng dẫn sử dụng thuốc



chưa biết khác (3%). Ngoài bài tiết ở nước tiểu, khoảng 45% liều đã được phát hiện trong phân dưới dạng febuxostat không thay đổi (12%), acyl glucuronide của hoạt chất (1%), chất chuyển hóa oxy hóa đã biết và liên hợp (25%) và các chất chuyển hóa chưa biết khác (7%).

### Suy thận:

Sau nhiều liều 80 mg febuxostat ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng,  $C_{max}$  của febuxostat không 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  $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$  ở nhóm chức năng thận bình thường lên 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$  trong nhóm rối loạn chức năng thận nặng.  $C_{max}$  và AUC của các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lên gấp 2 lần và 4 lần, tương ứng. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

### Suy gan:

Sau khi uống nhiều liều 80 mg febuxostat 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 đáng kể so với các đối tượng chức năng gan bình thường. Không có nghiên cứu đã được tiến hành ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

### Tuổi tác:

Không có thay đổi đáng kể quan sát thấy trong AUC của febuxostat hoặc các chất chuyển hóa sau khi uống đa liều febuxostat ở người cao tuổi so với các đối tượng khỏe mạnh trẻ hơn.

### Giới tính:

Sau khi uống đa liều febuxostat,  $C_{max}$  và AUC lần lượt cao hơn 24% và 12% ở nữ giới so với nam giới. Tuy nhiên,  $C_{max}$  và AUC điều chỉnh theo cân nặng là tương tự nhau giữa các giới tính. Không cần điều chỉnh liều dựa trên giới tính.

## **DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG:**

Hiệu quả trong các nghiên cứu phi lâm sàng thường được quan sát thấy ở nồng độ vượt quá nồng độ tối đa ở người.

Mô hình hóa dược động học và mô phỏng dữ liệu ở chuột cho thấy rằng, khi được dùng cùng với febuxostat, nên giảm liều lâm sàng của mercaptopurine/azathioprine xuống 20% hoặc ít hơn liều quy định trước đó để tránh các ảnh hưởng về huyết học có thể xảy ra.

### *Gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản:*

Ở chuột đực, có gia tăng đáng kể về mặt thống kê của khối u bàng quang tiết niệu (u nhú tế bào chuyển tiếp và ung thư biểu mô) được tìm thấy liên quan đến xanthine ở nhóm liều cao, với khoảng 11 lần liều ở người. Không có sự gia tăng đáng kể trong bất kỳ loại khối u nào khác ở chuột hoặc chuột đực hoặc chuột cái. Những phát hiện này được coi là hậu quả của sự chuyển hóa purin và thành phần nước tiểu cụ thể của loài và không liên quan đến sử dụng lâm sàng.

### **Hướng dẫn sử dụng thuốc**



Một hệ tiêu chuẩn kiểm tra độc tính gen không cho thấy bất kỳ độc tính liên quan đến sinh học nào đối với febuxostat.

Febuxostat với liều uống lên tới 48 mg/kg/ngày được phát hiện là không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản của chuột đực và chuột cái.

Không có bằng chứng về khả năng sinh sản bị suy giảm, tạo quái thai hoặc gây hại cho thai nhi do febuxostat. Có độc tính liều cao ở người mẹ kèm theo giảm chỉ số cai sữa và giảm sự phát triển của con cái ở chuột với khoảng 4,3 lần nồng độ ở người. Các nghiên cứu về sinh lý học, được thực hiện ở chuột mang thai ở nồng độ gấp khoảng 4,3 lần và ở thỏ mang thai với nồng độ gấp khoảng 13 lần nồng độ ở người không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

*Không dùng thuốc quá hạn dùng của thuốc*

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn cơ sở

**TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:**

**ATLANTIC PHARMA – PRODUCÇÕES FARMACÊUTICAS, S.A.**

Rua da Tapada Grande, n.º2, Abrunheira, Sintra, 2710-089, Portugal/Bồ Đào Nha.