

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

### Viên nén bao phim

**FEXORIC TABLETS 40mg**

(Febuxostat 40mg)

**FEXORIC TABLETS 80mg**

(Febuxostat 80mg)

### CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*
- *Để xa tầm tay trẻ em.*

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

#### FEXORIC TABLETS 40mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Febuxostat.....40mg  
Thành phần tá dược: Lactose monohydrat (Lactose), microcrystallin cellulose (Avicel PH 102), hydroxypropyl cellulose (Klucel LF Pharm), colloidal silica khan (Aerosil 200), croscarmellose natri, magnesi stearat, methocel E-5 (HPMC 5CPS), titan dioxit, macrogol (P.E.G. 6000), Instacoat xanh IC-5115.

#### FEXORIC TABLETS 80mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Febuxostat.....80mg  
Thành phần tá dược: Lactose monohydrat (Lactose), microcrystallin cellulose (Avicel PH 102), hydroxypropyl cellulose (Klucel LF Pharm), colloidal silica khan (Aerosil 200), croscarmellose natri, magnesi stearat, methocel E-5 (HPMC 5CPS), titan dioxit, macrogol (P.E.G. 6000), Instacoat xanh IC-5115.

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim.

#### FEXORIC TABLETS 40mg

Viên nén bao phim màu xanh nhạt, hình tròn, hai mặt trơn.

#### FEXORIC TABLETS 80mg

Viên nén bao phim màu xanh, hình tròn, hai mặt lõm, trơn.

### CHỈ ĐỊNH

*Fexoric Tablets (Febuxostat)* được chỉ định để điều trị tăng uric máu mạn tính ở bệnh nhân bị gout.

### CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Để điều trị tăng uric máu cho bệnh nhân bị gout, liều dùng khuyến cáo *Fexoric Tablets (Febuxostat)* là 40mg hoặc 80mg một lần mỗi ngày.

Liều dùng khởi đầu khuyến cáo cho *Fexoric Tablets (Febuxostat)* là 40 mg một lần mỗi ngày. Đối với bệnh nhân không đạt được nồng độ acid uric trong huyết thanh ít hơn 6mg/dL sau 2 tuần sử dụng liều 40mg, *Fexoric Tablets (Febuxostat)* 80mg được khuyến cáo sử dụng.

Sử dụng *Fexoric Tablets (Febuxostat)* không liên quan đến thức ăn hoặc dùng thuốc kháng acid.

### Đối tượng đặc biệt

#### Suy thận

Không cần điều chỉnh liều dùng khi sử dụng febuxostat đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa.

#### Suy gan

Không cần điều chỉnh liều dùng đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Febuxostat chống chỉ định đối với những bệnh nhân sau:

- Quá mẫn với dược chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào.

- Đang điều trị với azathioprin, mercaptopurin hoặc theophyllin.
- Tăng uric máu không triệu chứng bệnh.

### 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 hụt cục bộ hoặc suy tim sung huyết. Đã quan sát thấy một tỷ lệ lớn hơn về mặt số lượng các biến cố tim mạch theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (các tiêu chí được xác định bởi nhóm cộng tác thử nghiệm chống tiểu cầu (APTC) 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 biến cố/100 bệnh nhân-năm (PYs) 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 của 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 và CONFIRMS) là 0,7 biến cố/100 bệnh nhân-năm 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 biến cố/100 bệnh nhân-năm đối với febuxostat và 0,6 biến cố/100 bệnh nhân-năm đối với 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.

#### *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 kinh nghiệm hậu mãi. 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 allopurinol. 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 (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, 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 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 (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 chống viêm không steroid (NSAID) 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 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 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 điều trị bệnh, 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. Trong trường hợp không thể tránh được sự phối hợp này, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Khuyến cáo giảm liều mercaptopurin hoặc azathioprin để tránh những tác dụng về huyết học có thể có (xem phần *Tương tác*).

#### *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 80mg và liều đơn theophyllin 400mg cho đối tượng khỏe mạnh không cho thấy bất kỳ sự tương tác nào về mặt dược động học (xem mục *Tương tác*). Febuxostat 80mg 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 120mg.

#### *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 (> 5,5µIU/mL)) ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu mở rộng nhân mở dài hạn. Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp (xem phần *Dược lực học*).

#### Tá dược:

Flexoric Tablets (Febuxostat) có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI**

Febuxostat không nên sử dụng trong quá trình mang thai.

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CHO CON BÚ**

Febuxostat không nên sử dụng trong quá trình cho con bú.

#### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

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

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA 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 *Cảnh báo*). Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi xanthin oxidase chưa được thực hiện.

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 và cơ chất CYP2C8*

Febuxostat được thấy là chất ức chế yếu của CYP2C8 trên *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời 120mg febuxostat QD với uống một liều đơn 4mg rosiglitazon không có ảnh hưởng nào trên dược động học của rosiglitazon và chất chuyển hóa metabolite N-desmethyl rosiglitazon, điều này chỉ ra rằng febuxostat không phải là chất ức chế enzyme CYP2C8 trên *in vivo*. Bởi vậy, sử dụng đồng thời febuxostat với rosiglitazon và các cơ chất CYP2C8 được cho là không cần phải điều chỉnh liều cho những chế phẩm này.

##### *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 nghiên cứu cho thấy rằng dùng đồng thời febuxostat 80mg QD cùng với liều đơn theophyllin 400mg không gây ảnh hưởng đến dược động học hoặc tính an toàn của theophyllin. Bởi vậy, không có thận trọng đặc biệt nào được đưa ra khi dùng đồng thời febuxostat 80mg và theophyllin. Không có dữ liệu cho febuxostat 120mg.

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

Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym Uridine 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, sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250mg, 2 lần/ngày có liên quan với sự tăng mức tiếp xúc với febuxostat (nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) 28%, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) 41% và thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) 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.

##### *Thuốc gây 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/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 (80mg hoặc 120mg, 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 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 120mg, 1 lần/ngày (QD) dẫn đến tăng trung bình 22% về 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.

##### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các tác dụng không mong muốn 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) và trong kinh nghiệm hậu mãi là các đợt bùng phát bệnh gút, bất thường chức năng gan, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, ban và phù. 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 đã xảy ra trong kinh nghiệm hậu mãi.

*Những tác dụng không mong muốn sau được xác định cho hoạt chất febuxostat. Phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR  $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ ), hiếm gặp ( $1/10000 \leq ADR < 1/1000$ ) và rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10000$ ).*

Tần suất dựa vào các nghiên cứu và kinh nghiệm lưu hành thuốc trên bệnh nhân bị gout.

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

**Rối loạn máu và hệ bạch huyết**

*Hiếm gặp:* Giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt\*, tăng bạch cầu ái toan\*.

**Rối loạn hệ miễn dịch**

*Hiếm gặp:* Phản ứng phản vệ\*, quá mẫn với thuốc\*.

**Rối loạn nội tiết**

*Ít gặp:* Tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu.

**Rối loạn mắt**

*Hiếm gặp:* Nhìn mờ.

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

*Thường gặp\*\*:* Đợt bùng phát cơn gout.

*Ít gặp:* Bệnh đái tháo đường, tăng lipid huyết, giảm sự ngon miệng, tăng cân.

*Hiếm gặp:* Giảm cân, tăng sự ngon miệng, chán ăn.

**Rối loạn tâm thần**

*Ít gặp:* Giảm dực năng, mất ngủ.

*Hiếm gặp:* Bồn chồn.

**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:* Û tai.

**Rối loạn tim**

*Ít gặp:* Rung nhĩ, đánh trống ngực, bất thường trên điện tâm đồ.

*Hiếm gặp:* Đột tử tim mạch\*

**Rối loạn mạch**

*Ít gặp:* Tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, nóng bừng.

**Rối loạn hệ hô hấp**

*Ít gặp:* Khó thở, viêm phế quản, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, ho.

**Rối loạn đường tiêu hóa**

*Thường gặp:* Tiêu chảy\*\*, buồn nôn.

*Ít gặp:* Đau bụng, chướng bụng, bệnh trào ngược dạ dày – thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đại tiện nhiều lần, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa.

*Hiếm gặp:* Viêm tụy, loét miệng.

**Rối loạn gan-mật**

*Thường gặp:* Bất thường về chức năng gan\*\*.

*Ít gặp:* Bệnh sỏi mật.

*Hiếm gặp:* Viêm da, vàng da\*, tổn thương gan\*.

**Rối loạn da và mô dưới da**

*Thường gặp:* Ban (bao gồm các loại ban được báo cáo với tần suất thấp hơn, xem phía dưới).

*Ít gặp:* Viêm da, nổi mề đay, ngứa, da đổi màu, tổn thương da, đốm xuất huyết, ban dát, ban dát sần, ban sần.

*Hiếm gặp:* Hoại tử thượng bì nhiễm độc\*, hội chứng Stevens-Johnson\*, phù mạch\*, phản ứng thuốc có kèm bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS)\*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)\*, ban đỏ, hồng ban đa dạng, ban tróc vảy, ban dạng mụn trứng cá, ban mụn nước, ban mụn mù, ban ngứa\*, phát ban đỏ da, phát ban giống bệnh sởi, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.

**Rối loạn hệ xương và mô liên kết**

*Ít gặp:* Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương khớp, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch.

*Hiếm gặp:* Tiêu cơ vân\*, cứng khớp, cứng cơ xương khớp.

**Rối loạn thận và hệ tiết niệu**

*Ít gặp:* Suy thận, bệnh sỏi thận, huyết niệu, tiểu dắt, protein niệu.

*Hiếm gặp:* Viêm ống thận mô kẽ\*, thôi thúc đi tiểu.

**Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú**

*Ít gặp:* Rối loạn cương dương.

**Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ khi dùng thuốc**

*Thường gặp:* Phù.

*Ít gặp:* Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ở ngực.

*Hiếm gặp:* Khát nước.

**Xét nghiệm**

*Ít gặp:* Tăng amylase huyết, giảm số lượng tiểu cầu, giảm số lượng bạch cầu, giảm số lượng tế bào lympho, tăng creatin huyết, tăng creatinin huyết, giảm haemoglobin, tăng urê huyết, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, giảm haematocrit, tăng lactate dehydrogenase, tăng kali huyết.

*Hiếm gặp:* Tăng glucose huyết, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng men creatin phosphokinase trong máu\*.

*\*Các tác dụng không mong muốn từ kinh nghiệm lưu hành thuốc.*

*\*\*Tiêu chảy không do nhiễm khuẩn 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 được điều trị đồng thời với colchicin.*

*\*\*\*Xem phần Đặc tính dược lực học về tỷ lệ bùng phát bệnh gout trong các nghiên cứu pha 3 riêng biệt ngẫu nhiên có đối chứng.*

*Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:* 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 kinh nghiệm lưu hành thuốc. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc được đặc trưng bởi phát ban da tiến triển đi kèm với bóng nước hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Phản ứng quá mẫn với febuxostat có thể liên quan với những 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 bạch cầu ưa acid và liên quan đến một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm viêm ống thận mô kẽ). 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 gout.

*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**

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

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý: Chế phẩm điều trị bệnh gout, chế phẩm 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 các đợt hypoxanthin xanthin acid uric. Cả hai bước trong sự chuyển dạng trên được xúc tác bởi xanthin oxidase (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 xanthin oxidase. Febuxostat là một chất ức chế chọn lọc xanthin oxidase không purin (NP-SIXO) mạnh với một giá trị Ki ức chế *in vitro* dưới 1 nanomol. Febuxostat đã được chứng minh là ức chế mạnh cả dạng oxy hóa và dạng khử của xanthin oxidase. 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.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

*Hấp thu*



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

Sau khi uống nhiều liều 80 mg, 1 lần/ngày hoặc một liều đơn 120 mg với bữa ăn có nhiều chất béo, có sự giảm 49% về  $C_{max}$  đối với liều 80 mg và giảm 38% về  $C_{max}$  đối với liều 120 mg, giảm 18% về AUC đối với liều 80 mg và giảm 16% về AUC đối với liều 120 mg. Tuy nhiên, không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về mức giảm phân trăm đối với 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 29-75 lít 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 mg và 120 mg. Sự gắn kết của các chất chuyển hóa có hoạt tính với protein huyết tương từ khoảng 82% đến 91%.

#### **Biến đổi sinh học**

Febuxostat được chuyển hóa mạnh do sự liên hợp thông qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyl transferase (UDPGT) và sự oxy hóa thông qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). 4 chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính được 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 đường gan và thận. Sau khi uống một liều 80 mg febuxostat có đánh dấu  $^{14}\text{C}$ , khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không thay đổi (3%), acyl glucuronid của hoạt chất (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và các chất liên hợp (13%) và các chất chuyển hóa khác chưa được biết (3%). Ngoài sự bài tiết qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng febuxostat không thay đổi (12%), acyl glucuronid của hoạt chất (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và các chất liên hợp (25%) và các chất chuyển hóa khác chưa được biết (7%).

#### **Suy thận**

Trong nghiên cứu dược động học giai đoạn I, sau khi dùng nhiều liều febuxostat 80 mg ở những 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  $\mu\text{g}$  giờ/mL ở nhóm có chức năng thận bình thường đến 13,2  $\mu\text{g}$  giờ/mL ở nhóm rối loạn chức năng thận nặng.  $C_{max}$  của các chất chuyển hóa tăng 2 lần và AUC của các chất chuyển hóa tăng 4 lần. Tuy nhiên, không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Dựa vào phân tích dược động học quần thể, sau khi dùng đa liều 40 mg hay 80 mg febuxostat, các giá trị độ thanh thải trung bình khi uống (CL/F) trên bệnh nhân gout và suy thận nhẹ ( $n=334$ ), trung bình ( $n=232$ ) hay nặng ( $n=34$ ) đã giảm thêm 14%, 34% và 48% tương ứng, so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường ( $n=89$ ). Các giá trị AUC trung vị tương ứng của febuxostat ở giai đoạn ổn định trên những bệnh nhân suy thận đã tăng thêm 18%, 49%, và 96% sau liều 40 mg, và 7%, 45% và 98 % sau liều 80 mg tương ứng, so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

#### **Suy gan**

Sau khi dùng nhiều liều febuxostat 80 mg ở những 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 bệnh nhân 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,  $C_{max}$  cao hơn 24% ở nữ so với ở nam và AUC cao hơn 12% ở nữ so với ở 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.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng và độ ẩm, nhiệt độ dưới 30°C.

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

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC:** TCCS

**CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**



**GETZ PHARMA (PRIVATE) LIMITED**  
Plot No. 29-30, Sector 27, Korangi Industrial  
Area, Karachi, Pakistan

