

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



TÊN THUỐC
GOFTOXEO 40

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất

Febuxostat.....40 mg

Thành phần tá dược

Lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, titanium dioxide, hypromellose (HPMC E-15), macrogols (PEG 6000), ferric oxide, purified water.

DẠNG BẢO CHẾ

- Dạng bào chế: Viên nén bao phim.
- Mô tả: Viên nén tròn bao phim, màu nâu hơi đỏ, hai mặt lồi, tron.



CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng uric acid huyết mạn tính trong điều kiện đã xảy ra lắng đọng urat (bao gồm tiền sử, hoặc đang mắc bệnh sạn urat và/hoặc viêm khớp do gút).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống.

Goftoxeo có thể uống lúc no hoặc lúc đói.

Liều dùng

Liều khuyến cáo

Liều **Goftoxeo** khuyến cáo là 40 mg hoặc 80 mg mỗi ngày một lần.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 40 mg mỗi ngày. Đối với những bệnh nhân không đạt được nồng độ acid uric trong huyết thanh (sUA) dưới 6 mg/dL sau hai tuần nên dùng 40 mg, 80 mg mỗi ngày một lần.

Suy thận và suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi dùng **Goftoxeo** ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Liều khuyến cáo của **Goftoxeo** được giới hạn ở mức 40 mg mỗi ngày một lần ở bệnh nhân suy thận nặng.

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Mức acid uric

Thử nghiệm cho mức acid uric huyết thanh mục tiêu là dưới 6 mg/dL có thể được thực hiện sớm nhất là hai tuần sau khi bắt đầu điều trị **Goftoxeo**.

Khuyến cáo dự phòng đợt gút bùng phát

Đợt gút bùng phát có thể xảy ra sau khi bắt đầu dùng **Goftoxeo** do thay đổi mức acid uric huyết thanh dẫn đến sự dịch chuyển urat từ các nơi dự trữ ở mô. Khuyến cáo dự phòng bùng phát với một loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicine khi bắt đầu sử dụng **Goftoxeo**. Điều trị dự phòng có thể có lợi trong tối đa 6 tháng.

Nếu xảy ra *đợt gút bùng phát* trong quá trình điều trị, không cần ngừng sử dụng **Goftoxeo**. *Đợt gút bùng phát* nên được quản lý đồng thời, phù hợp với từng bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Goftoxeo chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprine hoặc mercaptopurine.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tim mạch

Trong một nghiên cứu về kết quả tim mạch, bệnh nhân gút mắc bệnh tim mạch đã được điều trị bằng **Goftoxeo** có tỷ lệ tử vong tim mạch cao hơn so với những người được điều trị bằng allopurinol. **Goftoxeo** có tác dụng tương tự như allopurinol đối với tình trạng nhồi máu cơ tim (MI) không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong và đau thắt ngực không ổn định với tái tạo mạch vành khẩn cấp.

Do nguy cơ gây tử vong tim mạch tăng lên, **Goftoxeo** chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ với liều allopurinol tối đa, không dung nạp với allopurinol hoặc không nên điều trị bằng allopurinol.

Xem xét các rủi ro và lợi ích của **Goftoxeo** khi quyết định kê đơn hoặc tiếp tục ở những bệnh nhân dùng **Goftoxeo**. Cần nhắc sử dụng dùng dự phòng aspirin liều thấp ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch. Bác sĩ và bệnh nhân nên cảnh giác về sự phát triển của các dấu hiệu và triệu chứng tim mạch bất lợi. Bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng tim mạch nghiêm trọng và các bước cần thực hiện nếu chúng xảy ra.

Đợt gút bùng phát

Sau khi bắt đầu dùng **Goftoxeo**, đợt gút bùng phát thường được quan sát thấy. Sự gia tăng này là do giảm nồng độ acid uric huyết thanh, dẫn đến việc huy động urat từ các nơi dự trữ ở mô.

Để ngăn ngừa đợt gút bùng phát khi dùng **Goftoxeo**, nên điều trị dự phòng đồng thời với NSAID hoặc colchicine.

Ảnh hưởng đến gan

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về suy gan gây tử vong và không tử vong ở bệnh nhân dùng **Goftoxeo**, mặc dù các báo cáo chứa không đủ thông tin cần thiết để xác định nguyên nhân có thể xảy ra. Trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, mức tăng transaminase lớn hơn ba lần giới hạn bình thường trên (ULN) đã được quan sát (AST: 2%, 2% và ALT: 3%, 2% ở bệnh nhân được điều trị bằng **Goftoxeo** và allopurinol tương ứng). Không có mối quan hệ hiệu quả liều đối với các mức tăng transaminase đã được ghi nhận.

Bệnh nhân có ALT huyết thanh lớn hơn ba lần phạm vi tham chiếu với tổng lượng bilirubin trong huyết thanh lớn hơn hai lần so với phạm vi tham chiếu mà không có nguyên nhân thay thế có nguy cơ bị tổn thương gan nặng và không nên dùng lại **Goftoxeo**. Đối với những bệnh nhân

có mức tăng ALT hoặc bilirubin trong huyết thanh thấp hơn và với một nguyên nhân thay thế có thể xảy ra, điều trị bằng **Goftoxeo** có thể được sử dụng thận trọng.

Phản ứng da nghiêm trọng

Báo cáo sau khi đưa thuốc thị trường về các phản ứng mẩn cảm và da nghiêm trọng, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan, các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng **Goftoxeo**. Ngừng sử dụng **Goftoxeo** nếu nghi ngờ có phản ứng da nghiêm trọng. Nhiều người trong số những bệnh nhân này đã báo cáo các phản ứng da tương tự trước đây với allopurinol. **Goftoxeo** nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Lactose

Goftoxeo chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng febuxostat ở phụ nữ mang thai. Không có tác dụng phát triển bất lợi nào được quan sát trong các nghiên cứu phát triển phôi thai bằng cách sử dụng febuxostat đường uống ở chuột và thỏ mang thai trong quá trình phát sinh cơ quan ở liều gây ra phơi nhiễm ở mẹ lên đến 40 và 51 lần, tương ứng với liều khuyến cáo tối đa ở người (MRHD). Không có tác dụng phát triển bất lợi nào được quan sát trong một nghiên cứu phát triển trước và sau khi sinh với việc sử dụng febuxostat cho chuột mang thai từ sự tạo cơ quan thông qua việc cho bú khi tiếp xúc khoảng 11 lần MRHD

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về sự hiện diện của febuxostat trong sữa mẹ, ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng đến việc sản xuất sữa. Febuxostat có mặt trong sữa chuột. Lợi ích phát triển và sức khỏe của việc cho con bú nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của mẹ khi dùng **Goftoxeo** và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú mẹ có dùng **Goftoxeo**.

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

Buồn ngủ, chóng mặt, loạn 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 họ chắc chắn một cách hợp lý rằng Febuxostat không ảnh hưởng xấu đến hiệu suất.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chất nền xanthine oxidase

Goftoxeo là một chất ức chế xanthine oxidase (XO). Dựa trên một nghiên cứu tương tác thuốc ở những bệnh nhân khỏe mạnh, febuxostat đã thay đổi sự chuyển hóa của theophylline (chất nền của XO) ở người. Do đó, sử dụng thận trọng khi phối hợp **Goftoxeo** với theophylline.

Các nghiên cứu tương tác thuốc của **Goftoxeo** với các thuốc khác được chuyển hóa bởi XO (ví dụ, mercaptopurine và azathioprine) đã không được thực hiện. Sự ức chế XO do **Goftoxeo** có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến độc tính. **Goftoxeo** chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprine hoặc mercaptopurine.

Hóa trị độc tế bào

Các nghiên cứu tương tác thuốc của **Goftoxeo** với hóa trị độc tế bào chưa được thực hiện. Không có dữ liệu liên quan đến sự an toàn của **Goftoxeo** trong quá trình hóa trị độc tế bào.

Các nghiên cứu tương tác thuốc In Vivo

Dựa trên các nghiên cứu tương tác thuốc ở bệnh nhân khỏe mạnh, **Goftoxeo** không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng với colchicine, naproxen, indomethacin, hydrochlorothiazide, warfarin hoặc desipramine. Do đó, **Goftoxeo** có thể được sử dụng đồng thời với các loại thuốc này.

Ảnh hưởng của Goftoxeo lên các thuốc khác

Chất nền xanthine oxidase– Azathioprine, Mercaptopurine và Theophylline

Febuxostat là một chất ức chế XO. Một nghiên cứu tương tác giữa thuốc và thuốc đánh giá tác dụng của **Goftoxeo** đối với dược động học của theophylline (chất nền XO) ở những bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy việc sử dụng đồng thời febuxostat với theophylline dẫn đến tăng khoảng 400 lần lượng 1-methylxanthine, một trong những chất chuyển hóa chính của theophyllin, được bài tiết qua nước tiểu. Vì sự an toàn lâu dài của việc tiếp xúc với 1-methylxanthine ở người là không rõ, nên thận trọng khi sử dụng febuxostat với theophylline.

Các nghiên cứu tương tác thuốc của **Goftoxeo** với các thuốc khác được chuyển hóa bởi XO (ví dụ, mercaptopurine và azathioprine) đã không được thực hiện. Sự ức chế XO do **Goftoxeo** có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến độc tính. **Goftoxeo** chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprine hoặc mercaptopurin.

Azathioprine và mercaptopurine trải qua quá trình chuyển hóa thông qua ba con đường chuyển hóa chính, một trong số đó được chuyển hóa trung gian bởi XO. Mặc dù các nghiên cứu tương tác thuốc **Goftoxeo** với azathioprine và mercaptopurine chưa được thực hiện, nhưng việc sử dụng đồng thời allopurinol [một chất ức chế xanthine oxidase] với azathioprine hoặc mercaptopurine đã được báo cáo là làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của các thuốc này. Do **Goftoxeo** là một chất ức chế xanthine oxidase, nên chúng có thể ức chế chuyển hóa qua trung gian XO của azathioprine và mercaptopurine dẫn đến tăng nồng độ azathioprine hoặc mercaptopurine trong huyết tương có thể dẫn đến độc tính nghiêm trọng.

Chất nền P450

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng febuxostat không ức chế các enzyme P450 CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 hoặc 3A4 và nó cũng không tạo ra CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 hoặc 3A4 ở nồng độ lâm sàng thích hợp. Như vậy, tương tác dược động học giữa **Goftoxeo** và các thuốc được chuyển hóa bởi các enzyme CYP này là không thể.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên Goftoxeo

Febuxostat được chuyển hóa bằng cách liên hợp và oxy hóa thông qua nhiều enzyme chuyển hóa. Sự đóng góp tương đối của mỗi enzyme isoform là không rõ ràng. Tương tác thuốc giữa **Goftoxeo** và một loại thuốc ức chế hoặc cảm ứng một loại isoform cụ thể nói chung là không được mong đợi.

Các nghiên cứu tương tác thuốc In Vivo

Theophylline

Không cần điều chỉnh liều theophylline khi dùng chung với **Goftoxeo**.

Colchicine

Không cần điều chỉnh liều cho cả **Goftoxeo** hoặc colchicine khi hai loại thuốc này được dùng chung.

Naproxen

Không cần điều chỉnh liều đối với **Goftoxeo** hoặc naproxen khi hai loại thuốc này được dùng chung.

Indomethacin

Không cần điều chỉnh liều cho cả **Goftoxeo** hoặc indomethacin khi hai loại thuốc này được dùng chung.

Hydrochlorothiazide

Không cần điều chỉnh liều cho Gofitoxe khi dùng chung với hydrochlorothiazide.

Warfarin

Không cần điều chỉnh liều cho warfarin khi dùng chung với Gofitoxe.

Desipramine

Việc sử dụng đồng thời các thuốc là chất nền CYP2D6 (như desipramine) với **Gofitoxe** thì không cần điều chỉnh liều.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

1. Tác dụng không mong muốn của thuốc thường gặp nhất

Bảng 1: Phản ứng không mong muốn xảy ra ở 1% số bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat và ít nhất trên 0,5% so với những bệnh nhân sử dụng giả được trong các nghiên cứu có kiểm soát

Phản ứng không mong muốn	Giả được	Febuxostat		Allopurinol*
	(N = 134)	= 40 mg hàng ngày (N = 757)	80 mg hàng ngày (N = 1279)	(N = 1277)
Chức năng gan bất thường	0,7%	6,6%	4,6%	4,2%
Buồn nôn	0,7%	1,1%	1,3%	0,8%
Đau khớp	0%	1,1%	0,7%	0,7%
Phát ban	0,7%	0,5%	1,6%	1,6%

*Trong số những bệnh nhân dùng allopurinol, 10 bệnh nhân dùng liều 100 mg, 145 dùng liều 200 mg và 1122 dùng liều 300 mg, dựa trên mức độ suy thận.

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến ngừng điều trị là chức năng gan bất thường ở 1,8% bệnh nhân dùng febuxostat 40 mg, 1,2% bệnh nhân dùng febuxostat 80 mg và 0,9% bệnh nhân được điều trị bằng allopurinol.

Ngoài các phản ứng bất lợi được trình bày trong Bảng 1, chóng mặt đã được báo cáo ở hơn 1% bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat mặc dù không cao hơn 0,5% so với giả được.

Trong nghiên cứu CARES, các bất thường về chức năng gan và tiêu chảy đã được báo cáo ở hơn 1% bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat, mặc dù không cao hơn 0,5% so với allopurinol.

2. Tác dụng không mong muốn của thuốc ít gặp hơn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi sau đây xảy ra ở dưới 1% bệnh nhân và ở nhiều hơn một đối tượng được điều trị với liều từ 40 mg đến 240 mg febuxostat. Danh sách này cũng bao gồm các phản ứng bất lợi (dưới 1% bệnh nhân) phân loại theo hệ thống cơ quan.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Thiếu máu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, tăng bạch cầu/giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, to lách, giảm tiểu cầu.

Rối loạn tim: Đau thắt ngực, rung tâm nhĩ / cuồng động tâm nhĩ, tiếng thổi tim, ECG bất thường,

tim đập nhanh, nhịp tim chậm xoang, nhịp tim nhanh.

Rối loạn tai và mê đạo: Điếc, ù tai, chóng mặt.

Rối loạn mắt: Tầm nhìn mờ.

Rối loạn tiêu hóa: Phình bụng, đau bụng, táo bón, khô miệng, khó tiêu, đầy hơi, đi tiêu thường xuyên, viêm dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, khó chịu đường tiêu hóa, đau nướu, thổ huyết, tăng acid clohydric dạ dày, đại tiện phân có máu, loét miệng, viêm tụy, loét dạ dày, nôn.

Rối loạn chung và và tại vị trí dùng: Suy nhược, đau/khó chịu ở ngực, phù, mệt mỏi, cảm thấy bất thường, rối loạn dáng đi, các triệu chứng giống như cúm, đau, khát nước.

Rối loạn gan mật: Bệnh sỏi mật / viêm túi mật, gan nhiễm mỡ, viêm gan, gan to.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Quá mẫn.

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Zona.

Biến chứng về thủ tục: Thâm tím.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn, giảm/tăng thêm ăn, mất nước, đái tháo đường, tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng triglyceride máu, hạ kali máu, giảm/tăng trọng lượng.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Viêm khớp, cứng khớp, sưng khớp, co thắt cơ/co giật cơ/căng cơ/yếu cơ, đau/cứng cơ xương, đau cơ.

Rối loạn hệ thống thần kinh: Thay đổi vị giác, rối loạn thăng bằng, tai biến mạch máu não, hội chứng Guillain-Barré, đau đầu, liệt nửa người, giảm cảm giác, giảm khứu giác, nhồi máu não, ngủ lịm, suy nhược tâm thần, đau nửa đầu, dị cảm, ngủ gà, cơn thiếu máu thoáng qua, run.

Rối loạn tâm thần: Kích động, lo lắng, trầm cảm, mất ngủ, bị kích thích, giảm ham muốn tình dục, hoang sợ, thay đổi tính cách.

Rối loạn thận và tiết niệu: Tiểu tiện máu, bệnh sỏi thận, tiểu rát, protein niệu, suy thận, tiểu không tự chủ.

Hệ thống sinh sản và ngực: Đau vú, rối loạn cương dương, chứng to vú ở đàn ông.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phế quản, ho, khó thở, chảy máu cam, khô mũi, tăng tiết xoang cạnh mũi, phù họng, xung huyết đường hô hấp, hắt hơi, viêm họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Rối loạn da và mô dưới da: Rụng tóc lông, phù mạch, viêm da, bầm máu, chàm, thay đổi màu tóc, phát triển tóc bất thường, tăng sắc tố da, đốm xuất huyết, mẫn cảm ánh sáng, ngứa, ban xuất huyết, đổi màu da/thay đổi sắc tố da, tổn thương da, mùi da bất thường, nổi mề đay.

Rối loạn mạch máu: Đỏ bừng, nóng bừng, tăng huyết áp, hạ huyết áp.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Goftoxeo đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân khỏe mạnh với liều lên tới 300 mg mỗi ngày trong 7 ngày mà không có bằng chứng về độc tính giới hạn liều. Không có quá liều **Goftoxeo** đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng. Bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và biện pháp hỗ trợ nếu có quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Ức chế quá trình sản xuất acid uric

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế tác dụng

Goftoxeo, một chất ức chế xanthine oxidase, đạt được hiệu quả điều trị bằng cách giảm acid uric trong huyết thanh. Goftoxeo không ức chế các enzyme khác tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa purine và pyrimidine ở nồng độ trị liệu.

Dược lực học

Ảnh hưởng lên nồng độ acid uric và xanthine

Ở những bệnh nhân khỏe mạnh, **Goftoxeo** làm giảm nồng độ acid uric trung bình trong huyết thanh và tăng nồng độ xanthine trung bình trong huyết thanh tùy theo liều dùng. Ngoài ra, có sự giảm trong tổng lượng bài tiết acid uric và tăng tổng lượng bài tiết xanthine trong nước tiểu hàng ngày. Nồng độ acid uric trung bình trong huyết thanh giảm trong 24 giờ là 40% và 55% tương ứng với liều dùng 40 mg và 80 mg mỗi ngày.

Ảnh hưởng lên tái phân cực tim

Tác dụng của Goftoxeo đối với quá trình tái cực tim được đánh giá bằng khoảng QT_c được đánh giá ở bệnh nhân khỏe mạnh bình thường và ở bệnh nhân mắc bệnh gút. Goftoxeo với liều lên tới 300 mg mỗi ngày (gấp 3,75 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày), ở trạng thái ổn định, không chứng minh được ảnh hưởng đến khoảng QT_c.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở những bệnh nhân khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và AUC của febuxostat tăng theo tỷ lệ liều theo liều đơn và liều đa 10 mg (0,25 lần liều khuyến cáo thấp nhất) đến 120 mg (gấp 1,5 lần liều khuyến cáo tối đa). Không có sự tích lũy khi dùng liều điều trị mỗi 24 giờ. Febuxostat có thời gian bán hủy cuối cùng trung bình ($t_{1/2}$) khoảng 5 đến 8 giờ. Thông số dược động học febuxostat cho bệnh nhân tăng acid uric máu và bệnh gút ước tính theo phân tích dược động học dân số tương tự như ước tính ở bệnh nhân khỏe mạnh.

Hấp thu

Sự hấp thu của febuxostat đánh dấu phóng xạ sau khi uống được ước tính ít nhất là 49% (dựa trên tổng lượng phóng xạ thu được trong nước tiểu). Nồng độ tối đa trong huyết tương của febuxostat xảy ra trong khoảng từ 1 đến 1,5 giờ sau khi uống. Sau khi uống liều 40 mg và 80 mg một lần mỗi ngày, C_{max} tương ứng là khoảng $1,6 \pm 0,6$ mcg/mL ($N = 30$) và $2,6 \pm 1,7$ mcg / mL ($N = 227$). Sinh khả dụng tuyệt đối của febuxostat chưa được nghiên cứu.

Sau khi uống liều đa 80 mg mỗi ngày một lần cùng với bữa ăn nhiều chất béo, đã giảm 49% C_{max} và giảm 18% AUC. Tuy nhiên, không có sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong việc giảm phần trăm nồng độ acid uric huyết thanh đã được quan sát (58% uống lúc no so với 51% uống lúc đói). Do đó, có thể uống **Goftoxeo** lúc no hoặc lúc đói.

Uống đồng thời một thuốc kháng acid có chứa magnesium hydroxide và aluminum hydroxide với một liều đơn 80 mg **Goftoxeo** đã được chứng minh là làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng một giờ) và làm giảm 31% C_{max} và giảm 15% AUC_∞. Vì AUC chứ không phải C_{max} liên quan đến tác dụng của thuốc, thay đổi được quan sát trong AUC không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, **Goftoxeo** có thể được sử dụng mà không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

Phân bố

Thể tích phân phối trạng thái ổn định trung bình rõ ràng (V_{ss}/F) của febuxostat là khoảng 50 L ($CV \sim 40\%$). 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 40 mg và 80 mg.

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa rộng rãi bằng cả cách liên hợp thông qua các enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) bao gồm UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 và UGT2B7 và cách oxy hóa qua cytochrom P450 (CYP). Sự đóng góp tương đối của mỗi đồng đẳng enzyme trong quá trình chuyển hóa của febuxostat là không rõ ràng. Quá trình oxy hóa của chuỗi nhánh isobutyl dẫn đến sự hình thành bốn chất chuyển hóa hydroxy có hoạt tính dược lý, tất cả đều xảy ra trong huyết tương của người ở mức độ thấp hơn nhiều so với febuxostat.

Trong nước tiểu và phân, chất chuyển hóa acyl glucuronide của febuxostat (~ 35% liều dùng) và chất chuyển hóa oxy hóa, 67M-1 (~10% liều dùng), 67M-2 (~11% liều dùng) và 67M-4, một chất chuyển hóa thứ cấp từ 67M-1 (~14% liều dùng), dường như là chất chuyển hóa chính của febuxostat *in vivo*.

Thải trừ

Febuxostat được thải trừ qua gan và thận. Sau khi uống liều febuxostat 80 mg được đánh dấu đồng vị phóng xạ ^{14}C , khoảng 49% liều dùng đã được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng febuxostat không thay đổi (3%), acyl glucuronide của thuốc (30%), chất chuyển hóa oxy hóa đã biết và liên hợp của chúng (13%) và các chất chuyển hóa chưa biết khác (3%). Ngoài việc bài tiết nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được thải trừ qua phân dưới dạng febuxostat không thay đổi (12%), acyl glucuronide của thuốc (1%), chất chuyển hóa oxy hóa đã biết và liên hợp của chúng (25%) và các chất chuyển hóa chưa biết khác (7%).

Thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của febuxostat là khoảng 5 đến 8 giờ.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

$C_{\max}$ và AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó sau khi uống liều đa **Goftoxeo** ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi (18 đến 40 tuổi). Ngoài ra, phần trăm giảm nồng độ acid uric huyết thanh là tương tự giữa bệnh nhân cao tuổi và người trẻ. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Trong một nghiên cứu dược động học giai đoạn I, sau liều đa **Goftoxeo** 80 mg ở bệnh nhân khỏe mạnh bị suy thận ở mức độ nhẹ (thanh thải creatinine 50 đến 80 mL/phút), trung bình (thanh thải creatinine 30 đến 49 mL/phút) hoặc nặng (thanh thải creatinine 10 đến 29 mL/ph hoặc thanh thải creatinine lớn hơn 80 mL/phút). AUC và thời gian bán thải của febuxostat tăng ở bệnh nhân suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nhưng giá trị tương tự nhau giữa ba nhóm suy thận. Giá trị AUC của febuxostat trung bình cao hơn tới 1,8 lần ở bệnh nhân suy thận so với những người có chức năng thận bình thường. Giá trị trung bình $C_{\max}$ và AUC cho ba chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lên gấp hai và bốn lần. Tuy nhiên, phần trăm giảm nồng độ acid uric huyết thanh ở bệnh nhân suy thận tương đương với những người có chức năng thận bình thường (58% ở nhóm chức năng thận bình thường và 55% ở nhóm chức năng thận nặng).

Dựa trên phân tích dược động học dân số, sau nhiều liều **Goftoxeo** 40 mg hoặc 80 mg, giá trị thanh thải trung bình (CL/F) của febuxostat ở bệnh nhân mắc bệnh gút và suy thận nhẹ ($n = 334$), trung bình ($n = 232$) hoặc nặng ($n = 34$) đã giảm lần lượt 14%, 34% và 48% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường ($n = 89$). Các giá trị AUC trung bình tương ứng của febuxostat ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân suy thận tăng 18%, 49% và 96% sau liều 40 mg, và 7%, 45% và 98% sau liều 80 mg, so với cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Goftoxeo chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Sau liều đa 80 mg **Goftoxeo** ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình, mức tăng trung bình từ 20% đến 30% cho cả C_{max} và AUC_{24} (tổng và không liên kết) trong các nhóm suy gan so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Ngoài ra, phần trăm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh có thể so sánh giữa các nhóm gan khác nhau (62% ở nhóm khỏe mạnh, 49% ở nhóm suy gan nhẹ và 48% ở nhóm suy gan trung bình). Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có nghiên cứu đã được tiến hành ở những bệnh nhân bị suy gan nặng; nên được thực hiện thận trọng ở những bệnh nhân này.

Nam và Nữ

Sau liều đa **Goftoxeo**, C_{max} và AUC_{24} của febuxostat lần lượt là 30% và 14% ở nữ cao hơn so với nam. Tuy nhiên, C_{max} và AUC điều chỉnh cân nặng là tương tự nhau giữa các giới tính. Ngoài ra, phần trăm giảm nồng độ acid uric huyết thanh là tương tự giữa các giới tính. Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Chủng tộc

Không có nghiên cứu được động học cụ thể được thực hiện để điều tra các tác động của chủng tộc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ACME FORMULATION PVT. LTD.

Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, (H.P.) 174101, Ấn Độ.

