



Rx PREVOGOUT-80
(Viên nén febuxostat 80 mg)

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại
gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Febuxostat 80 mg

Thành phần tá dược: Maize starch, microcrystallin cellulose , povidone K30, magnesium stearate, purified talc, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, colorezy white 17F580001, yellow oxide of iron.

2. DẠNG BÀO CHẾ

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

3. CHỈ ĐỊNH

Febuxostat là một chất ức chế xanthin oxidase (XO) được chỉ định để điều trị mạn tính tăng acid uric máu ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh gút không đáp ứng đầy đủ với liều allopurinol được chuẩn độ tối đa, những người không dung nạp với allopurinol hoặc những người không được khuyến cáo điều trị bằng allopurinol.

Febuxostat không được khuyến cáo để điều trị tăng acid uric máu không có triệu chứng.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều febuxostat được khuyến cáo là 40 mg hoặc 80 mg x 1 lần/ngày.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 40 mg x 1 lần/ngày. Đối với những bệnh nhân không đạt được acid uric huyết thanh (sUA) dưới 6 mg/dL sau hai tuần, khuyến cáo dùng liều 80 mg x 1 lần/ngày.

Febuxostat có thể được dùng mà không cần quan tâm đến thức ăn hoặc sử dụng thuốc kháng acid.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Không cần điều chỉnh liều khi dùng febuxostat ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Liều febuxostat được giới hạn ở mức 40 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận nặng.

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

Mức acid uric

Có thể thực hiện xét nghiệm cho mức acid uric huyết thanh mục tiêu dưới 6 mg/dL sớm nhất là hai tuần sau khi bắt đầu điều trị với febuxostat.

Các đợt bùng phát bệnh gút

Các đợt bùng phát bệnh gút có thể xảy ra sau khi bắt đầu dùng febuxostat do thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến việc huy động urat lắng đọng trong mô. Dự phòng bùng phát bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicin được khuyến cáo khi bắt đầu sử dụng febuxostat. Liệu pháp dự phòng có thể có lợi trong tối đa sáu tháng.

Nếu bùng phát bệnh gút trong khi điều trị bằng febuxostat, không cần ngưng sử dụng febuxostat. Đợt bùng phát bệnh gút nên được xử lý đồng thời một cách phù hợp với từng bệnh nhân.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Febuxostat được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprin hoặc mercaptopurin.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tim mạch

Trong một nghiên cứu về kết quả tim mạch (CV), bệnh nhân gút mắc bệnh tim mạch được điều trị bằng febuxostat có tỷ lệ tử vong do tim mạch cao hơn so với những người được điều trị bằng allopurinol. Nghiên cứu về các kết quả tim mạch ở bệnh nhân gút (CARES) là nghiên cứu không kém hơn, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với allopurinol được tiến hành để đánh giá nguy cơ các biến cố tim mạch nghiêm trọng (MACE) ở bệnh nhân gút được điều trị bằng febuxostat. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch nặng, bệnh mạch máu não hoặc đái tháo đường mắc bệnh mạch máu nhỏ và/hoặc mạch máu lớn. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian xuất hiện MACE lần đầu tiên, được xác định là tổng hợp các biến cố gồm tử vong do tim mạch, ngưng thở không tử vong, đột quy không tử vong hoặc đau thắt ngực không ổn định có tái thông mạch vành khẩn cấp.

Kết quả cho thấy febuxostat không kém allopurinol đối với tiêu chí chính của MACE [Tỷ lệ nguy cơ (hazard ratio): 1,03, khoảng tin cậy 95% (CI): 0,89, 1,21]. Tuy nhiên, có sự gia tăng đáng kể về tỷ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (134 [1,5 mỗi 100 bệnh nhân-năm]) so với những bệnh nhân được điều trị bằng allopurinol (100 [1,1 trên 100 bệnh nhân-năm]) [Tỷ lệ nguy cơ: 1,34, khoảng tin cậy 95%: 1.03, 1.73]. Đột tử do tim mạch là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong do tim mạch ở nhóm bệnh nhân dùng febuxostat (83 trên 3.098 người; chiếm 2,7%) so với nhóm bệnh nhân dùng allopurinol (56 trên 3.092 người, chiếm 1,8%). Các biến cố ngưng thở không tử vong, đột quy không tử vong và đau thắt ngực không ổn định với tái thông mạch vành khẩn cấp ở nhóm bệnh nhân dùng febuxostat tương tự nhóm dùng allopurinol.

Do tăng nguy cơ tử vong do tim mạch, febuxostat chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liều allopurinol được chuẩn độ tối đa, những người không dung nạp với allopurinol hoặc những người không được khuyến cáo điều trị bằng allopurinol

Cần nhắc nguy cơ và lợi ích của febuxostat khi quyết định kê đơn hoặc tiếp tục kê đơn febuxostat cho bệnh nhân. Cần nhắc sử dụng liệu pháp aspirin liều thấp dự phòng ở bệnh nhân

có tiền sử bệnh tim mạch. Bác sĩ và bệnh nhân nên thận trọng với sự tiến triển của các dấu hiệu và triệu chứng của các biến cố tim mạch bất lợi.

Bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng của các biến cố tim mạch nghiêm trọng và cách xử lý.

Đợt bùng phát bệnh gút

Sau khi bắt đầu sử dụng febuxostat, các đợt bùng phát bệnh gút thường gia tăng. Sự gia tăng này là do giảm nồng độ acid uric huyết thanh, dẫn đến việc huy động urat lắng đọng trong mô. Để ngăn ngừa các đợt bùng phát bệnh gút khi bắt đầu sử dụng febuxostat, nên điều trị dự phòng đồng thời với NSAID hoặc colchicin.

Tác dụng trên gan

Đã có báo cáo sau lưu hành về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở những bệnh nhân dùng febuxostat, mặc dù các báo cáo này không có đủ thông tin cần thiết để xác định nguyên nhân có thể xảy ra. Trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, đã quan sát thấy sự gia tăng transaminase lớn hơn ba lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) (AST: 2%, 2% và ALT: 3%, 2% tương ứng ở bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat và allopurinol). Không có mối quan hệ giữa liều lượng và tác dụng đối với sự gia tăng transaminase này được ghi nhận.

Lập bảng xét nghiệm gan (alanin aminotransferase huyết thanh [ALT], aspartat aminotransferase [AST], phosphatase kiềm, và bilirubin toàn phần) làm cơ sở trước khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat.

Đo các xét nghiệm gan kịp thời ở những bệnh nhân báo cáo có các triệu chứng có thể cho thấy tổn thương gan, bao gồm mệt mỏi, chán ăn, khó chịu vùng bụng trên bên phải, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da. Trong bối cảnh lâm sàng này, nếu bệnh nhân được phát hiện có xét nghiệm gan bất thường (ALT lớn hơn ba lần giới hạn trên của phạm vi tham chiếu), điều trị febuxostat nên tạm dừng để điều tra xác định nguyên nhân có thể xảy ra. Không nên bắt đầu lại febuxostat ở những bệnh nhân này mà không có lời giải thích khác về các bất thường xét nghiệm gan.

Những bệnh nhân có ALT huyết thanh lớn hơn ba lần phạm vi tham chiếu với bilirubin toàn phần trong huyết thanh lớn hơn hai lần phạm vi tham chiếu mà không có căn nguyên thay thế có nguy cơ bị tổn thương gan nặng do thuốc và không nên bắt đầu lại bằng febuxostat. Đối với những bệnh nhân có mức tăng ALT hoặc bilirubin huyết thanh thấp hơn và có một nguyên nhân khác có thể xảy ra, điều trị bằng febuxostat có thể được sử dụng một cách thận trọng.

Phản ứng nghiêm trọng trên da

Các báo cáo sau khi lưu hành thuốc ghi nhận các phản ứng quá mẫn và phản ứng trên da nghiêm trọng, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) ở các bệnh nhân dùng febuxostat. Ngưng sử dụng febuxostat nếu nghi ngờ xảy ra các phản ứng nghiêm trọng trên da. Nhiều người trong số những bệnh nhân này đã từng xảy ra các phản ứng trên da tương tự trước đó khi dùng allopurinol. Thận trọng khi sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.

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

Phụ nữ có thai

Dữ liệu hạn chế hiện có về việc sử dụng febuxostat ở phụ nữ có thai không đủ để thông báo về nguy cơ tiến triển các phản ứng có hại của thuốc. Không có tác dụng phụ nào được ghi nhận trong các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai khi sử dụng febuxostat đường uống cho chuột và thỏ mang thai trong quá trình hình thành cơ quan ở liều lượng gây phơi nhiễm cho mẹ lên đến 40 và 51 lần tương ứng, mức phơi nhiễm ở liều khuyến cáo tối đa cho con người (MRHD). Không có tác dụng phụ nào được quan sát thấy trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh với việc sử dụng febuxostat cho chuột mang thai từ quá trình hình thành cơ quan tới thời kỳ cho con bú ở mức phơi nhiễm xấp xỉ 11 lần MRHD.

Nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ cơ bản về dị tật bẩm sinh, mất thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai ở các thai kỳ được công nhận lâm sàng lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%.

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về sự hiện diện của febuxostat trong sữa mẹ, ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến sản xuất sữa. Febuxostat hiện diện trong sữa chuột. Sự phát triển và lợi ích sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ cần được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với febuxostat và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với đứa trẻ được bú sữa mẹ từ febuxostat hoặc từ tình trạng của người mẹ.

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

Buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm và mờ mắt đã được báo cáo khi sử dụng febuxostat.

Bệnh nhân nên thận trọng trước khi lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm cho đến khi chắc chắn rằng febuxostat không gây ảnh hưởng có hại đến việc thực hiện các hoạt động này.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ, TƯƠNG HỢP CỦA THUỐC

Cơ chất Xanthin Oxidase (XO)

Febuxostat là một chất ức chế XO. Dựa trên một nghiên cứu tương tác thuốc ở những người khỏe mạnh, febuxostat đã thay đổi sự chuyển hóa của theophyllin (một cơ chất của XO) ở người. Do đó, thận trọng khi sử dụng đồng thời febuxostat với theophyllin.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc của febuxostat với các thuốc khác được chuyển hóa bởi XO (ví dụ, mercaptopurin và azathioprin) chưa được tiến hành. Sự ức chế XO của febuxostat có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến độc tính. Febuxostat được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprin hoặc mercaptopurin.

Thuốc hóa trị độc tế bào

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

Nghiên cứu tương tác thuốc *In vivo*

Dựa trên các nghiên cứu về tương tác thuốc ở những người khỏe mạnh, febuxostat không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với colchicin, naproxen, indomethacin, hydrochlorothiazid, warfarin hoặc desipramin. Do đó, febuxostat có thể được sử dụng đồng thời với các thuốc này.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện đa dạng khác nhau, tỷ lệ phản ứng có hại quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Tổng số 2757 bệnh nhân bị tăng acid uric máu và bệnh gút đã được điều trị bằng febuxostat 40 mg hoặc 80 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 2 và 3. Đối với febuxostat 40 mg, 559 bệnh nhân đã được điều trị trong ≥ 6 tháng. Đối với febuxostat 80 mg, 1377 bệnh nhân được điều trị trong ≥ 6 tháng, 674 bệnh nhân được điều trị trong ≥ 1 năm và 515 bệnh nhân được điều trị trong ≥ 2 năm.

Các phản ứng có hại phổ biến nhất

Trong ba nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có kiểm soát (Nghiên cứu 1, 2 và 3), kéo dài từ 6 đến 12 tháng, các phản ứng có hại sau đây đã được bác sĩ điều trị báo cáo có liên quan đến thuốc nghiên cứu. Bảng 1 tóm tắt các phản ứng có hại được báo cáo với tỷ lệ ít nhất 1% ở các nhóm điều trị febuxostat và lớn hơn ít nhất 0,5% so với giả dược.

Bảng 1: Các phản ứng có hại xảy ra ở $\geq 1\%$ bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat và lớn hơn ít nhất 0,5% so với giả dược ở bệnh nhân dùng giả dược trong các nghiên cứu có kiểm soát.

Phản ứng có hại	Giả dược	Febuxostat		allopurinol*
	(N=134)	40 mg mỗi ngày (N=757)	80 mg mỗi ngày (N=1279)	(N=1277)
Bất thường chức năng gan	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 được dùng allopurinol, 10 người dùng liều 100 mg, 145 người dùng liều 200 mg và 1122 người dùng liều 300 mg, dựa trên mức độ suy thận.

Phản ứng có hại thường gặp nhất dẫn đến việc ngừng điều trị là bất thường chức năng gan ở 1,8% bệnh nhân điều trị bằng febuxostat 40 mg, 1,2% bệnh nhân điều trị bằng febuxostat 80 mg và 0,9% bệnh nhân điều trị bằng allopurinol.

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

Các phản ứng có hại ít phổ biến hơn

Trong các nghiên cứu lâm sàng về các phản ứng có hại sau đây xảy ra ở ít hơn 1% bệnh nhân và trên 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 có hại (ít hơn 1% bệnh nhân) liên quan đến các hệ cơ quan ở phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Rối loạn máu và hệ 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, lách to, giảm tiểu cầu.

Rối loạn tim: cơn đau thắt ngực, rung/cuồng nhĩ, tiếng thổi tim, ECG bất thường, đánh trống ngực, nhịp xoang chậm, nhịp tim nhanh.

Rối loạn Tai và tai trong: điếc, ù tai, chóng mặt.

Rối loạn mắt: mờ mắt.

Rối loạn tiêu hóa: chướng bụng, đau bụng, táo bón, khô miệng, khó tiêu, đầy hơi, đại tiện thường xuyên, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, khó chịu đường tiêu hóa, đau nước, nôn ra máu, tăng acid clohydric dạ dày, đại tiện phân có máu, loét miệng, viêm tụy, loét dạ dày tá tràng, nôn mửa.

Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: suy nhược, đau ngực/khó chịu, phù nề, mệt mỏi, cảm thấy bất thường, rối loạn dáng đi, các triệu chứng giống cúm, nổi u, đau, khát.

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

Rối loạn hệ thống miễn dịch: quá mẫn cảm.

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: herpes zoster.

Các biến chứng trong quá trình điều trị: thâm tím.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn, giảm/tăng cảm giác thèm ăn, mất nước, đái tháo đường, tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng triglycerid máu, hạ kali máu, cân nặng giảm/tăng.

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

Rối loạn hệ 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 khứ giác, nhồi máu ổ khuyết, ngủ lịm, suy giảm tâm thần, đau nửa đầu, dị cảm, buồn ngủ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, run.

Rối loạn tâm thần: kích động, lo lắng, trầm cảm, mất ngủ, cầu kinh, giảm ham muốn tình dục, hồi hộp, hoảng sợ, thay đổi tính cách.

Rối loạn thận và tiết niệu: đái ra máu, sỏi thận, đái rắt, protein niệu, suy thận, nhược thận, tiểu gấp, tiểu không tự chủ.

Thay đổi hệ sinh sản và vú: đau vú, rối loạn cương dương, chứng to vú 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 nề hầu họng, nghẽn đường hô hấp, hắt hơi, ngứa họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc, phù mạch, viêm da, mào đay da vẽ nổi, bầm máu, chàm, thay đổi màu tóc, mọc tóc bất thường, tăng tiết mồ hôi, bong tróc da, đốm xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, ban xuất huyết, đổi màu da/sắc tố da bị thay đổi, tổn thương da, da có mùi bất thường, nổi mào đay.

Rối loạn mạch máu: đờ bưng, bốc hỏa, tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Các thông số trong phòng thí nghiệm: thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần kéo dài, creatin tăng, bicarbonat giảm, natri tăng, điện não đồ bất thường, glucose tăng, cholesterol

tăng, triglycerid tăng, amylase tăng, kali tăng, TSH tăng, số lượng tiểu cầu giảm, hematocrit giảm, hemoglobin giảm, MCV tăng, hồng cầu giảm, creatinin tăng, urê máu tăng, tỷ lệ BUN/creatinin tăng, creatin phosphokinase (CPK) tăng, phosphatase kiềm tăng, LDH tăng, PSA tăng, lượng nước tiểu tăng/giảm, số lượng tế bào lympho giảm, số lượng bạch cầu trung tính giảm, bạch cầu tăng/giảm, xét nghiệm đông máu bất thường, lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) tăng, thời gian prothrombin kéo dài, trụ niệu, nước tiểu dương tính với bạch cầu và protein.

An toàn tim mạch

Các biến cố tim mạch và tử vong được xác định theo một trong các điểm cuối của thử nghiệm gộp kháng tiểu cầu (APTC) (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, và đột quỵ không tử vong) trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn và có kiểm soát ngẫu nhiên. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát Pha 3, tỷ lệ các biến cố APTC được xác định trên 100 năm bệnh nhân phơi nhiễm là: Giả dược 0 (95% KTC 0,00-6,16), febuxostat 40 mg 0 (95% KTC 0,00-1,08), febuxostat 80 mg 1,09 (95% KTC 0,44-2,24) và allopurinol 0,60 (95% KTC 0,16-1,53).

Trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn, tỷ lệ các biến cố APTC được xem xét là: febuxostat 80 mg 0,97 (95% KTC 0,57-1,56), và allopurinol 0,58 (95% KTC 0,02-3,24).

Nhìn chung, tỷ lệ biến cố APTC được quan sát thấy ở febuxostat cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng allopurinol. Mọi quan hệ nhân quả với febuxostat chưa được thiết lập. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của MI và đột quỵ.

Kinh nghiệm sau lưu hành

Các phản ứng có hại sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng febuxostat. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một nhóm bệnh nhân không rõ về quy mô, không phải lúc nào cũng có thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn gan mật: suy gan (một số trường hợp tử vong), vàng da, các trường hợp nghiêm trọng có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường, rối loạn gan.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: phản vệ, phản ứng mẫn cảm.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: tiêu cơ vân.

Rối loạn tâm thần: hành vi loạn thần bao gồm các ý nghĩ hung hăng.

Rối loạn thận và tiết niệu: viêm thận kẽ.

Rối loạn da và mô dưới da: phát ban toàn thân, hội chứng Steven-Johnson, phản ứng da quá mẫn cảm, hồng ban đa dạng, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Febuxostat đã được nghiên cứu ở những người khỏe mạnh với liều lên đến 300 mg mỗi ngày trong bảy ngày mà không có bằng chứng về các độc tính quá liều. Không có quá liều febuxostat được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng.

Bệnh nhân nên được xử trí bằng cách điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ nếu có quá liều.

12. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh gút, chất ức chế sản xuất acid uric.

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế tác dụng:

Febuxostat, một chất ức chế xanthin oxidase, đạt được hiệu quả điều trị bằng cách giảm acid uric huyết thanh.

Febuxostat được cho là không ức chế các enzym khác tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa purin và pyrimidin ở nồng độ điều trị.

Dược lực học

Ảnh hưởng đến nồng độ acid uric và xanthin

Ở những người khỏe mạnh, febuxostat làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh trung bình trong 24 giờ phụ thuộc liều và tăng nồng độ xanthin trung bình trong huyết thanh trong 24 giờ. Ngoài ra, có sự giảm tổng lượng đào thải acid uric qua đường tiểu hàng ngày và có sự gia tăng tổng bài tiết xanthin qua nước tiểu hàng ngày. Mức giảm nồng độ acid uric huyết thanh trung bình trong 24 giờ là từ 40% đến 55% ở mức phơi nhiễm 40 mg và 80 mg liều hàng ngày.

Ảnh hưởng đến tái phân cực tim

Hiệu quả của febuxostat trên tái phân cực tim được đánh giá bằng khoảng QTc đo ở những người khỏe mạnh bình thường và bệnh nhân bị bệnh gút. Febuxostat với liều lên đến 300 mg mỗi ngày, ở trạng thái ổn định, không chứng minh được ảnh hưởng đến khoảng QTc.

13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở những người khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và AUC của febuxostat tăng tỷ lệ với liều dùng sau khi dùng liều từ 10 - 120 mg đơn liều và đa liều. Không có tích lũy khi dùng liều điều trị sau mỗi 24 giờ. Febuxostat có thời gian bán hủy trung bình biểu kiến cuối ($t_{1/2}$) vào khoảng 5 đến 8 giờ. Các thông số dược động học của Febuxostat đối với bệnh nhân tăng acid uric máu và bệnh gút được ước tính bằng phân tích dược động học dân số tương tự như ước tính ở những người khỏe mạnh.

Hấp thu

Sự hấp thu của febuxostat được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ sau khi dùng liều uống được ước tính là ít nhất 49% (dựa trên tổng phóng xạ phục hồi trong nước tiểu). Nồng độ tối đa trong huyết tương của febuxostat xảy ra từ 1 đến 1,5 giờ sau khi dùng liều. Sau khi uống nhiều liều 40 mg và 80 mg x 1 lần/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 viên nén febuxostat chưa được nghiên cứu. Sau nhiều liều 80 mg một lần mỗi ngày với bữa ăn nhiều chất béo, C_{max} giảm 49% và AUC giảm 18% tương ứng. Tuy nhiên, không quan sát thấy có sự thay đổi đáng kể về mật lâm sàng trong phần trăm giảm nồng độ acid uric huyết thanh (58% khi ăn no so với 51% lúc đói). Do đó, febuxostat có thể được sử dụng mà không liên quan đến thức ăn.

Uống đồng thời thuốc kháng acid có chứa magie hydroxid và nhôm hydroxid với liều duy nhất 80 mg febuxostat đã được chứng minh là làm chậm sự hấp thu febuxostat (khoảng một giờ) và gây giảm 31% C_{max} và giảm 15% AUC $_{\infty}$. Vì AUC chứ không phải C_{max} có liên quan đến tác

dụng của thuốc, thay đổi quan sát được ở AUC không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, febuxostat có thể được dùng mà không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định (V_{ss}/F) của febuxostat là khoảng 50 L (CV ~ 40%). Liên kết với protein huyết tương của febuxostat là khoảng 99,2% (chủ yếu với 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 sự liên hợp thông qua enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) bao gồm UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 và UGT2B7 và quá trình oxy hóa thông qua enzym cytochrom P450 (CYP) bao gồm các enzym CYP1A2, 2C8 và 2C9 và enzym non-P450. Sự đóng góp tương quan của mỗi đồng phân enzym trong chuyển hóa febuxostat là không rõ ràng. Quá trình oxy hóa của chuỗi bên isobutyl dẫn đến sự hình thành của 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, các chất chuyển hóa acyl glucuronid của febuxostat (~ 35% liều dùng), và các chất chuyển hóa oxy hóa, 67M-1 (~ 10% liều), 67M-2 (~ 11% liều), và 67M-4, 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 theo cả hai con đường gan và thận. Sau khi uống 80 mg febuxostat đánh dấu ^{14}C , khoảng 49% liều dùng được phục hồi trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không thay đổi (3%), acyl glucuronid của thuốc (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và các chất liên hợp của chúng (13%), và các chất chuyển hóa chưa biết khác (3%). Ngoài bài tiết nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được phục hồi trong phân dưới dạng febuxostat không thay đổi (12%), acyl glucuronid của thuốc (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và các chất liên hợp của chúng (25%), và các chất chuyển hóa khác chưa biết (7%).

Thời gian bán hủy trung bình biểu kiến cuối cùng ($t_{1/2}$) của febuxostat là khoảng 5 đến 8 giờ.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Dược động học của febuxostat ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân cao tuổi

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

Suy thận

Trong một nghiên cứu dược động học giai đoạn I chuyên dụng, sau nhiều liều febuxostat 80 mg ở bệnh nhân khỏe mạnh bị suy thận nhẹ (Cl_{cr} 50 đến 80 mL/phút), trung bình (Cl_{cr} 30 đến 49 mL/phút) hoặc nặng (Cl_{cr} 10 đến 29 mL/phút), C_{max} của febuxostat không thay đổi so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (Cl_{cr} lớn hơn 80 mL/phút). AUC và thời gian bán hủy của febuxostat tăng lên ở bệnh nhân suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường,

nhưng các giá trị là tương tự giữa ba nhóm suy thận. Giá trị AUC trung bình của febuxostat ở bệnh nhân suy thận cao hơn tới 1,8 lần so với những người có chức năng thận bình thường. Giá trị C_{max} và AUC trung bình cho ba chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lên lần lượt 2 và 4 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 suy giảm nặng).

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

Febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang lọc máu.

Suy gan

Sau khi dùng nhiều liều febuxostat 80 mg ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (độ A theo thang điểm Child-Pugh) hoặc trung bình (độ B theo thang điểm Child-Pugh), mức tăng trung bình từ 20% đến 30% đã được quan sát thấy đối với cả C_{max} và AUC_{24} (toàn bộ và không liên kết) ở nhóm suy gan so với nhóm bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Ngoài ra, phần trăm giảm nồng độ acid uric huyết thanh là tương đương 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 nào được thực hiện trên bệnh nhân suy gan nặng (độ C theo thang điểm Child-Pugh); nên thận trọng ở những bệnh nhân đó.

Giới tính

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

Chủng tộc

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

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: Stallion Laboratories Pvt. Ltd.

Địa chỉ: Plot No. C1B-305, 2, 3, 4 & 5, G.I.D.C. Kerala (Bavla), Dist.:Ahmedabad, Gujarat State, India (Ấn Độ).