



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ULOFEB 80

“ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Febuxostat.....80 mg

Thành phần tá dược:

Hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, microcrystalline PH 101, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, hypromellose 15cps, polyethylene glycol 6000, titanium dioxide, talc, tartrazine lake.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình thuôn dài, hai mặt khum, thành và cạnh viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng acid uric máu mạn tính trong các tình trạng đã xảy ra sự lắng đọng urate (bao gồm tiền sử hoặc có hiện diện của các hạt tophi và/hoặc viêm khớp do gút).

Febuxostat được chỉ định ở người trưởng thành.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể uống cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo là 80 mg x 1 lần/ngày, không phụ thuộc vào thức ăn. Nếu nồng độ acid uric huyết thanh > 6 mg/dL (357 μ mol/L) sau 2 – 4 tuần, có thể xem xét dùng liều febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày.

Febuxostat tác dụng đủ nhanh để có thể xét nghiệm lại nồng độ acid uric huyết thanh sau 2 tuần. Mục tiêu điều trị là giảm và duy trì acid uric huyết thanh dưới 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Cần điều trị dự phòng đợt bùng phát bệnh gút trong ít nhất 6 tháng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).



Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy thận

Tính an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá đầy đủ ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút, xem phần *Đặc tính dược động học*).

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Bệnh nhân suy gan

Tính an toàn và hiệu quả của febuxostat chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh nhóm C).

Liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan nhẹ là 80 mg. Thông tin hiện có còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình.

Trẻ em

Hiện chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của febuxostat ở trẻ em dưới 18 tuổi.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tim mạch

Trong quá trình phát triển sản phẩm chứa febuxostat và trong một nghiên cứu sau đăng ký (CARES), khi sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh tim mạch nghiêm trọng từ trước (như nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc đau thắt ngực không ổn định) các biến cố tim mạch gây tử vong cao hơn so với allopurinol.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu đăng ký sau đó (FAST) - các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, sử dụng allopurinol liều tối ưu và 97,3% bệnh nhân đạt nồng độ urate huyết thanh mục tiêu dưới 0,357 mmol/L (< 6 mg/dL) cho thấy febuxostat không kém hơn allopurinol về tỷ lệ các biến cố tim mạch có và không gây tử vong.

Cần thận trọng và theo dõi thường xuyên khi điều trị cho những bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh tim mạch nặng. Cần đặc biệt thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có tiền sử các bệnh tim mạch nặng, có bằng chứng về lượng tinh thể urate và tophi cao hoặc đang bắt đầu điều trị giảm urate.

Bác sĩ cần điều chỉnh liều febuxostat thích hợp để giảm thiểu các đợt gút bùng phát khi bắt đầu điều trị và giảm thiểu tình trạng viêm bổ sung (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (Các cơn gút cấp tính)*).

Tham khảo phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc* và *Đặc tính dược lực học* để biết thêm chi tiết về tính an toàn trên tim mạch của febuxostat được mô tả đầy đủ các nghiên cứu CARES



Đang/quá mẫn với thuốc

Trong thời gian lưu hành 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 hiếm được ghi nhận. Trong hầu hết các trường hợp, những phản ứng này xảy ra trong tháng đầu điều trị với febuxostat. Một số bệnh nhân này được ghi nhận có suy thận và/hoặc quá mẫn với allopurinol trước đó. Trong một số trường hợp, các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) có liên quan đến sốt, huyết học, thận hoặc gan.

Bệnh nhân cần được biết các dấu hiệu, triệu chứng của phản ứng dị ứng/ quá mẫn và theo dõi chặt chẽ những triệu chứng này (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nên ngừng ngay điều trị với febuxostat nếu xảy ra phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, vì ngừng thuốc sớm sẽ có tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân đã tiến triển các phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, không nên sử dụng lại febuxostat tại bất cứ thời điểm nào.

Cơn gút cấp (đợt bùng phát bệnh gút)

Không nên bắt đầu điều trị với febuxostat cho đến khi đợt gút cấp đã giảm xuống hoàn toàn. Đợt gút cấp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị do sự thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến sự huy động urate từ các mô lắng đọng (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc* và *Đặc tính dược lực học*). Khi khởi đầu điều trị bằng febuxostat, nên điều trị dự phòng các đợt bùng phát gút cấp trong ít nhất 6 tháng bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicine (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Nếu đợt bùng phát bệnh gút xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat thì không nên ngưng thuốc. Cần xử trí đồng thời đợt bùng phát bệnh gút phù hợp với từng bệnh nhân. Việc điều trị liên tục bằng febuxostat làm giảm tần suất và cường độ các đợt bùng phát bệnh gút.

Lắng đọng xanthine

Trong một số ít trường hợp, ở những bệnh nhân có tốc độ hình thành urate tăng cao (ví dụ bệnh ác tính và điều trị bệnh ác tính, hội chứng Lesch - Nyhan) nồng độ tuyệt đối của xanthine trong nước tiểu có thể tăng đủ để tích tụ trong đường tiết niệu. Chưa có kinh nghiệm sử dụng febuxostat ở nhóm bệnh nhân này nên không khuyến cáo sử dụng.

Mercaptopurine/azathioprine

Không nên sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với mercaptopurine/azathioprine vì febuxostat ức chế xanthine oxidase có thể làm tăng nồng độ mercaptopurine/azathioprine trong huyết tương và có thể gây ra ngộ độc nghiêm trọng.

Trong trường hợp buộc phải kết hợp, nên giảm liều mercaptopurine/azathioprine xuống 20% hoặc ít hơn liều đã kê đơn trước đó để tránh các tác động về mặt huyết học có thể xảy ra (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều mercaptopurine/azathioprine sau đó, dựa trên việc đánh giá đáp ứng điều trị và sự xuất hiện của các tác động độc hại cuối cùng.



Người được ghép tạng

Vì chưa có sinh nghiệm về sử dụng febuxostat trên người nhận ghép tạng nên không khuyến cáo sử dụng thuốc ở nhóm bệnh nhân này (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Theophylline

Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và liều đơn theophylline 400 mg ở người khỏe mạnh cho thấy không có bất kỳ tương tác dược động học nào (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Febuxostat 80 mg có thể được sử dụng ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với theophylline mà không làm tăng nồng độ theophylline trong huyết tương. Không có dữ liệu có sẵn đối với febuxostat 120 mg.

Rối loạn chức năng gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng kết hợp pha 3, những bất thường nhẹ khi xét nghiệm chức năng gan ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%) đã được ghi nhận. Cần kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị với febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Rối loạn tuyến giáp

Trong các nghiên cứu nhãn mờ mở rộng dài hạn đã ghi nhận sự tăng các trị số TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/mL}$) ở những bệnh nhân điều trị lâu dài với febuxostat (5,5%). Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat trên những bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Cảnh báo tá dược

Do thuốc có lactose vì vậy thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có tăng galactose máu bẩm sinh hoặc kém hấp thu glucose và galactose, hoặc có hội chứng thiếu hụt enzyme lactase (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

Thuốc có chứa tá dược màu tartrazine lake, có thể gây các phản ứng dị ứng.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ có thai

Dữ liệu trên một số lượng có hạn các phụ nữ mang thai sử dụng febuxostat không cho thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của febuxostat với thai kỳ hoặc đối với sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến việc mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi hoặc quá trình sinh nở (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Chưa rõ các nguy cơ tiềm tàng đối với người. Không nên sử dụng febuxostat trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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



cho thấy sự bài tiết của hoạt chất này qua sữa mẹ và làm suy giảm sự phát triển của thú con bú mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Không nên sử dụng febuxostat trong thời kỳ cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản

Ở động vật, các nghiên cứu về khả năng sinh sản tính theo liều 48 mg/kg/ngày cho thấy không có tác dụng không mong muốn nào lên khả năng sinh sản (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Chưa rõ ảnh hưởng của febuxostat đến khả năng sinh sản ở người.

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

Buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm và nhìn mờ đã được báo cáo khi 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 có lý do chắc chắn rằng febuxostat không ảnh hưởng bất lợi đến khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Mercaptopurine/azathioprine

Do febuxostat có cơ chế tác dụng là ức chế enzyme xanthine oxidase (XO), do đó không sử dụng đồng thời với mercaptopurine/azathioprine. Sự ức chế xanthine oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương, dẫn đến nhiễm độc tủy.

Trong trường hợp cần dùng đồng thời với febuxostat, nên giảm liều mercaptopurine/azathioprine xuống 20% hoặc ít hơn liều đã kê đơn trước đó (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Sự phù hợp của việc điều chỉnh liều được đề xuất (dựa trên phân tích mô hình và mô phỏng từ dữ liệu tiền lâm sàng ở chuột) đã được xác nhận bằng kết quả của một nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc trên lâm sàng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, chỉ dùng azathioprine 100 mg và giảm liều azathioprine (25 mg) kết hợp với febuxostat (40 hoặc 120 mg).

Các nghiên cứu về tương tác thuốc của febuxostat với các hóa trị liệu gây độc tế bào khác chưa được tiến hành. Không có dữ liệu liên quan đến tính an toàn của febuxostat trong liệu pháp gây độc tế bào khác.

Rosiglitazone/ các cơ chất CYP2C8

Febuxostat là một chất ức chế yếu CYP2C8 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên những người khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời febuxostat 120 mg một lần mỗi ngày với một liều đơn rosiglitazone 4 mg không làm ảnh hưởng đến dược động học của rosiglitazone và chất chuyển hóa của nó là N-desmethyl rosiglitazone, điều này cho thấy febuxostat không phải là chất ức chế enzyme CYP2C8 *in vivo*. Do đó, việc sử dụng đồng thời febuxostat với rosiglitazone hoặc các cơ chất CYP2C8 khác có khả năng sẽ không cần phải điều chỉnh liều đối với các hợp chất này.

Theophylline



Một nghiên cứu về tương tác thuốc với febuxostat được thực hiện trên những người khỏe mạnh để đánh giá xem việc ức chế XO có thể gây ra sự gia tăng nồng độ theophylline trong tuần hoàn như đã được báo cáo với các thuốc ức chế XO khác hay không. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg một lần một ngày với liều đơn theophylline 400 mg không làm ảnh hưởng đến dược động học hoặc tính an toàn của theophylline. Do đó, không cần đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời febuxostat 80 mg với theophylline. Chưa có dữ liệu về febuxostat 120 mg.

Naproxen và các chất ức chế glucuronid hóa khác

Sự chuyển hóa febuxostat phụ thuộc vào enzyme 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 những người khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg x 2 lần/ngày có liên quan đến sự tăng phơi nhiễm febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và $t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng naproxen hoặc các NSAID/thuốc ức chế COX-2 khác không liên quan đến bất kỳ sự gia tăng đáng kể nào về mặt lâm sàng của các biến cố bất lợi.

Febuxostat có thể được dùng đồng thời với naproxen mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc naproxen.

Thuốc gây cảm ứng glucuronid hóa

Các thuốc gây cảm ứng mạnh enzyme UGT có thể làm tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Do đó, nên theo dõi nồng độ acid uric huyết thanh trong 1 – 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị với thuốc gây cảm ứng glucuronid hóa mạnh. Ngược lại, việc ngừng điều trị với thuốc cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ febuxostat trong huyết tương.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat có thể được dùng đồng thời với colchicine hoặc indomethacin mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc các hoạt chất kết hợp này.

Không cần điều chỉnh liều của febuxostat khi dùng chung với hydrochlorothiazide.

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

Despiramine/ các cơ chất CYP2D6

Febuxostat đã được chứng minh là chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên những người khỏe mạnh, liều febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày làm tăng trung bình 22% AUC của despiramine, một cơ chất của CYP2D6, điều này cho thấy tiềm năng ức chế yếu của febuxostat với enzyme CYP2D6 *in vivo*. Do đó, dự kiến sẽ không cần phải điều chỉnh liều của các cơ chất CYP2D6 khác khi các chất này sử dụng kết hợp với febuxostat.

Thuốc kháng acid

Dùng đồng thời với các 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 C_{max} 32%,



nhưng không ghi nhận sự thay đổi đáng kể của AUC. Do đó, có thể dùng febuxostat mà không cần quan tâm 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.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4072 đối tượng được điều trị ít nhất với liều từ 10 mg đến 300 mg), các nghiên cứu về an toàn sau khi được cấp phép (nghiên cứu FAST: 3001 đối tượng được điều trị ít nhất với liều từ 80 mg đến 120 mg) và kinh nghiệm hậu mãi là các đợt bùng phát bệnh gút, chức năng gan bất thường, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, khó thở, phát ban, ngứa, đau khớp, đau cơ, đau tứ chi, phù nề và mệt mỏi. Những tác dụng không mong muốn này chủ yếu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp với febuxostat, một trong số đó có liên quan đến các triệu chứng toàn thân và các trường hợp đột tử do tim hiếm gặp, đã xảy ra trong quá trình lưu hành thuốc.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Tần suất quy ước: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$) và hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), các tác dụng không mong muốn xảy ra trên bệnh nhân được điều trị với febuxostat được liệt kê dưới đây.

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu mở rộng dài hạn, pha 3 kết hợp, nghiên cứu về tính an toàn sau khi được cấp phép và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường của thuốc chứa febuxostat:

Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt*, thiếu máu#
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ*, quá mẫn với thuốc*
Rối loạn hệ nội tiết		Tăng nồng độ hormone kích thích tuyến giáp trong máu, suy giáp#	
Rối loạn trên mắt		Nhìn mờ	Tắc động mạch võng mạc#



Hệ cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000)
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Đợt bùng phát bệnh gút***	Đái tháo đường, lipid máu cao, giảm cảm giác thèm ăn, tăng cân	Giảm cân, tăng cảm giác thèm ăn, chán ăn
Rối loạn tâm thần		Giảm ham muốn tình dục, mất ngủ	Căng thẳng, tâm trạng chán nản#, rối loạn giấc ngủ#
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt	Dị cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, hôn mê# thay đổi vị giác, giảm cảm giác, giảm khứu giác	Mất vị giác#, cảm giác nóng rát#
Rối loạn tai và mê đạo		Ù tai	Chóng mặt#
Rối loạn tim		Rung nhĩ, đánh trống ngực, điện tâm đồ bất thường, rối loạn nhịp tim#	Đột tử do tim*
Rối loạn mạch máu		Tăng huyết áp, đỏ bừng, bốc hỏa	Suy tuần hoàn#
Rối loạn hệ hô hấp	Khó thở	Viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường hô hấp dưới#, ho, sổ mũi#	Viêm phổi#
Rối loạn tiêu hoá	Tiêu chảy**, buồn nôn	Đau bụng, đau bụng trên#, chướng bụng, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, nôn mửa, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đại tiện nhiều lần, đầy hơi, khó chịu ở đường tiêu hóa, loét miệng, sưng môi#, viêm tụy	Thủng đường tiêu hóa#, viêm miệng#
Rối loạn gan mật	Chức năng gan bất thường**	Sỏi mật	Viêm gan, vàng da*, tổn thương gan*, viêm túi mật#
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban (bao gồm nhiều loại phát ban khác nhau được báo cáo với tần suất thấp hơn, xem bên dưới), ngứa	Viêm da, mề đay, đổi màu da, tổn thương da, chấm xuất huyết, phát ban dát, phát ban dát sần, phát ban sần, tăng tiết mồ hôi, rụng tóc,	Hoại tử biểu bì nhiễm độc*, Hội chứng Stevens-Johnson*, phù mạch*, phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu



Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
		chàm [#] , ban đỏ, đổ mồ hôi ban đêm [#] , bệnh vẩy nến [#] , phát ban ngứa [#]	chứng toàn thân*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)*, phát ban bong tróc, phát ban dạng nang, phát ban mụn nước, phát ban mụn mủ, phát ban ban đỏ, phát ban dạng sởi
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp, đau cơ, đau tứ chi [#]	Viêm khớp, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch, sưng khớp [#] , đau lưng [#] , cứng cơ xương [#] , cứng khớp	Tiêu cơ vân*, hội chứng gân cơ chóp xoay [#] , viêm đa khớp dạng thấp [#]
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận, sỏi thận, tiểu ra máu, tiểu nhiều, protein niệu, tiểu gập, nhiễm trùng đường tiết niệu [#]	Viêm mô kẽ ống thận*
Rối loạn trên vú và hệ sinh sản		Rối loạn cương dương	
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Phù nề, mệt mỏi	Đau ngực, tức ngực, đau [#] , khó chịu [#]	Khát nước, cảm giác nóng bức [#]
Thông số trong xét nghiệm		Tăng amylase máu, giảm số lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm số lượng tế bào lympho, tăng creatinine máu, giảm hemoglobin, tăng urê máu, tăng triglyceride máu, tăng cholesterol máu, giảm hematocrit, tăng lactate dehydrogenase máu, tăng kali máu, chỉ số INR tăng [#]	Tăng đường huyết, kéo dài thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatine phosphokinase trong máu*
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật		Thâm tím [#]	

*: Tác dụng không mong muốn ghi nhận được sau khi đưa thuốc ra thị trường



** Tiêu chuẩn không nhiễm trùng xuất hiện trong 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 colchicine.

***: Xem phần *Đặc tính dược lực học* về tỷ lệ mắc đợt gút bùng phát bệnh gút trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng pha 3 riêng lẻ.

#: Tác dụng không mong muốn ghi nhận từ các nghiên cứu về tính an toàn sau khi được cấp phép.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp với febuxostat, bao gồm: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng/sốc phản vệ đã xảy ra trong quá trình lưu hành thuốc. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc được đặc trưng bởi tình trạng phát ban da tiến triển kèm theo mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Phản ứng quá mẫn với febuxostat có thể liên quan đến các triệu chứng sau: phản ứng trên da đặc trưng bởi phát ban dát sần thâm nhiễm, phát ban toàn thân hoặc bong tróc, nhưng cũng có tổn thương da, phù mắt, sốt, bất thường về huyết học như giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, và liên quan đến một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm cả viêm thận ống kẽ thận) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các đợt gút bùng phát thường được ghi nhận ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong những tháng đầu tiên. Sau đó tần suất của đợt gút bùng phát giảm dần theo thời gian. Cần điều trị dự phòng đợt gút bùng phát (xem phần *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh gút, 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 purine ở người và được tạo thành trong chuỗi chuyển hoá hypoxanthine → xanthine → acid uric. Cả hai bước trong quá trình chuyển hoá trên đều được xúc tác bởi enzyme xanthine oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất của 2-arylthiazole có tác dụng điều trị làm giảm acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc XO. Febuxostat là một chất ức chế chọn lọc XO không purine (NP-SIXO) mạnh, với giá trị K_i ức chế *in vitro* nhỏ hơn một nanomol. Febuxostat đã được chứng minh là có khả năng ức chế cả dạng XO oxy hóa và khử. Ở nồng độ điều trị, febuxostat không ức chế các enzyme khác tham gia vào quá trình chuyển hóa purine hoặc pyrimidine, cụ thể là guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase hoặc purine nucleoside phosphorylase.



Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả của febuxostat đã được chứng minh trong ba nghiên cứu then chốt pha 3 (hai nghiên cứu then chốt APEX và FACT và nghiên cứu CONFIRMS bổ sung được mô tả dưới đây) được tiến hành trên 4101 bệnh nhân bị tăng acid uric máu và bệnh gút. Trong mỗi nghiên cứu then chốt pha 3, febuxostat đã chứng minh khả năng vượt trội trong việc làm giảm và duy trì nồng độ acid uric huyết thanh so với allopurinol. Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả trong nghiên cứu APEX và FACT là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh trong 3 tháng gần nhất < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L). Trong nghiên cứu CONFIRMS pha 3 bổ sung, kết quả có được sau khi cấp giấy phép lưu hành cho febuxostat lần đầu tiên, tiêu chí chính đánh giá hiệu quả là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urate huyết thanh < 6,0 mg/dL ở lần thăm khám cuối cùng. Không có bệnh nhân ghép tạng nào được đưa vào các nghiên cứu này (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Nghiên cứu APEX: Nghiên cứu về hiệu quả của febuxostat có đối chứng với allopurinol và giả dược (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat - APEX) là một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, kéo dài 28 tuần. Một nghìn không trăm bảy mươi hai (1072) bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: giả dược (n=134), febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày (n=267), febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày (n=269), febuxostat 240 mg x 1 lần/ngày (n=134) hoặc allopurinol (300 mg x 1 lần/ngày [n=258] đối với bệnh nhân có creatinine huyết thanh ban đầu \leq 1,5 mg/dL hoặc 100 mg x 1 lần/ngày (n=10) đối với bệnh nhân có creatinine huyết thanh ban đầu > 1,5 mg/dL và \leq 2,0 mg/dL). Febuxostat 240 mg (gấp 2 lần liều khuyến nghị cao nhất) được sử dụng làm liều đánh giá tính an toàn.

Nghiên cứu APEX cho thấy sự vượt trội có ý nghĩa thống kê của cả hai nhóm điều trị bằng febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày và febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày so với các liều điều trị thông thường của allopurinol 300 mg (n=258) / 100 mg (n=10) trong việc giảm nồng độ acid uric huyết thanh dưới 6 mg/dL (357 μ mol/L) (xem Bảng 2 và Hình 1).

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

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

Bảng 2 tóm tắt kết quả theo tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả:

Bảng 2: Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L) trong ba lần thăm khám hàng tháng gần nhất

Nghiên cứu	Febuxostat	Febuxostat	Allopurinol
	80 mg x 1 lần/ngày	120 mg x 1 lần/ngày	300/ 100 mg x 1 lần/ngày
APEX (28 tuần)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)

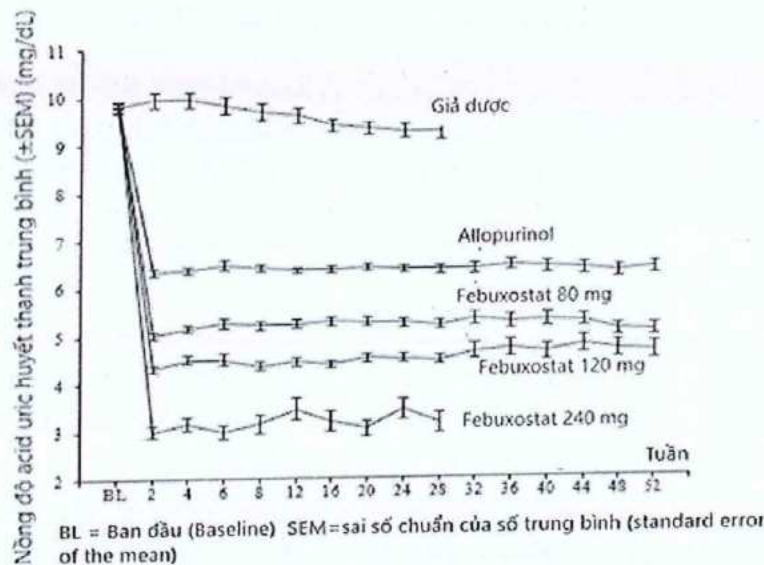


(52 tuần)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kết quả phối hợp	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ Kết quả từ các đối tượng dùng 100mg x 1 lần/ngày (n=10: bệnh nhân có nồng độ creatinine huyết thanh > 1,5 và ≤ 2,0 mg/dL) hoặc 300 mg x 1 lần/ngày (n=509) được gộp lại để phân tích.

* p < 0,001 so với allopurinol, # p < 0.001 so với febuxostat 80 mg

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



Lưu ý: 509 bệnh nhân được dùng allopurinol 300 mg x 1 lần/ngày; 10 bệnh nhân có creatinine huyết thanh > 1,5 và ≤ 2,0 mg/dL được dùng liều 100 mg x 1 lần/ngày. (10 bệnh nhân trên 268 bệnh nhân trong nghiên cứu APEX).

Liều febuxostat 240 mg được sử dụng để đánh giá tính an toàn của febuxostat với mức liều gấp đôi liều cao nhất được khuyến nghị.

Nghiên cứu CONFIRMS: Nghiên cứu CONFIRMS là một nghiên cứu kéo dài 26 tuần, ngẫu nhiên, có đối chứng, pha 3 nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của febuxostat 40 mg và 80 mg, so với allopurinol 300 mg hoặc 200 mg, ở những bệnh nhân mắc bệnh gút và tăng acid uric máu. Hai nghìn hai trăm sáu mươi chín (2269) bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: febuxostat 40 mg x 1 lần/ngày (n=757), febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày (n=756), hoặc allopurinol 300/200 mg x 1 lần/ngày (n=756). Ít nhất 65% bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình (với độ thanh thải creatinine 30 – 89 mL/phút). Việc dự phòng các đợt bùng phát bệnh gút là bắt buộc trong thời gian 26 tuần.



Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urate huyết thanh $< 6,0$ mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) ở lần khám cuối cùng lần lượt là 45% đối với febuxostat 40 mg, 67% đối với febuxostat 80 mg và 42% đối với allopurinol 300/200 mg.

Tiêu chí đánh giá chính đối với phân nhóm bệnh nhân suy thận

Nghiên cứu APEX đã đánh giá hiệu quả ở 40 bệnh nhân suy thận (tức là creatinine huyết thanh ban đầu $> 1,5$ mg/dL và $\leq 2,0$ mg/dL). Đối với những người suy thận được chọn ngẫu nhiên dùng allopurinol, liều được giới hạn ở mức 100 mg x 1 lần/ngày. Febuxostat đạt được tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả ở 44% (80 mg x 1 lần/ngày), 45% (120 mg x 1 lần/ngày) và 60% (240 mg x 1 lần/ngày) bệnh nhân so với 0% ở nhóm dùng allopurinol 100 mg x 1 lần/ngày và nhóm giả dược.

Không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng trong việc giảm phần trăm nồng độ acid uric huyết thanh trên những người khỏe mạnh bất kể chức năng thận của họ (58% ở nhóm chức năng thận bình thường và 55% với nhóm rối loạn chức năng thận nặng).

Một phân tích ở những bệnh nhân bị bệnh gút và suy thận đã được xác định theo thời gian trong nghiên cứu CONFIRMS và cho thấy rằng febuxostat có hiệu quả rõ rệt hơn trong việc hạ nồng độ urate huyết thanh xuống < 6 mg/dL so với allopurinol 300 mg/200 mg ở bệnh nhân bị bệnh gút kèm suy thận nhẹ đến trung bình (65% bệnh nhân được nghiên cứu).

Tiêu chí đánh giá chính đối với phân nhóm bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) ≥ 10 mg/dL

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

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

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

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

Nghiên cứu FACT: Trong thời gian điều trị dự phòng kéo dài 8 tuần, tỷ lệ các đối tượng trong nhóm điều trị bằng febuxostat 120 mg (36%) cần điều trị đợt bùng phát bệnh gút cao hơn so với nhóm dùng febuxostat 80 mg (22%) và allopurinol 300 mg (21%). Sau thời gian điều trị dự phòng 8 tuần, tỷ lệ mắc các đợt bùng phát tăng lên và giảm dần theo thời gian (64% và 70% đối tượng



được điều trị các đợt bùng phát bệnh gút từ tuần 8 – 52). Có ghi nhận các đợt bùng phát bệnh gút trong 4 tuần cuối của nghiên cứu (tuần 49 – 52) ở 6 – 8% đối tượng (febuxostat 80 mg, 120 mg) và 11% đối tượng (allopurinol 300 mg).

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

Trong nghiên cứu CONFIRMS, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân cần điều trị các đợt bùng phát bệnh gút (ngày thứ 1 đến tháng thứ 6) lần lượt là 31% với nhóm febuxostat 80 mg và 25% ở nhóm allopurinol. Không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân cần điều trị các đợt bùng phát bệnh gút giữa nhóm dùng febuxostat 80 mg và 40 mg.

Các nghiên cứu nhãn mở mở rộng dài hạn

Nghiên cứu EXCEL (C02-021): Nghiên cứu Excel là một nghiên cứu mở rộng về độ an toàn, pha 3, nhãn mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng với allopurinol, kéo dài 3 năm ở những bệnh nhân đã hoàn thành các nghiên cứu then chốt pha 3 (APEX hoặc FACT). Tổng cộng có 1086 bệnh nhân được ghi danh: febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày (n=649), febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày (n=292) và allopurinol 300/100 mg x 1 lần/ngày (n=145). Khoảng 69% bệnh nhân không cần thay đổi điều trị để đạt được điều trị ổn định cuối cùng. Những bệnh nhân có 3 trị số nồng độ acid uric huyết thanh liên tiếp > 6,0 mg/dL sẽ được rút khỏi nghiên cứu.

Nồng độ urate trong huyết thanh được duy trì theo thời gian (có nghĩa là 91% và 93% bệnh nhân điều trị ban đầu bằng febuxostat 80 mg và 120 mg tương ứng, có nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/dL vào tháng thứ 36).

Dữ liệu ba năm cho thấy có sự giảm về tỷ lệ mắc các đợt bùng phát bệnh gút với dưới 4% bệnh nhân cần điều trị đợt bùng phát (tức là hơn 96% bệnh nhân không cần điều trị đợt bùng phát) vào tháng 16 – 24 và vào tháng 30 – 36.

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

Nghiên cứu FOCUS (TMX-01-005) là một nghiên cứu mở rộng về độ an toàn, pha 2, nhãn mở, đa trung tâm, kéo dài 5 năm ở những bệnh nhân đã hoàn thành việc dùng febuxostat 4 tuần với liều mù đôi trong nghiên cứu TMX-00-004. 116 bệnh nhân đã ghi danh được cho dùng febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày ở thời điểm ban đầu. 62% bệnh nhân không cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/dL và 38% bệnh nhân cần điều chỉnh liều để đạt được liều ổn định cuối cùng.

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urate huyết thanh < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) ở lần khám cuối cùng lớn hơn 80% (81 – 100%) với mỗi liều febuxostat.

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, đã ghi nhận những bất thường nhỏ về xét nghiệm chức năng gan ở bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%). Các tỷ lệ này tương tự với tỷ lệ được báo cáo trên allopurinol (4,2%) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Giá trị TSH



tăng (5,5%) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị lâu dài với febuxostat (5,5%) và bệnh nhân dùng allopurinol (5,8%) trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Kết quả lâm sàng: các biến cố trên tim mạch

Đã ghi nhận một tỷ lệ lớn hơn về mặt số lượng các biến cố tim mạch theo APTC được báo cáo bởi những điều tra viên (các tiêu chí được xác định bởi nhóm cộng tác 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) trong tổng số nhóm sử dụng 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 ghi nhận được trong nghiên cứu CONFIRMS (xem phần *Đặc tính dược lực học* để biết thêm các 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 các điều tra viên (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 các điều tra viên 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 thiết lập. Các yếu tố nguy cơ được xác định ở những bệnh nhân này là tiền sử bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết.

Nghiên cứu hậu mãi dài hạn

Nghiên cứu CARES là một thử nghiệm so sánh không kém hơn, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, so sánh kết quả trên tim mạch của febuxostat so với allopurinol ở bệnh nhân mắc bệnh gút và có tiền sử bệnh tim mạch nặng bao gồm nhồi máu cơ tim, nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định, thủ thuật tái thông mạch vành hoặc não, đột quỵ, nhập viện do cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, bệnh mạch máu ngoại biên hoặc đái tháo đường có bằng chứng về bệnh mạch máu nhỏ hoặc mạch máu lớn. Để đạt được nồng độ acid uric huyết thanh dưới 6 mg/dL, liều febuxostat được điều chỉnh từ 40 mg lên đến 80 mg (bất kể chức năng thận) và liều allopurinol được điều chỉnh theo mức tăng 100 mg từ 300 đến 600 mg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, suy thận nhẹ và từ 200 đến 400 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình.

Tiêu chí chính trong nghiên cứu CARES là thời điểm đầu tiên xảy ra các biến cố tim mạch bất lợi nghiêm trọng chính (MACE), sự kết hợp của nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong, tử vong do tim mạch và đau thắt ngực không ổn định kèm theo tái thông mạch vành khẩn cấp.

Các tiêu chí (chính và phụ) được phân tích theo dự định điều trị - intention-to-treat (ITT) bao gồm tất cả các đối tượng được chọn ngẫu nhiên và dùng ít nhất một liều trong nghiên cứu thuốc mù đôi.

Nhìn chung, có 56,6% bệnh nhân ngừng thử nghiệm điều trị sớm và 45% bệnh nhân không hoàn thành tất cả các lần thăm khám thử nghiệm.

Tổng cộng, có 6190 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình là 32 tháng và thời gian phơi nhiễm trung bình là 728 ngày đối với bệnh nhân ở nhóm dùng febuxostat (n 3098) và 719 ngày ở nhóm dùng allopurinol (n 3092).



Tiêu chí đánh giá chính MACE xảy ra với tỷ lệ tương tự ở nhóm điều trị bằng febuxostat và allopurinol (lần lượt là 10,8% so với 10,4% bệnh nhân; tỷ lệ nguy cơ [HR] 1,03; khoảng tin cậy 95% lặp lại hai bên [CI] 0,89 – 1,21).

Trong phân tích các yếu tố riêng lẻ của MACE, tỷ lệ tử vong do tim mạch ở febuxostat cao hơn so với allopurinol (4,3% so với 3,2% bệnh nhân; HR 1,34; CI 95% 1,03 – 1,73). Tỷ lệ của các biến cố MACE khác thì tương tự nhau ở nhóm febuxostat và allopurinol, tức là nhồi máu cơ tim không gây tử vong (3,6% so với 3,8% bệnh nhân; HR 0,93; CI 95% 0,72 – 1,21), đột quỵ không gây tử vong (2,3% so với 2,3% bệnh nhân; HR 1,01; CI 95% 0,73 – 1,41) và tái thông mạch máu khẩn cấp do đau thắt ngực không ổn định (1,6% so với 1,8% bệnh nhân; HR 0,86; CI 95% 0,59 – 1,26). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cũng cao hơn ở nhóm febuxostat so với allopurinol (7,8% so với 6,4% bệnh nhân; HR 1,22; 95% CI 1,01 – 1,47), chủ yếu là vì tỷ lệ tử vong do tim mạch cao hơn ở nhóm này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tỷ lệ nhập viện do suy tim, nhập viện vì rối loạn nhịp tim không liên quan đến thiếu máu cục bộ, biến cố huyết khối tĩnh mạch và nhập viện do cơn thiếu máu não thoáng qua là tương tự nhau giữa febuxostat và allopurinol.

Nghiên cứu FAST là một nghiên cứu PROBE (prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint – tiền cứu, ngẫu nhiên, nhãn mở, kết cục được làm mù) so sánh đặc tính an toàn tim mạch của febuxostat với allopurinol ở bệnh nhân tăng acid uric máu mạn tính (trong trường hợp đã xảy ra sự lắng đọng urate) và các yếu tố nguy cơ tim mạch (tức là bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên và có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch khác). Những bệnh nhân đủ điều kiện được điều trị bằng allopurinol trước khi phân ngẫu nhiên và cần điều chỉnh liều khi cần thiết, theo đánh giá lâm sàng, khuyến nghị của EULAR và liều lượng đã được phê duyệt. Vào cuối pha đầu vào của allopurinol, bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh < 0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) hoặc dùng liều dung nạp tối đa hoặc liều allopurinol tối đa được cấp phép đã được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để điều trị bằng febuxostat hoặc allopurinol. Tiêu chí chính của nghiên cứu FAST là thời điểm xảy ra lần đầu tiên của bất kỳ biến cố nào có trong các tiêu chí được xác định bởi nhóm cộng tác thử nghiệm chống tiểu cầu (APTC), bao gồm: i) nhập viện vì nhồi máu cơ tim không gây tử vong/hội chứng mạch vành cấp dương tính với dấu ấn sinh học (ACS); ii) đột quỵ không gây tử vong; iii) tử vong do biến cố tim mạch. Phân tích chính được dựa trên phương pháp tiếp cận điều trị (OT).

Tổng thể có 6128 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, 3063 dùng febuxostat và 3065 dùng allopurinol.

Trong phân tích OT cơ bản, febuxostat không thua kém allopurinol về tỷ lệ mắc các tiêu chí chính, xảy ra trên 172 bệnh nhân (1,72/100 bệnh nhân-năm) dùng febuxostat so với 241 bệnh nhân (2,05/100 bệnh nhân-năm) dùng allopurinol, với HR hiệu chỉnh 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Trong phân tích OT ban đầu, febuxostat không thua kém allopurinol về tỷ lệ mắc các tiêu chí chính, xảy ra ở 172 bệnh nhân (1,72/100 bệnh nhân-năm) dùng febuxostat so với 241 bệnh nhân (2,05/100 bệnh nhân-năm) dùng allopurinol, với HR hiệu chỉnh 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$.

Điều trị bằng febuxostat không liên quan đến sự tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc tử vong do mọi nguyên nhân nói chung hoặc trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc hội chứng mạch vành cấp. Nhìn chung, nhóm dùng febuxostat có ít ca tử vong hơn (62



ca tử vong do tim mạch và 108 ca tử vong do mọi nguyên nhân) so với nhóm dùng allopurinol (82 ca tử vong do tim mạch và 174 ca tử vong do mọi nguyên nhân).

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

13. 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 nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) của febuxostat tăng tỷ lệ thuận với liều dùng sau khi dùng liều đơn và nhiều liều từ 10 mg đến 120 mg. Đối với các liều từ 120 mg đến 300 mg, AUC của febuxostat tăng nhiều hơn tỷ lệ theo 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 ($t_{1/2}$) pha cuối trung bình biểu kiến nằm trong khoảng từ 5 đến 8 giờ.

Các phân tích dược động học/dược lực học quần thể được tiến hành trên 211 bệnh nhân bị tăng acid uric máu và bệnh gút, được điều trị bằng febuxostat 40 – 240 mg x 1 lần/ngày. Nhìn chung, các thông số dược động học của febuxostat được ước tính từ các phân tích này nhất quán với những thông số thu được trên các đối tượng khỏe mạnh, điều này cho thấy các đối tượng khỏe mạnh là đại diện cho việc đánh giá dược động học/dược lực học ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh gút.

Hấp thu

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

Sau khi uống nhiều liều 80 mg một lần mỗi ngày hoặc một liều đơn 120 mg với bữa ăn nhiều chất béo, C_{max} giảm lần lượt là 49% và 38% và AUC giảm 18% và 16%. Tuy nhiên, không ghi nhận sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về mức giảm phần trăm đối với nồng độ acid uric huyết thanh (80 mg đa liều). Vì vậy, febuxostat có thể được dùng mà không cần quan tâm đến thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (V_{ss}/F) của febuxostat trong khoảng 29 đến 75 lít sau khi dùng các liều uống 10 – 300 mg. Sự gắn kết của febuxostat với protein huyết tương là khoảng 99,2% (chủ yếu với albumin) và không thay đổi trong khoảng nồng độ đạt được với liều 80 và 120 mg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của các chất chuyển hóa có hoạt tính dao động từ khoảng 82% đến 91%.

Chuyển hoá

Febuxostat được chuyển hóa mạnh do sự liên hợp thông qua hệ enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) và quá trình oxy hóa thông qua hệ cytochrome P450 (CYP). Bốn chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính dược lý đã được xác định, trong đó có ba chất xuất hiện trong huyết tương người. Các nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người cho thấy các 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 được thải trừ qua cả hai con đường gan và thận. Sau khi uống một liều febuxostat 80 mg có đánh dấu ^{14}C , khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không đổi (3%), acyl glucuronide của hoạt chất (30%), những chất chuyển hóa oxy hóa đã biết và các liên hợp của nó (13%) và các chất chuyển hóa chưa biết khác (3%). Ngoài thải trừ qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng febuxostat không đổi (12%), acyl glucuronide của hoạt chất (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết và các liên hợp của nó (25%) và các chất chuyển hóa chưa biết khác (7%).

Đặc tính dược động học trên một số nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

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

Suy gan

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

Tuổi

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

Giới tính

Sau khi uống nhiều liều febuxostat, C_{\max} và AUC ở nữ cao hơn tương ứng là 24% và 12% so với nam. Tuy nhiên, C_{\max} và AUC hiệu chỉnh theo cân nặng là tương tự nhau giữa hai giới. Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Những ảnh hưởng trong các nghiên cứu phi lâm sàng thường được ghi nhận ở nồng độ phơi nhiễm vượt mức phơi nhiễm tối đa của người.

Mô hình dược động học và mô phỏng dữ liệu ở chuột cống gợi ý rằng nên có sự giảm liều lâm sàng của mercaptopurine/azathioprine xuống 20% hoặc ít hơn liều đã kê đơn trước đó khi dùng đồng thời với febuxostat, để tránh các tác động về huyết học có thể xảy ra (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Ở chuột cống đực, sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê các khối u bàng quang tiết niệu (u nhú tế bào chuyển tiếp và ung thư biểu mô) được tìm thấy chỉ có liên quan đến sỏi xanthine ở nhóm

dùng liều cao, nồng độ phơi nhiễm khoảng 11 lần ở người. Không có sự gia tăng đáng kể nào liên quan đến các loại khối u khác ở chuột đực hoặc chuột cái. Những phát hiện này được cho là hệ quả của quá trình chuyển hóa purine và thành phần nước tiểu đặc trưng của loài và không liên quan đến việc sử dụng trên lâm sàng.

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

Febuxostat ở liều uống 48 mg/kg/ngày không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản của chuột cống đực và cái.

Không có bằng chứng về sự suy giảm khả năng sinh sản, tác động gây quái thai hoặc gây hại cho thai nhi liên quan đến việc sử dụng febuxostat. Đã ghi nhận được độc tính liều cao trên chuột mẹ đi kèm với việc giảm chỉ số cai sữa và giảm sự phát triển của chuột con ở nồng độ phơi nhiễm gấp khoảng 4,3 lần so với người. Các nghiên cứu về quái thai, được thực hiện ở chuột mang thai và thỏ mang thai với liều cao hơn liều phơi nhiễm ở người tương ứng là khoảng 4,3 lần và 13 lần, không cho thấy bất kỳ tác động gây quái thai nào.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vi (Alu/PVC) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng

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

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

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



CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA

112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam

ĐT: 1800 8150

Fax: 028 38368437



Ngày 20 tháng 05 năm 2024
ĐS. Dương Đình Sơn