

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ULOXORIC

Viên nén bao phim Febuxostat 40 mg, 80 mg, 120 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 40 mg): Febuxostat.....40 mg

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 80 mg): Febuxostat.....80 mg

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 120 mg): Febuxostat.....120 mg

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat 200, povidon K30, natri croscarmellose, silic keo khan K200, magnesi stearat, opadry Yellow II (polyvinyl alcohol, macrogol, talc, titan dioxit, oxid sắt vàng).

DẠNG BẢO CHẾ

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 40 mg): Viên màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, 2 mặt khum, một mặt có vạch chia liều, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 80 mg): Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, có rãnh phân liều ở giữa, cạnh và thành viên lành lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 120 mg): Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, một mặt có chữ "HERA", mặt còn lại có vạch chia liều, cạnh và thành viên lành lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng acid uric máu mạn tính khi đã xảy ra tình trạng lắng đọng urat (kể cả tiến sử hay khi có mật hạt tophi hoặc viêm khớp gút).

Uloxoric 120 mg được chỉ định phòng ngừa và điều trị tăng acid uric huyết ở bệnh nhân trưởng thành đang trải qua hóa trị liệu do bệnh máu ác tính có nguy cơ trung bình đến cao hội chứng ly giải khối u (TLS).

Uloxoric được chỉ định ở người lớn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng:

Bệnh gút: liều khuyến cáo của febuxostat là 80 mg/lần/ngày không phụ thuộc vào bữa ăn. Nếu acid uric máu > 6 mg/dL (357 µmol/L) sau 2-4 tuần, khuyến cáo dùng febuxostat với liều 120 mg/lần/ngày.

Febuxostat tác dụng nhanh cho phép kiểm tra lại nồng độ acid uric trong máu sau 2 tuần. Mục tiêu điều trị để giảm và duy trì nồng độ acid uric máu dưới 6 mg/dL (357 µmol/L).

Khuyến cáo phòng ngừa bùng phát bệnh gút ít nhất 6 tháng.

Hội chứng ly giải khối u: liều khuyến cáo của febuxostat là 120 mg/lần/ngày không phụ thuộc vào bữa ăn. Febuxostat nên được điều trị trước 2 ngày trước khi bắt đầu điều trị gây độc tế bào và tiếp tục điều trị ít nhất 7 ngày, tuy nhiên điều trị có thể kéo dài đến 9 ngày theo thời gian hóa trị liệu dựa theo đánh giá lâm sàng.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều lượng ở người già.

Bệnh nhân suy thận

Hiệu quả và an toàn chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

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

Bệnh nhân suy gan

Hiệu quả và an toàn của febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh Class C).

Bệnh gút: liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ là 80 mg. Thông tin hạn chế đối với bệnh nhân suy gan trung bình.

Hội chứng ly giải khối u: trong giai đoạn III của thử nghiệm loại trừ đối tượng suy gan nặng. Không yêu cầu điều chỉnh liều lượng so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của Febuxostat ở trẻ em trong độ tuổi dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Bệnh nhân có thể sử dụng thuốc cùng với thức ăn hoặc không.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với febuxostat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tim mạch

Điều trị tăng acid uric máu mạn tính

Không điều trị bằng febuxostat ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tim xung huyết.

Phòng và điều trị tăng acid uric máu ở bệnh nhân có nguy cơ TLS (hội chứng ly giải khối u).

Bệnh nhân đang được hóa trị liệu các bệnh huyết học ác tính có nguy cơ trung bình đến cao mắc hội chứng ly giải khối u được điều trị với Uloxoric cần theo dõi tim mạch trên lâm sàng phù hợp.

Di ứng/quá mẫn với thuốc

Rất ít báo cáo về phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng đe dọa tính mạng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, đã được thu thập trong thời gian lưu hành. Trong hầu hết các trường hợp, các phản ứng xảy ra ở tháng đầu tiên điều trị với febuxostat. Một số, nhưng không phải tất cả các bệnh nhân đã báo cáo bị suy thận và/hoặc quá mẫn cảm trước đó với allopurinol. Một vài phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân kết hợp với sốt, bất thường về huyết học, tổn thương thận hoặc gan trong một số trường hợp.

Bệnh nhân phải được chỉ dẫn về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/quá mẫn. Điều trị bằng febuxostat cần dừng ngay lại nếu các phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, việc dừng thuốc sớm sẽ có tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân đã phát triển các phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, ngưng dùng febuxostat ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Cơn gút cấp (bệnh gút bùng phát)

Điều trị bằng febuxostat không nên bắt đầu cho đến khi cơn gút cấp đã hoàn toàn giảm xuống. Cơn gút cấp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị do thay đổi nồng độ acid uric trong máu dẫn đến việc huy động urat từ các mô lắng đọng. Nên điều trị phòng cơn gút cấp bằng febuxostat trong ít nhất 6 tháng với thuốc chống viêm không steroid NSAID hay colchicin được khuyến cáo.

Nếu bệnh gút cấp xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat, bệnh nhân không nên ngưng thuốc. Kiểm soát cơn gút cấp phù hợp với từng bệnh nhân. Tiếp tục điều trị với febuxostat để giảm tần số và cường độ của bệnh gút cấp tính.

Lắng đọng xanthin

Đối với những bệnh nhân có tỷ lệ hình thành tinh thể urat cao (ví dụ như bệnh ác tính, hội chứng Lesch-Nyhan) nồng độ xanthin trong nước tiểu trong rất ít trường hợp có thể tăng đủ để cho phép tích tụ trong đường tiết niệu. Không khuyến dùng khi chưa có kinh nghiệm với việc sử dụng febuxostat trong trường hợp này.

Mercaptopurin/azathioprin

Sử dụng febuxostat không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời điều trị bằng mercaptopurin/azathioprin. Trường hợp buộc phải kết hợp, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Mức giảm liều mercaptopurin hoặc azathioprin được khuyến cáo để tránh hiệu ứng huyết học có thể xảy ra.

Người được ghép tạng

Hầu như không có thông tin ở bệnh nhân ghép tạng, việc sử dụng febuxostat cho những bệnh nhân này không được khuyến cáo.

Theophyllin

Uống kết hợp liều duy nhất febuxostat 80 mg và theophyllin 400 mg ở người khỏe mạnh cho thấy không có bất kỳ tương tác dược động học nào. Febuxostat 80 mg có thể được sử dụng ở những bệnh nhân đang đồng thời điều trị bằng theophyllin mà không làm tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương. Không có dữ liệu cho febuxostat 120 mg.

Rối loạn gan

Trong quá trình kết hợp 3 giai đoạn nghiên cứu lâm sàng, có sự bất thường nhẹ trong chức năng gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%). Đề nghị kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị với febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng.

Rối loạn tuyến giáp

Tăng giá trị TSH (>5,5 μ U/mL) được quan sát ở những bệnh nhân điều trị lâu dài với febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu nhân mô rộng dài hạn. Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat với những bệnh nhân có sự thay đổi về chức năng tuyến giáp.

Lactose

Viên nén febuxostat có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, chứng thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Không dùng thuốc này cho trẻ em dưới 18 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập.

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

Phụ nữ có thai:

Dữ liệu trên một số lượng rất hạn chế các phụ nữ mang thai không chỉ ra bất kỳ tác dụng phụ nào của febuxostat khi mang thai hoặc sức khỏe của thai nhi/trẻ mới sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển của thai nhi/phôi hay quá trình sinh đẻ. Những nguy cơ tiềm ẩn đối với con người là không rõ. Febuxostat không nên sử dụng trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa có thông tin nào cho biết liệu febuxostat có được bài tiết trong sữa mẹ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự đào thải của hoạt chất này trong sữa mẹ và sự phát triển suy giảm của chuột con con bú. Rủi ro cho trẻ sơ sinh con bú mẹ là không thể loại trừ. Febuxostat không nên sử dụng khi cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Ở động vật, nghiên cứu sinh sản lên đến 48 mg/kg/ngày cho thấy không có tác dụng phụ phụ thuộc vào liều đến khả năng sinh sản. Tác dụng của febuxostat đến khả năng sinh sản của con người là chưa được làm rõ.

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

Buồn ngủ, chóng mặt, cảm giác khó chịu và mờ mắt có thể xảy ra khi sử dụng febuxostat. Bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Mercaptopurin/azathioprin

Trên cơ sở cơ chế hoạt động của febuxostat là ức chế enzyme xanthin oxidase nên không được dùng đồng thời. Sự ức chế enzyme xanthin oxidase bởi febuxostat có thể gây tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến ngộ

độc. Nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi enzyme xanthin oxidase vẫn chưa được thực hiện.

Nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với hóa trị liệu độc tế bào chưa được thực hiện. Không có dữ liệu liên quan đến sự an toàn của febuxostat trong điều trị gây độc tế bào.

Rosiglitazon/chất nền CYP2C8

Febuxostat là một chất ức chế yếu CYP2C8 in vitro. Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, khi dùng chung liều kê đơn 120 mg febuxostat với một liều 4 mg rosiglitazon cho thấy không có ảnh hưởng đến dược động học của rosiglitazon và chất chuyển hóa N-desmethyl rosiglitazon của nó, đồng thời cho thấy febuxostat không phải là một chất ức chế enzyme CYP2C8 in vivo. Do đó, uống đồng thời febuxostat với rosiglitazon hoặc các chất CYP2C8 khác sẽ không đòi hỏi bất kỳ điều chỉnh liều lượng nào đối với những hợp chất đó.

Theophyllin

Một nghiên cứu tương tác ở người khỏe mạnh đã được thực hiện với febuxostat để đánh giá liệu ức chế enzyme xanthin oxidase có thể gây ra sự gia tăng về mức độ lưu thông theophyllin như các báo cáo với chất ức chế enzyme xanthin oxidase khác hay không. Các kết quả nghiên cứu cho thấy rằng uống đồng thời febuxostat 80 mg với theophyllin 400 mg liều duy nhất không có ảnh hưởng về dược động học hay sự an toàn của theophyllin. Vì vậy không có thận trọng đặc biệt nào cần thông báo khi febuxostat 80 mg và theophyllin được cho dùng đồng thời. Không có dữ liệu cho febuxostat 120 mg.

Naproxen và chất ức chế glucuronidation

Trao đổi chất febuxostat phụ thuộc vào enzyme Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT). Các thuốc ức chế glucuronid hóa, chẳng hạn như nhóm thuốc NSAID và probenecid, về mặt lý thuyết có thể ảnh hưởng đến việc loại bỏ febuxostat. Với các đối tượng khỏe mạnh sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg hai lần mỗi ngày có liên quan đến sự gia tăng tiếp xúc với febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và $t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng naproxen hoặc các chất ức chế NSAID/Cox-2 khác không liên quan đến bất kỳ sự gia tăng đáng kể nào về mặt lâm sàng với tác dụng phụ.

Febuxostat có thể được sử dụng cùng với naproxen mà không cần điều chỉnh liều lượng của febuxostat hoặc naproxen.

Thuốc gây cảm ứng với glucuronid hóa

Thuốc gây cảm ứng mạnh enzyme UGT có thể dẫn đến sự trao đổi chất tăng lên và giảm hiệu quả của febuxostat. Do đó kiểm tra định lượng acid uric trong máu được đề nghị thực hiện sau 1-2 tuần tính từ khi bắt đầu điều trị với một chất cảm ứng mạnh với glucuronid hóa. Ngược lại, việc ngưng điều trị của một chất cảm ứng có thể dẫn đến nồng độ của febuxostat tăng lên.

Colchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

Febuxostat có thể được sử dụng cùng với colchicin hoặc indomethacin mà không cần điều chỉnh liều lượng của febuxostat hoặc uống đồng thời các hoạt chất điều trị phối hợp nếu cần thiết.

Không cần điều chỉnh liều lượng cho febuxostat khi dùng chung với hydrochlorothiazid.

Không cần điều chỉnh liều lượng warfarin khi dùng chung với febuxostat. Uống febuxostat (80 mg hoặc 120 mg mỗi ngày một lần) với warfarin không có ảnh hưởng đến dược động học của warfarin ở người khỏe mạnh. Uống kết hợp với febuxostat không ảnh hưởng đến hoạt động INR và yếu tố VII.

Desipramin/chất nền CYP2D6

Febuxostat được cho là chất ức chế kém CYP2D6 trong ống nghiệm. Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, uống 120 mg febuxostat mỗi ngày cho kết quả tăng trung bình 22% trong diện tích dưới đường cong (AUC) của desipramin, một chất nền CYP2D6 đã chỉ ra tác dụng ức yếu tiềm năng của febuxostat trên men CYP2D6 trong cơ thể. Do đó, uống đồng thời febuxostat với các chất nền CYP2D6 khác không đòi hỏi bất kỳ điều chỉnh liều lượng nào đối với những hợp chất này.

Thuốc kháng acid

Khi dùng chung các thuốc kháng acid có chứa magie hydroxid và nhôm hydroxid được chứng minh khả năng làm chậm sự hấp thụ của febuxostat (khoảng 1 giờ) và gây sụt giảm 32% trong nồng độ đỉnh (C_{max}), nhưng quan sát thấy không có thay đổi gì đáng kể trong AUC. Do đó, febuxostat có thể sử dụng mà không liên quan đến sử dụng thuốc kháng acid.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng phụ thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4072 đối tượng được điều trị ít nhất với một liều từ 10 mg đến 300 mg) và báo cáo trong thời gian lưu hành là bệnh gút cấp tính, chức năng gan bất thường, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, phát ban và phù nề. Các tác dụng phụ thường nhẹ. Hiếm phản ứng miễn cảm nghiêm trọng, một số trong đó liên quan đến các triệu chứng toàn thân, đã xảy ra trong quá trình lưu hành.

Phân loại tần suất các tác dụng không muốn bao gồm: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$) và hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), phản ứng phụ xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng febuxostat được liệt kê dưới đây.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

- Chuyển hóa và dinh dưỡng: cơn gút cấp
- Thần kinh: đau đầu
- Tiêu hóa: tiêu chảy**, buồn nôn
- Gan-mật: bất thường chức năng gan**
- Da và tổ chức dưới da: phát ban
- Toàn thân: phù nề

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

- Nội tiết: máu tuyến giáp kích thích tăng hormone
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: bệnh đái tháo đường, tăng lipid máu, giảm sự thèm ăn, tăng cân
- Tâm thần: giảm ham muốn tình dục, mất ngủ
- Thần kinh: chóng mặt, cảm giác khó chịu, liệt nửa người, ngủ gà, thay đổi vị giác, giảm xúc giác, giảm khứu giác
- Tim: rung nhĩ, tim đập nhanh, rối loạn điện tâm đồ
- Mạch máu: tăng huyết áp, đỏ da, bốc hỏa
- Hệ thống hô hấp: khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho
- Tiêu hóa: đau bụng, đầy bụng, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đi ngoài thường xuyên, đầy hơi, rối loạn đường tiêu hóa
- Gan-mật: sỏi mật
- Da và tổ chức dưới da: viêm da, nổi mề đay, ngứa, da nám, da tổn thương, xuất huyết, nổi mẩn điểm vàng, ban dát sẩn, có mụn nhỏ ở da phát ban
- Cơ xương khớp và mô liên kết: đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch
- Thận và tiết niệu: suy thận, sỏi thận, đái ra máu, tiểu rắt, tiểu đăm
- Sinh sản và tuyến vú: rối loạn chức năng cương dương
- Toàn thân: mệt mỏi, đau ngực, tức ngực
- Huyết học: men phân giải tinh bột trong máu tăng, số lượng tiểu cầu giảm, bạch cầu giảm, tế bào lympho giảm, creatin máu tăng, creatinin máu tăng, hemoglobin giảm, urê trong máu tăng, triglycerid máu tăng, cholesterol trong máu tăng, khối hồng cầu giảm, lactat dehydrogenase trong máu tăng, kali tăng

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

- Máu và hệ bạch huyết: giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi, giảm tiểu cầu
- Hệ thống miễn dịch: phản ứng phản vệ*, mẫn cảm thuốc*
- Mắt: mờ mắt
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm cân, tăng sự thèm ăn, biếng ăn
- Tâm thần: căng thẳng
- Tai: ù tai
- Tiêu hóa: viêm tụy, viêm loét miệng

- Gan-mật: viêm gan, vàng da*, tổn thương gan*

- Da và tổ chức dưới da: hoại tử thượng bì nhiễm độc*, hội chứng Stevens-Johnson*, phù mạch*, triệu chứng phản ứng thuốc với các bạch cầu ái toan và toàn cơ thể*, phát ban toàn bộ (nghiêm trọng)*, ban đỏ, phát ban đa tróc vảy, phát ban nang trứng, mụn nước nổi mẩn đỏ, phát ban mụn mủ, nổi mẩn ngứa*, phát ban hồng ban, phát ban sởi, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi
- Cơ xương khớp và mô liên kết: tiêu cơ vân*, cứng khớp, cứng cơ xương
- Thận và tiết niệu: tiêu cơ vân*, cứng khớp, cứng cơ xương
- Toàn thân: khát nước

- Huyết học: glucose trong máu tăng, kéo dài thời gian đông máu, giảm số lượng tế bào máu đỏ, hàm lượng alkaline phosphatase trong máu cao

*Các phản ứng phụ báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc

**Điều trị cấp cứu khẩn cấp tiêu chảy không nhiễm trùng và chức năng gan bất thường trong kết hợp các nghiên cứu giai đoạn 3 là thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời điều trị bằng colchicin.

Cách xử trí tác dụng không mong muốn (ADR):

Để phòng ngừa cơn gút cấp xảy ra trong khi điều trị, nên bắt đầu điều trị bằng febuxostat khi cơn gút cấp đã hoàn toàn giảm xuống. Nếu bệnh gút cấp xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat, bệnh nhân không nên ngưng thuốc. Kiểm soát cơn gút cấp phù hợp với từng bệnh nhân. Tiếp tục điều trị với febuxostat để giảm tần số và cường độ của bệnh gút cấp tính.

Phải ngừng ngay febuxostat khi thấy xuất hiện ban ở da, kèm theo các triệu chứng dị ứng nặng hơn, nhất là những người có tổn thương thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu thiazide.

Bệnh nhân phải được chỉ dẫn về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/quá mẫn. Điều trị bằng febuxostat cần dừng ngay nếu các phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, việc dừng thuốc sớm sẽ có tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân đã phát triển các phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, ngừng dùng febuxostat ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Điều trị phản ứng quá mẫn bằng glucocorticoid, các phản ứng nặng phải dùng kéo dài. Ở một số bệnh nhân, nếu bị phản ứng da nhẹ có thể dùng lại thuốc một cách thận trọng với liều thấp, nhưng phải ngừng ngay nếu phản ứng xuất hiện lại.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Ức chế sản sinh acid uric, chống bệnh gút.

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế hoạt động:

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purin ở người và được tạo thành theo quá trình hypoxanthin \rightarrow xanthin \rightarrow acid uric. Các bước biến đổi trên được xúc tác bởi enzym xanthin oxidase. Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazol có hiệu quả điều trị giảm hàm lượng acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc enzym xanthin oxidase. Febuxostat là một chất non-purin ức chế chọn lọc enzym xanthin oxidase với giá trị K_i trong nghiên cứu *in vitro* ít hơn một nanomolar. Febuxostat ức chế khả năng oxy hóa và sự hình thành enzyme xanthin oxidase. Trong quá trình điều trị febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào quá trao đổi chất purin hoặc pyrimidin, cụ thể là, guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, phosphoribosyltransferase orotat, orotidin decarboxylase monophosphat hoặc purin nucleosid phosphorylase.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của febuxostat tăng theo tỷ lệ với liều lượng khi dùng đơn liều và đa liều từ 10 mg đến 120 mg. Đối với liều từ 120 mg và 300 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) của febuxostat tăng tỷ lệ lớn hơn. Không có sự tích lũy đáng kể

khi dùng liều 10 mg đến 240 mg được uống mỗi 24 giờ. Thời gian bán thải của Febuxostat ($t_{1/2}$) khoảng 5-8 giờ.

Phân tích dược động học/dược lực học đã được tiến hành ở 211 bệnh nhân với triệu chứng tăng acid uric máu và bệnh gút, điều trị bằng febuxostat 40-240 mg mỗi ngày. Nói chung, các thông số dược động học febuxostat được ước tính bằng các phân tích phù hợp với kết quả thu được ở những đối tượng khỏe mạnh, cho thấy những người khỏe mạnh đại diện cho việc đánh giá về dược động học/dược lực học trong tập hợp bệnh nhân bị bệnh gút.

Hấp thu:

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

Sau khi uống đa liều 80 mg mỗi ngày một lần hoặc đơn liều 120 mg với một bữa ăn có chất béo cao, có sự sụt giảm C_{max} tương ứng 49% và 38% và giảm AUC tương ứng 18% và 16%. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ acid uric huyết không có ý nghĩa lâm sàng được quan sát trong thử nghiệm (dùng đa liều 80 mg). Như vậy, febuxostat có thể sử dụng mà không liên quan đến bữa ăn.

Phân phối

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

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa rộng rãi bởi sự kết hợp thông qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UDPGT) và quá trình oxy hóa thông qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). Bốn chất chuyển hóa hydroxyl hoạt tính được lý đã được xác định, trong đó ba quá trình xảy ra trong huyết tương của người. Trong nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy rằng những chất chuyển hóa oxy hóa được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 hoặc CYP2C9 và glucuronid febuxostat được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8 và 1A9.

Thải trừ

Febuxostat được thải trừ bởi cả hai đường gan và thận. Sau khi uống một liều 80 mg febuxostat đánh dấu đồng vị ^{14}C , khoảng 49% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không biến đổi (3%), hoạt chất glucuronid acyl (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa của nó và các chất kết hợp (13%), và các chất chuyển hóa chưa biết khác (3%). Ngoài bài tiết qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân là febuxostat ban đầu (12%), hoạt chất glucuronid acyl (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp của nó (25%), và các chất chuyển hóa chưa biết khác (7%).

Suy thận

Sau khi uống đa liều 80 mg febuxostat ở bệnh nhân có suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng, nồng độ đỉnh (C_{max}) của febuxostat không thay đổi so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tổng diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của febuxostat tăng khoảng 1,8 lần so với 7,5 mg.h/mL ở nhóm chức năng thận bình thường đến 13,2 $\mu\text{g.h/mL}$ trong nhóm rối loạn chức năng thận nặng. Giá trị C_{max} và AUC của chất chuyển hóa hoạt tính tăng lên tương ứng đến 2 và 4 lần. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Suy gan

Sau khi uống đa liều 80 mg febuxostat ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh Class A) hoặc trung bình (Child-Pugh Class 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 ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Class C).

Tuổi

Không có sự thay đổi đáng kể được quan sát trong AUC của febuxostat hoặc các chất chuyển hóa của nó khi uống febuxostat ở người cao tuổi so với người trẻ khỏe mạnh.

Giới tính

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 40 mg):

Hộp chứa 10 vỉ x 10 viên.

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 80 mg):

Hộp chứa 10 vỉ x 10 viên.

Hộp chứa 03 vỉ x 10 viên.

Hộp chứa 01 lọ x 100 viên.

ULOXORIC (viên nén bao phim Febuxostat 120 mg):

Hộp chứa 10 vỉ x 10 viên.

Hộp chứa 03 vỉ x 10 viên.

Hộp chứa 01 lọ x 100 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Herabiopharm®

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã

Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.