



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

URINOCID

Viên nén bao phim febuxostat 80 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng
Đề xa tầm tay trẻ em
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Febuxostat 80 mg

Thành phần tá dược tá dược: Lactose monohydrate (200 mesh), cellulose vi tinh thể (Micel 101), hydroxy propyl cellulose (HPC LF), hydroxy propyl cellulose (Klucel LF), croscarmellose natri, silica keo khan, magnesi stearat, opadry II vàng 85F42129 và nước tinh khiết.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim thuôn dài, màu vàng nhạt đến vàng, một mặt khắc vạch, một mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH

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

Urinocid được chỉ định ở người lớn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Liều uống được khuyến cáo của Urinocid là 80 mg, 1 lần/ngày, thuốc không bị ảnh hưởng bởi 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 120 mg, 1 lần/ngày.

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

Khuyến cáo nên điều trị dự phòng cơn tái phát bệnh gút trong ít nhất 6 tháng.

Người cao tuổi

Không cần thiết điều chỉnh liều ở người cao tuổi

Suy thận

Hiệu quả và độ an toàn chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Vì vậy, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

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

Suy gan

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

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

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Urinocid ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tim mạch

Không khuyến cáo điều trị bằng febuxostat ở những bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tim sung huyết.

Đã quan sát thấy một tỷ lệ lớn hơn về mặt số lượng các biến cố tim mạch theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (các tiêu chí được xác định bởi nhóm cộng tác thử nghiệm chống tiểu cầu (APTC) bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quy không gây tử vong) trong tổng số nhóm dùng febuxostat so với nhóm dùng allopurinol ở các nghiên cứu APEX và FACT (1,3 biến cố/ 100 bệnh nhân-năm (PYs) so với 0,3 biến cố/ 100 bệnh nhân-năm) nhưng không quan sát thấy trong nghiên cứu CONFIRMs. Tỷ lệ các biến cố tim mạch theo APTC trong các nghiên cứu pha 3 kết hợp được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (các nghiên cứu APEC, FACT và CONFIRMs) là 0,7 biến cố/ 100 bệnh nhân-năm so với 0,6 biến cố/ 100 bệnh nhân-năm. Trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn, tỷ lệ các biến cố theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu là 1,2 biến cố/ 100 bệnh nhân-năm đối với febuxostat và 0,6 biến cố/ 100 bệnh nhân-năm đối với allopurinol. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và không có mối quan hệ nhân quả nào với febuxostat được xác lập. Các yếu tố nguy cơ được xác định ở những bệnh nhân này là tiền sử y khoa về bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết.

Ở những bệnh nhân tiền sử mắc các bệnh tim mạch nghiêm trọng (ví dụ: nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc đau thắt ngực không ổn định), trong quá trình phát triển thuốc và trong một nghiên cứu sau đăng ký (CARES), đã quan sát thấy số lượng các biến cố tim mạch gây tử vong cao hơn khi sử dụng febuxostat so sánh với nhóm dùng allopurinol.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu sau đăng ký tiếp theo (FAST) - trong đó các bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng liều tối ưu allopurinol và 97,3% trong số đó đã đạt được nồng độ urat huyết thanh mục tiêu < 0,357 mmol/L (<6 mg/dL) - febuxostat thể hiện không thua kém allopurinol khi so sánh trên tiêu chí tỷ lệ các biến cố tim mạch gây tử vong và không tử vong.

Cần thận trọng khi điều trị ở bệnh nhân tiền sử mắc các bệnh tim mạch nghiêm trọng và nên được theo dõi thường xuyên. Đặc biệt, việc điều trị nên được thực hiện thận trọng ở những bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch nghiêm trọng từ trước với bằng chứng về tình thể urat cao và gánh nặng tophi hoặc những người bắt đầu điều trị hạ urat.

Các bác sĩ kê đơn nên chỉnh liều febuxostat một cách thích hợp để giảm thiểu các đợt bùng phát bệnh gút sau khi bắt đầu điều trị, do đó giảm thiểu tình trạng viêm thêm.

Dị ứng/ quá mẫn với thuốc

Các báo cáo hiếm gặp về phản ứng dị ứng/ quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ/ sốc cấp tính đe dọa tính mạng, đã được thu thập trong kinh nghiệm hậu mãi. Trong hầu hết trường hợp, các phản ứng trên xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị bằng febuxostat. Một số nhưng không phải tất cả các bệnh nhân này đã báo cáo về suy thận và/hoặc quá mẫn trước đó với allopurinol. Phản ứng quá mẫn nặng, bao gồm phản ứng thuốc có kèm tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) có liên quan với sốt, huyết học, thận hoặc gan trong một số trường hợp.

Phải thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng và cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/ quá mẫn. Phải ngừng điều trị bằng febuxostat ngay lập tức nếu xảy ra phản ứng dị ứng/ quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, vì việc ngừng thuốc sớm liên quan với một tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng dị ứng/ quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng và phản vệ/ sốc cấp tính, không được bắt đầu sử dụng lại febuxostat ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Cơn gút cấp tính (đợt bùng phát bệnh gút)

Không nên bắt đầu điều trị bằng febuxostat cho đến khi cơn gút cấp tính đã giảm xuống hoàn toàn. Các đợt bùng phát bệnh gút có thể xảy ra trong thời gian bắt đầu điều trị do sự thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến huy động urat từ sự lắng đọng ở các mô. Lúc bắt đầu điều trị bằng febuxostat, khuyến cáo nên điều trị dự phòng các đợt bùng phát bằng thuốc chống viêm NSAID hoặc colchicin trong ít nhất 6 tháng.

Nên xử lý đợt bùng phát bệnh gút đồng thời một cách thích hợp đối với từng bệnh nhân. Việc điều trị liên tục bằng febuxostat làm giảm tần suất và cường độ của các đợt bùng phát bệnh gút.

Lắng đọng xanthin

Ở những bệnh nhân có tỷ lệ hình thành urat tăng cao (ví dụ bệnh ác tính và điều trị, hội chứng Lesch-Nyhan), trong những trường hợp hiếm gặp, nồng độ tuyệt đối của xanthin trong nước tiểu có thể tăng đủ để cho phép sự lắng đọng trong đường tiết niệu. Do chưa có kinh nghiệm với febuxostat, không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở nhóm bệnh nhân này.

Mercaptopurin/ azathioprin

Không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng mercaptopurin/ azathioprin. Trong trường hợp không thể tránh được sự phối hợp này, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Khuyến cáo giảm liều mercaptopurin hoặc azathioprin để tránh những tác dụng về huyết học có thể có.

Việc sử dụng febuxostat không được khuyến cáo ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với mercaptopurine/ azathioprin vì sự ức chế xanthine oxidase của febuxostat có thể làm tăng nồng độ

mercaptopurin/ azathioprin trong huyết tương có thể dẫn đến độc tính nghiêm trọng. Không có nghiên cứu tương tác được thực hiện ở người.

Trường hợp không thể tránh dùng phối hợp này, nên giảm liều mercaptopurin/ azathioprin khi dùng đồng thời với febuxostat, giảm liều mercaptopurin/ azathioprin xuống 20% hoặc ít hơn so với liều đã kê đơn trước đó để tránh các tác dụng phụ về huyết học có thể xảy ra.

Các bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ và sau đó nên điều chỉnh liều mercaptopurine/ azathioprine dựa trên đánh giá đáp ứng điều trị và sự xuất hiện của các tác dụng phụ có thể xảy ra.

Bệnh nhân được ghép tạng

Do chưa có kinh nghiệm ở bệnh nhân được ghép tạng, không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Theophyllin

Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và liều đơn theophyllin 400 mg cho đối tượng khỏe mạnh không cho thấy bất kỳ sự tương tác nào về mặt dược động học. Febuxostat 80 mg có thể sử dụng cho những bệnh nhân được điều trị đồng thời với theophyllin mà không có nguy cơ làm tăng nồng độ huyết thanh của theophylline. Không có dữ liệu nghiên cứu cho febuxostat 120 mg.

Rối loạn gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 kết hợp, đã quan sát thấy bất thường về xét nghiệm chức năng gan nhẹ ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5%). Khuyến cáo xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng.

Rối loạn tuyến giáp

Đã quan sát thấy tăng các chỉ số hormon kích thích tuyến giáp (TSH ($> 5,5$ mIU/mL)) ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn. Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp.

Lactose

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

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ có thai

Dữ liệu rất hạn chế ở các đối tượng phụ nữ mang thai sử dụng febuxostat không cho thấy bất kỳ tác dụng bất lợi nào của febuxostat trong suốt thai kỳ hoặc đối với sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến thai kỳ, sự phát triển của phôi/thai hoặc quá trình sinh đẻ.

Chưa rõ các nguy cơ tiềm ẩn ở 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 vào sữa mẹ và giảm sự phát triển của con vật bú mẹ.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Không nên sử dụng febuxostat trong khi cho con bú.

Khả năng sinh sản

Ở động vật, các nghiên cứu về khả năng sinh sản với liều lên đến 48 mg/kg/ngày cho thấy không có phản ứng bất lợi nào phụ thuộc vào liều đối với khả năng sinh sản của động vật. Chưa rõ ảnh hưởng của febuxostat đối với khả năng sinh sản của con người.

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 ở bệnh nhân sử dụng febuxostat. Bệnh nhân cần thận trọng trước khi lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm cho đến khi họ chắc chắn rằng febuxostat không ảnh hưởng bất lợi đến hiệu năng hoạt động.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Mercaptopurin/ azathioprin

Dựa trên cơ sở cơ chế tác dụng của febuxostat đối với sự ức chế xanthin oxidase (XO), không khuyến cáo sử dụng đồng thời. Sự ức chế xanthin oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương, dẫn đến độc tính. Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi xanthin oxidase (ngoại trừ theophyllin) chưa được thực hiện ở người.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat và thuốc hóa trị liệu độc tế bào chưa được tiến hành. Chưa có dữ liệu về độ an toàn của febuxostat trong các liệu pháp gây độc tế bào khác.

Rosiglitazon và cơ chất CYP2C8

Febuxostat được xem là chất ức chế yếu của enzym CYP2C8 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời 120 mg febuxostat x 1 lần/ngày với uống một liều đơn 4 mg rosiglitazon không có ảnh hưởng nào trên dược động học của rosiglitazon và chất chuyển hoá của nó là N-desmethyl rosiglitazon, điều này chỉ ra rằng febuxostat không phải là chất ức chế enzym CYP2C8 *in vivo*.

Bởi vậy, sử dụng đồng thời febuxostat với rosiglitazon và các cơ chất CYP2C8 được cho là không cần phải điều chỉnh liều cho những chế phẩm này.

Theophyllin

Một nghiên cứu về tương tác thuốc thực hiện trên những người khỏe mạnh dùng febuxostat để đánh giá xem liệu sự ức chế XO có thể gây ra sự tăng nồng độ theophyllin trong tuần hoàn hay không như các chất ức chế XO khác đã được báo cáo trước đây. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng dùng đồng thời febuxostat 80mg x 1 lần/ngày cùng với liều đơn theophyllin 400mg không gây ảnh hưởng đến dược động học hoặc tính an toàn của theophyllin. Bởi vậy, không có thận trọng đặc biệt nào được đưa ra khi dùng đồng thời febuxostat 80mg và theophyllin. Không có sẵn dữ liệu tham khảo cho febuxostat 120 mg.

Naproxen và các chất ức chế liên hợp glucuronid

Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym Uridine Glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế sự glucuronid hóa như thuốc NSAID và probenecid, trên lý thuyết có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ febuxostat. Ở các đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg x 2 lần/ngày có liên quan với sự tăng nồng độ febuxostat (nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) 28%, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) 41% và

thời gian bán thải ($t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng naproxen hoặc các thuốc ức chế NSAID/COX-2 khác không liên quan với bất kỳ sự tăng nào về các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

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

Thuốc cảm ứng liên hợp glucuronid

Các thuốc gây cảm ứng mạnh enzym UGT có thể dẫn đến tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Vì vậy khuyến cáo nên theo dõi nồng độ acid uric huyết thanh 1-2 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng mạnh liên hợp glucuronid. Ngược lại, việc ngừng điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ của febuxostat trong huyết tương.

Colchicin/ indomethacin/ hydrochlorothiazid/ warfarin

Febuxostat có thể được sử dụng đồng thời với colchicin hoặc indomethacin mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc hoạt chất dùng kết hợp.

Không cần thiết điều chỉnh liều febuxostat khi dùng với hydrochlorothiazid.

Không cần thiết điều chỉnh liều warfarin khi dùng với febuxostat. Việc sử dụng đồng thời febuxostat (80 mg hoặc 120 mg x 1 lần/ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin ở các đối tượng khỏe mạnh. Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) và hoạt tính yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với febuxostat.

Desipramin/ cơ chất CYP2D6

Febuxostat đã cho là một chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày dẫn đến tăng trung bình 22% về AUC của desipramin - một cơ chất của CYP2D6 cho thấy tác dụng ức chế yếu có thể có của febuxostat trên enzym CYP2D6 *in vivo*. Vì vậy, việc dùng đồng thời febuxostat với các cơ chất của CYP2D6 khác không được cho là sẽ cần bất kỳ sự điều chỉnh liều nào đối với những hợp chất này.

Thuốc kháng acid

Việc uống đồng thời với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxid và hydroxid nhôm đã được chứng minh là làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng 1 giờ) và làm giảm C_{max} 32% nhưng không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa về AUC. Vì vậy, febuxostat có thể được dùng không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt tính an toàn

Các phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4.072 đối tượng được điều trị ít nhất là với liều từ 10 mg đến 300 mg), các nghiên cứu về độ an toàn sau khi được cấp phép lưu hành (nghiên cứu FAST: 3001 đối tượng được điều trị ít nhất là với liều từ 80 mg đến 120 mg) và kinh nghiệm rút ra sau khi lưu hành thuốc là các đợt bùng phát bệnh gút, bất thường chức năng gan, 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 phản ứng bất lợi 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 giai đoạn hậu mãi.

Các tác dụng không muốn thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$) và hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$) xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng febuxostat được liệt kê dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<u>Hiếm gặp</u> Suy giảm ba dòng tế bào, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt*, thiếu máu#
Rối loạn hệ miễn dịch	<u>Hiếm gặp</u> Phản ứng phản vệ*, quá mẫn với thuốc*
Rối loạn nội tiết	<u>Ít gặp</u> Tăng hormone kích thích tuyến giáp trong máu, suy giáp#
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<u>Thường gặp***</u> Con gút cấp <u>Ít gặp</u> Bệnh đái tháo đường, tăng lipid huyết, giảm cảm giác ngon miệng, tăng cân <u>Hiếm gặp</u> Giảm cân, tăng cảm giác ngon miệng, chán ăn
Rối loạn tâm thần	<u>Ít gặp</u> Giảm ham muốn tình dục, mất ngủ <u>Hiếm gặp</u> Căng thẳng, chán nản#, rối loạn giấc ngủ#
Rối loạn hệ thần kinh	<u>Thường gặp</u> Nhức đầu, chóng mặt <u>Ít gặp</u> Dị cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, thờ ơ#, thay đổi vị giác, giảm cảm giác, giảm khứu giác <u>Hiếm gặp</u> Mất vị giác #, cảm giác bỏng rát#
Rối loạn mắt	<u>Ít gặp</u> Nhìn mờ <u>Hiếm gặp</u> Tắc động mạch võng mạc#
Rối loạn tai và mê đạo	<u>Ít gặp</u> Ù tai <u>Hiếm gặp</u> Chóng mặt #

Rối loạn tim	<u>Ít gặp</u> Rung nhĩ, đánh trống ngực, bất thường trên điện tâm đồ (ECG), rối loạn nhịp tim# <u>Hiếm gặp</u> Đột tử do ngừng tim*
Rối loạn mạch	<u>Ít gặp</u> Tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, bốc hỏa <u>Hiếm gặp</u> Suy tuần hoàn#
Rối loạn hệ hô hấp	<u>Thường gặp</u> Khó thở <u>Ít gặp</u> Viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm đường hô hấp dưới#, ho, sổ mũi# <u>Hiếm gặp</u> Viêm phổi#
Rối loạn đường tiêu hóa	<u>Thường gặp</u> Tiêu chảy**, buồn nôn <u>Ít gặp</u> Đau bụng, đau bụng trên#, chướng bụng, trào ngược dạ dày-thực quản, nôn mửa, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đi ngoài phân sống, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa, loét miệng, sưng môi#, viêm tụy <u>Hiếm gặp</u> Thủng đường tiêu hóa#, viêm dạ dày#
Rối loạn gan mật	<u>Thường gặp</u> Bất thường về chức năng gan** <u>Ít gặp</u> Sỏi đường mật <u>Hiếm gặp</u> Viêm gan, vàng da*, tổn thương gan* viêm túi mật#
Rối loạn da và mô dưới da	<u>Thường gặp</u> Ban da (bao gồm các loại ban được báo cáo với tần số thấp hơn, xem dưới đây) <u>Ít gặp</u> Viêm da, nổi mề đay, da đổi màu, tổn thương da, đốm xuất huyết, phát ban dạng chấm, phát ban nốt sần, ban sần, tăng tiết mồ hôi, rụng tóc, chàm#, ban đỏ, đỏ mồ hôi ban đêm#, bệnh vẩy nến#, phát ban ngứa# <u>Hiếm gặp</u>

	Hoại tử thượng bì nhiễm độc*, Hội chứng Stevens-Johnson*, phù mạch*, phản ứng thuốc có kèm tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS)*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)*, ban tróc vảy, ban dạng mụn trứng cá, ban mụn nước, ban mụn mủ, ban đỏ, phát ban đỏ da, phát ban giống bệnh sởi.
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	<u>Thường gặp</u> Đau khớp, đau cơ, đau tứ chi# <u>Ít gặp</u> Viêm khớp, đau cơ xương khớp, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch, sưng khớp#, đau lưng# cứng cơ xương#, cứng khớp <u>Hiếm gặp</u> Tiêu cơ vân*, hội chứng viêm gân chóp xoay#, đau đa cơ do thấp khớp#
Rối loạn thận và tiết niệu	<u>Ít gặp</u> Suy thận, bệnh sỏi thận, huyết niệu, tiểu dất, protein niệu, tiểu gập, nhiễm trùng đường tiết niệu# <u>Hiếm gặp</u> Viêm ống thận mô kẽ*
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	<u>Ít gặp</u> Rối loạn cương dương
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	<u>Thường gặp</u> Phù, mệt mỏi <u>Ít gặp</u> Đau ngực, khó chịu ở ngực, đau #, khó chịu # <u>Hiếm gặp</u> Khát nước, cảm giác nóng bức#
Nghiên cứu	<u>Ít gặp</u> Tăng amylase huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm số lượng tế bào lympho, tăng creatin huyết, tăng creatinin huyết, giảm haemoglobin, tăng urê huyết, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol máu, giảm haematocrit, tăng lactate dehydrogenase trong máu, tăng kali huyết, INR tăng# <u>Hiếm gặp</u> Tăng glucose huyết, thời gian hoạt hoá thromboplastin từng phần kéo dài, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatin phosphokinase trong máu*

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật	Ít gặp Vết bầm dập
--	-----------------------

*Các phản ứng bất lợi theo dõi được từ giai đoạn hậu mãi

**Tiêu chảy không do nhiễm trùng xảy ra trong khi điều trị và xét nghiệm chức năng gan bất thường trong các nghiên cứu pha 3 kết hợp thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với colchicin.

***Xem phần Dược lực học về tỉ lệ bùng phát bệnh gút trong các nghiên cứu pha 3 riêng biệt ngẫu nhiên có đối chứng.

Phản ứng bất lợi theo dõi được từ các nghiên cứu an toàn sau khi thuốc được cấp phép.

Mô tả các tác dụng không mong muốn có chọn lọc

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp với febuxostat, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng/ sốc phản vệ, đã được ghi nhận trong giai đoạn hậu mãi. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc được đặc trưng bởi 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 da đặc trưng bởi phát ban vết sần thâm nhiễm, phát ban toàn thân hoặc tróc vảy, nhưng cũng có tổn thương da, phù mắt, sốt, bất thường huyết học như giảm tiểu cầu và tăng bạch cầu ái toan, và tổn thương một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận kể cả viêm ống thận kẽ).

Các đợt bùng phát bệnh gút thường được quan sát thấy ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong những tháng đầu tiên điều trị. Sau đó, tần suất bùng phát bệnh gút giảm dần theo thời gian. Khuyến cáo điều trị dự phòng tái phát bệnh gút.

Báo cáo những phản ứng nghi ngờ có hại

Báo cáo những phản ứng nghi ngờ có hại sau khi được lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế phải báo cáo bất kỳ phản ứng nghi ngờ có hại nào thông qua hệ thống của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế tác dụng

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purin ở người và được tạo ra trong chuỗi phản ứng hypoxanthin → xanthin → acid uric. Cả hai bước trong quá trình biến đổi trên đều được xúc tác bởi enzym xanthin oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazol có tác dụng làm

giảm nồng độ acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc XO giúp bệnh nhân đạt được kết quả điều trị. Febuxostat là chất ức chế chọn lọc XO (NP-SIXO) mạnh, không chứa nhân purin với giá trị Ki ức chế *in vitro* dưới 1 nanomol. Febuxostat đã được chứng minh là có khả năng ức chế cả dạng oxy hóa và dạng khử của XO. Ở nồng độ điều trị, febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào chuyển hóa purin hoặc pyrimidin, cụ thể là guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat phosphoribosyltransferase, orotidin monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.

Hiệu quả và độ an toàn trên 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 huyết và bệnh gút. Trong mỗi nghiên cứu then chốt ở pha 3, febuxostat đã chứng tỏ khả năng vượt trội trong việc hạ thấp và duy trì nồng độ acid uric huyết thanh so với allopurinol. Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả trong các nghiên cứu APEX và FACT là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh trong 3 tháng gần đây < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L). Trong nghiên cứu CONFIRMS pha 3 bổ sung, kết quả thu được sau khi cấp phép lưu hành lần đầu cho febuxostat, tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat 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.

Nghiên cứu APEX: Nghiên cứu hiệu quả của febuxostat có đối chứng với giả dược và allopurinol (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. Với 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 creatinin huyết thanh ban đầu $\leq 1,5$ mg/dL hoặc 100 mg x 1 lần/ngày [n=10] đối với bệnh nhân có creatinin huyết thanh ban đầu > 1,5 mg/dL và $\leq 2,0$ mg/dL). Febuxostat 240 mg (gấp 2 lần liều cao nhất được khuyến cáo) đã được sử dụng làm liều đánh giá 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 nhóm điều trị bằng allopurinol liều thông thường 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) trong việc giảm nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) xuống dưới 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Nghiên cứu FACT: Nghiên cứu thử nghiệm có kiểm soát Febuxostat Allopurinol (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 febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày và febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày so với nhóm điều trị allopurinol liều thông thường 300 mg trong việc giảm và duy trì nồng độ acid uric huyết thanh sUA dưới 6 mg/dL (357 μ mol/L).

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

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) trong 3 lần thăm khám định kỳ hàng tháng gần nhất			
Nghiên cứu	Febuxostat 80 mg 1 lần/ngày	Febuxostat 120 mg 1 lần/ngày	Allopurinol 300 /100 mg 1 lần/ngày ¹
APEX (28 tuần)	48%* (n=262)	65%* [#] (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tuần)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kết quả tổng hợp	51%* (n=517)	63%* [#] (n=519)	22% (n=519)
¹ kết quả từ các đối tượng được chỉ định liều 100 mg x 1 lần/ngày (n=10: bệnh nhân có 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 giảm nồng độ acid uric của febuxostat trong huyết thanh là ngay lập tức và kéo dài. Mức acid uric huyết thanh giảm xuống < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) đã được ghi nhận vào lần thăm khám ở tuần thứ 2 và được duy trì trong suốt quá trình điều trị. Nồng độ acid uric huyết thanh trung bình theo thời gian đối với từng nhóm điều trị từ hai nghiên cứu then chốt ở pha 3.

Lưu ý: 509 bệnh nhân dùng allopurinol 300 mg x 1 lần/ngày; 10 bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 1,5 và < 2,0 mg/dL được dùng liều 100 mg x 1 lần/ngày. (10 bệnh nhân trong số 268 bệnh nhân trong nghiên cứu APEX). Febuxostat 240 mg đã được sử dụng để đánh giá độ an toàn của febuxostat với liều gấp đôi liều cao nhất được khuyến cáo.

Nghiên cứu CONFIRMS: Nghiên cứu CONFIRMS là nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, có đối chứng, kéo dài 26 tuần để 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. Với 2269 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng: 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-trung bình (với độ thanh thải creatinin từ 30-89 mL/phút). Dự phòng đợt bùng phát bệnh gút là bắt buộc trong khoảng thời gian 26 tuần.

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6,0 mg/dL (357 μmol/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 trong phân nhóm bệnh nhân suy thận:

Nghiên cứu APEX đã đánh giá hiệu quả ở 40 bệnh nhân suy thận (nghĩa là creatinin huyết thanh ban đầu > 1,5 mg/dL và ≤ 2,0 mg/dL). Đối với các đối tượng 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 hiệu quả chính ở 44% bệnh nhân (80 mg x 1 lần/ngày), 45% bệnh nhân (120 mg x 1 lần/ngày) và 60% bệnh nhân (240 mg x 1 lần/ngày) so với 0% nhóm dùng allopurinol 100 mg x 1 lần/ngày và nhóm giả được.

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

Một phân tích ở những bệnh nhân mắc bệnh gút và suy thận kèm theo đã được xác định tiên cứu trong nghiên cứu CONFIRMS và cho thấy rằng febuxostat hiệu quả hơn đáng kể trong việc giảm nồng độ urat huyết thanh xuống < 6 mg/dL so với allopurinol 300 mg/200 mg ở những bệnh nhân mắc bệnh gút kèm theo suy thận nhẹ đến trung bình (65% số bệnh nhân được nghiên cứu).

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

Trong nghiên cứu CONFIRMS, tỷ lệ bệnh nhân đạt được tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả (nồng độ acid uric huyết thanh sUA < 6 mg/dL ở lần thăm khám cuối cùng) đối với những bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh ban đầu ≥ 10 mg/dL được điều trị bằng febuxostat 40 mg x 1 lần/ngày là 27% (66/249), lần lượt với febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày là 49% (125/254) và với 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 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 điều trị bằng febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) và giả dược (20%). Tỷ lệ 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 thứ 8 và tuần thứ 28. Các đợt bùng phát bệnh gút trong 4 tuần cuối cùng của nghiên cứu (tuần thứ 24-28) được quan sát thấy ở 15% các đối tượng (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) và 20% (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 điều trị bằng febuxostat 80 mg (22%) và nhóm điều trị bằng allopurinol 300 mg (21%). Sau thời gian điều trị dự phòng 8 tuần, tỷ lệ 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 thứ 8 - 52). Các đợt bùng phát bệnh gút trong 4 tuần cuối cùng của nghiên cứu (tuần thứ 49 - 52) đã được quan sát thấy ở 6 - 8% đối tượng (febuxostat 80 mg, 120 mg) và 11% đối tượng (allopurinol 300 mg).

Tỷ lệ đối tượng cần điều trị cho đợt bùng phát bệnh gút (Nghiên cứu APEX và FACT) thấp hơn về mặt số lượng ở các nhóm đạt được mức urat huyết thanh trung bình ban đầu < 6 mg/dL sau khi điều trị, < 5 mg/dL hoặc < 4 mg/dL so với nhóm đạt được mức trung bình - nồng độ urat huyết



thanh ban đầu ≥ 6 mg/dL sau khi điều trị trong 32 tuần cuối của thời gian điều trị (các khoảng thời gian tuần thứ 20 - 24 đến tuần thứ 49 - 52).

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

Nghiên cứu mở rộng nhãn mở, 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 trong 3 năm dành cho những bệnh nhân đã hoàn thành các nghiên cứu then chốt pha 3 (APEX hoặc FACT). Tổng cộng có 1086 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu: 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 sUA liên tiếp > 6 mg/dL đã được rút khỏi nghiên cứu.

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

Dữ liệu 3 năm cho thấy tỷ lệ bùng phát bệnh gút giảm dưới 4% bệnh nhân cần điều trị cơn bùng phát (tức là hơn 96% bệnh nhân không cần điều trị cơn bùng phát) vào tháng 16 - 24 và tháng 30 - 36. Có 46% và 38% bệnh nhân đang điều trị ổn định cuối cùng bằng febuxostat 80 hoặc 120 mg x 1 lần/ngày đã hết hoàn toàn hạt tophi sờ thấy được từ lúc ban đầu cho đến lần thăm khám cuối cùng.

Nghiên cứu FOCUS (TMX-01-005) là một nghiên cứu mở rộng kéo dài 5 năm về độ an toàn, đa trung tâm, pha 2, nhãn mở, dành cho những bệnh nhân đã hoàn thành 4 tuần điều trị liều febuxostat theo phương pháp mù đôi trong nghiên cứu TMX-00-004. 116 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu này và được điều trị ban đầu bằng febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày. 62% bệnh nhân không cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ acid uric huyết thanh sUA < 6 mg/dL và 38% bệnh nhân cần điều chỉnh liều để đạt được liều duy trì ổn định. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6 mg/dL (357 μ mol/L) ở lần thăm khám cuối cùng lớn hơn 80% (81-100%) ở mỗi liều febuxostat.

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, đã quan sát thấy các bất thường nhẹ về xét nghiệm chức năng gan ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%). Các tỷ lệ này tương tự như tỷ lệ được báo cáo của allopurinol (4,2%). Giá trị TSH tăng ($> 5,5$ μ IU/mL) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5,5%) và bệnh nhân dùng allopurinol (5,8%) trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở, dài hạn.

Nghiên cứu hậu mãi dài hạn

Nghiên cứu CARES là một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh biến cố tim mạch khi dùng febuxostat so với allopurinol ở những bệnh nhân mắc bệnh gút có bệnh tim mạch

nặng kèm theo, bao gồm tiền sử 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 biến chứng mạch máu lớn hoặc mạch máu nhỏ. Để đạt được sUA dưới 6 mg/dL, chỉnh liều febuxostat từ 40 mg đến 80 mg (bất kể chức năng thận) và chỉnh liều allopurinol theo từng mức tăng 100 mg từ 300 đến 600 mg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và bệnh nhân suy thận nhẹ; chỉnh liều từ 200 đến 400 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình.

Tiêu chí đánh giá chính trong nghiên cứu CARES là thời gian xuất hiện các biến cố tim mạch chính (MACE) lần đầu tiên, bao gồm nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, tử vong do bệnh tim mạch và đau thắt ngực không ổn định với tái thông mạch vành khẩn cấp.

Các chỉ tiêu lâm sàng (chính và phụ) được phân tích theo phân tích mục đích điều trị (ITT) bao gồm tất cả các đối tượng được chọn ngẫu nhiên và được chỉ định ít nhất một liều thuốc nghiên cứu mù đôi.

Nhìn chung 56,6% bệnh nhân rút khỏi thử nghiệm và 45% bệnh nhân chưa hoàn thành tất cả các đợt thăm khám định kỳ.

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

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu CARES

Tiêu chí	Febuxostat (n= 3098)	Allopurinol (n=3092)	Tỷ lệ nguy cơ (95% CI)
	Số bệnh nhân (%)		
Tiêu chí chính là sự xuất hiện các biến cố tim mạch (MACE) - Tử vong do tim mạch - Nhồi máu cơ tim không tử vong, - Đột quỵ không tử vong - Tái thông mạch vành khẩn cấp do đau thắt ngực không ổn định	335 (10,8)	321 (10,4)	1,03 [0,89; 1,21]
Tử vong do tim mạch	134 (4,3)	100 (3,2)	1,34 [1,03; 1,73]
Nhồi máu cơ tim không tử vong	111 (3,6)	118 (3,8)	0,93 [0,72; 1,21]
Đột quỵ không tử vong	71 (2,3)	70 (2,3)	1,01 [0,73; 1,41]

17-C
TY
I
HV
iAT
HỒ

Đau thắt ngực không ổn định với tái tạo mạch khẩn cấp	49 (1,6)	56 (1,8)	0,86 [0,59; 1,26]
Tử vong do nguyên nhân bất kỳ	243 (7,8)	199 (6,4)	1,22 [1,01; 1,47]

Tỷ lệ nhập viện do suy tim, nhập viện vì rối loạn nhịp tim không liên quan đến thiếu máu cục bộ, biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và nhập viện vì cơn thiếu máu não thoáng qua có tỷ lệ tương đương ở 2 nhóm bệnh nhân điều trị bằng febuxostat và allopurinol.

Nghiên cứu FAST: Nghiên cứu độ an toàn trên tim mạch của febuxostat và allopurinol ở bệnh nhân mắc bệnh gút là một nghiên cứu dài hạn với hơn 6000 bệnh nhân mắc bệnh gút và có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Kết quả cho thấy, điều trị bằng febuxostat không thua kém allopurinol khi đánh giá trên các tiêu chí chính về tim mạch, và việc sử dụng lâu dài không gây tăng nguy cơ tử vong hoặc các tác dụng phụ nghiêm trọng so với allopurinol.

Phương pháp nghiên cứu

- **Đối tượng:** người bệnh gút ≥ 60 tuổi, đã được điều trị với allopurinol và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim mạch (trừ những người nhồi máu cơ tim, đột quỵ trong 6 tháng trước đó hoặc suy tim sung huyết nặng, suy thận nặng)
- **Thiết kế:** Nghiên cứu PROBE (prospective, randomised, open-label, blinded- endpoint – tiến cứu, ngẫu nhiên, nhãn mờ, kết cục được làm mù).
- **Mỗi nhóm người bệnh đã được điều trị với allopurinol liều tối ưu để đạt nồng độ urat huyết thanh từ 0 – 357 mmol ($< 6\text{mg/dL}$).**
 - + Nhóm 1 (n = 3065): tiếp tục duy trì điều trị bằng allopurinol liều tối ưu
 - + Nhóm 2 (n = 3063): thay allopurinol bằng febuxostat, bắt đầu với liều 80 mg/ngày, tăng dần liều đến 120 mg/ngày để đạt được nồng độ urat huyết thanh mục tiêu.
- **Liều allopurinol từ 100 – 900 mg/ngày và febuxostat 80 – 120 mg/ngày, với trung vị thời gian theo dõi là 1467 ngày (khoảng 4 năm) và trung vị thời gian theo dõi điều trị là 1324 ngày (khoảng 3,6 năm).**

Kết quả nghiên cứu

- **Tiêu chí đánh giá chính (phối hợp) gồm tử vong do biến cố tim mạch; nhồi máu cơ tim nhập viện nhưng không tử vong hoặc hội chứng mạch vành cấp dương tính với dấu ấn sinh học; hoặc đột quỵ không tử vong với tỷ lệ 7,9% (241 người) ở nhóm 1 và 5,6% (172 người) ở nhóm 2 (HR: 0,85; 95% CI: 0,7 - 1,03; $P_{\text{non-inferiority}} < 0,0001$; $P_{\text{superiority}} = 0,185$).**
- + **Tử vong do biến cố tim mạch:** xảy ra ở 122 người bệnh nhóm 1 (4,0%) và 117 người bệnh nhóm 2 (3,8%) (HR: 0,96; 95% CI: 0,74 – 1,23; $P_{\text{non-inferiority}} = 0,0088$; $P_{\text{superiority}} = 0,730$).
- + **Nhồi máu cơ tim nhập viện nhưng không tử vong hoặc hội chứng mạch vành cấp dương tính với dấu ấn sinh học:** xảy ra ở 110 người bệnh nhóm 1 (3,6%) và 102 người bệnh nhóm 2 (3,3%) (HR: 0,93; 95% CI: 0,71 - 1,21; $P_{\text{non-inferiority}} = 0,0067$; $P_{\text{superiority}} = 0,573$).

+ Đột quỵ không tử vong: xảy ra ở 87 người bệnh nhóm 1 (2,8%) và 80 người bệnh nhóm 2 (2,6%) (HR: 0,92; 95%CI: 0,68 – 1,25; $P_{\text{non-inferiority}} = 0,0013$; $P_{\text{superiority}} = 0,591$).

- Tổng số trường hợp tử vong xảy ra ở người bệnh nhóm 1 là 263 người (8,6%) và 222 người (7,2%) (HR: 0,84; 95%CI: 0,7 – 1,01; $P_{\text{non-inferiority}} < 0,0001$; $P_{\text{superiority}} = 0,063$).

Kết luận

- Febuxostat không thua kém liệu pháp allopurinol khi đánh giá trên các tiêu chí chính về tim mạch và việc sử dụng lâu dài không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc các tác dụng phụ nghiêm trọng so với allopurinol.
- Tỷ lệ tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.
- Cần xem xét lại và sửa đổi lời khuyên về việc tránh sử dụng febuxostat trong điều trị gút ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở các đối tượng 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 với liều dùng sau khi dùng liều đơn và nhiều liều 10 mg đến 120 mg. Đối với các liều từ 120 mg đến 300 mg, đã quan sát thấy một mức tăng lớn hơn sự tăng tỷ lệ với liều dùng về AUC đối với febuxostat. 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 khoảng 5-8 giờ.

Phân tích dược động học/dược lực học quần thể đã được tiến hành ở 211 bệnh nhân bị tăng acid uric huyết và bệnh gút, được điều trị bằng febuxostat 40-240 mg x 1 lần/ngày. Nói chung, các thông số dược động học của febuxostat được ước tính bởi các phân tích này phù hợp với các thông số dược động học đạt được từ các đối tượng khỏe mạnh chỉ ra rằng các đối tượng khỏe mạnh là đại diện cho sự đánh giá dược động học/dược lực học ở nhóm bệnh nhân bị bệnh gút.

Hấp thu

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

Sau khi uống nhiều liều 80 mg x 1 lần/ngày hoặc một liều đơn 120 mg với bữa ăn có nhiều chất béo, có sự giảm 49% C_{max} đối với liều 80 mg và giảm 38% C_{max} đối với liều 120 mg, giảm 18% AUC đối với liều 80 mg và giảm 16% AUC đối với liều 120 mg.

Tuy nhiên, không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trong mức giảm về phần trăm đối với nồng độ acid uric huyết thanh khi xét nghiệm (nhiều liều 80 mg). Vì vậy febuxostat có thể được dùng không liên quan đến thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (V_{ss}/F) của febuxostat khoảng 29-75 lít sau khi dùng các liều uống 10-300 mg. Sự gắn kết của febuxostat với protein huyết tương khoảng 99,2% (chủ yếu là với albumin) và không thay đổi trên phạm vi nồng độ đạt được với liều 80 mg và 120

mg. Sự gắn kết của các chất chuyển hóa có hoạt tính với protein huyết tương từ khoảng 82% đến 91%.

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa mạnh do sự liên hợp thông qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UDPGT) và sự oxy hóa thông qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). 4 chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính dược lý đã được xác định, trong đó 3 chất có trong huyết tương người. Các nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy những chất chuyển hóa oxy hóa trên được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 hoặc CYP2C9 và febuxostat liên hợp glucuronid 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 80 mg febuxostat có đánh dấu ¹⁴C, khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không đổi (3%), chất chuyển hoá acyl acglucuronid (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của thuốc và các chất liên hợp (13%) và các chất chuyển hóa khác chưa biết (3%). Ngoài sự bài tiết qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng febuxostat nguyên vẹn (12%), chất chuyển hoá acyl glucuronid (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của thuốc và các chất liên hợp (25%) và các chất chuyển hóa khác chưa biết (7%).

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 mcg.giờ/mL ở nhóm có chức năng thận bình thường đến 13,2 mcg.giờ/mL ở nhóm rối loạn chức năng thận nặng. C_{max} của các chất chuyển hóa tăng 2 lần và AUC của các chất chuyển hóa tăng 4 lần. Tuy nhiên, không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Suy gan

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

Tuổi

Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về AUC của febuxostat hoặc các chất chuyển hóa của nó sau nhiều liều uống febuxostat ở các đối tượng lớn tuổi so với các đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh.

Giới tính

Sau khi dùng nhiều liều uống febuxostat, C_{max} cao hơn 24% ở nữ so với nam và AUC cao hơn 12% ở nữ so với nam. Tuy nhiên, C_{max} và AUC được điều chỉnh trọng số tương tự giữa các giới tính. Không cần thiết điều chỉnh liều dựa theo giới tính.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Đã quan sát thấy các ảnh hưởng của thuốc trong các nghiên cứu tiền lâm sàng thường ở mức phơi nhiễm vượt quá mức phơi nhiễm tối đa ở người.

