

Rx- Thuốc bán theo đơn
Viên nén FEBUDAY 40
(Febuxostat 40 mg)

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Febuxostat.....40 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, Lactose monohydrat, Hydroxy propyl cellulose, Croscarmellose natri, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Instacoat Universal white IC-U-1308

ĐƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Febuxostat là chất ức chế xanthin oxidase, hiệu quả điều trị của nó đạt được bằng cách làm giảm acid uric huyết thanh. Ở nồng độ điều trị Febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào việc tổng hợp và chuyển hóa của purin và pyrimidin.

Ảnh hưởng trên nồng độ acid uric và xanthin: Ở người khỏe mạnh, Febuxostat gây ra sự giảm phụ thuộc liều đối với nồng độ acid uric huyết thanh trung bình trong vòng 24 giờ và làm tăng nồng độ xanthin huyết thanh trung bình trong vòng 24 giờ. Ngoài ra, có sự giảm bài tiết acid uric nước tiểu hàng ngày toàn phần. Tương tự, có sự tăng bài tiết Xanthin trong nước tiểu hàng ngày toàn phần. Sự giảm tỉ lệ phần trăm acid uric huyết thanh trung bình trong vòng 24 giờ nằm trong khoảng 40% - 50% ở liều 40 mg và 80 mg.

Ảnh hưởng đối với sự tái khử cực ở tim: Ảnh hưởng của Febuxostat đối với sự tái khử cực ở tim được đánh giá bằng khoảng QTc đã được báo cáo ở người khỏe mạnh bình thường và bệnh nhân gút. Febuxostat ở liều lên tới 300mg/ngày, ở trạng thái ổn định, không cho thấy ảnh hưởng trên khoảng QTc.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người khỏe mạnh, nồng độ huyết tương tối đa (C_{max}) và AUC của Febuxostat tăng tỉ lệ với liều sau khi dùng liều đơn và đa liều 10 mg đến 120mg. Không có tích lũy ở liều điều trị được dùng mỗi 24 giờ. Febuxostat có vòng đời bán thải trung bình ($t_{1/2}$) kiểu biến khoảng 5-8 giờ.

Sự hấp thu của Febuxostat có gắn phóng xạ sau khi dùng liều dự đoán ít nhất là 49% (dựa trên tổng hoạt tính phóng xạ được tái hấp thu từ nước tiểu). Nồng độ huyết tương tối đa của Febuxostat đạt được từ 1 đến 1,5 giờ sau khi uống. Sau khi uống đa liều 40 mg và 80 mg, một lần/ ngày, C_{max} đạt khoảng $1,6 \pm 0,6$ mcg/ml và $2,6 \pm 1,7$ mcg/ml tương ứng. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén Febuxostat vẫn chưa được báo cáo.

Thể tích phân bố kiểu biến trung bình của Febuxostat (VSS/F) là khoảng 50 L (CV ~ 40%). Liên kết của Febuxostat với protein huyết tương khoảng 99,2% (chủ yếu với albumin) và không đổi trong khoảng nồng độ đạt được khi dùng liều 40mg và 80mg.

Febuxostat được chuyển hóa rộng rãi bằng sự liên kết qua uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) enzymes gồm UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 và UGT2B7 và sự oxy hóa qua cytochrome P450 (CYP) enzymes gồm CYP1A2, 2C8 và 2C9 và non-P450 enzymes. Vai trò của mỗi đồng vị enzyme trong quá trình trao đổi chất của Febuxostat là không rõ ràng. Sự oxy hóa của chuỗi isobutyl dẫn đến sự hình thành các chất chuyển hóa hydroxy có dược tính, tất cả đều xảy ra trong huyết tương của người ở một mức độ thấp hơn nhiều so với Febuxostat.

Febuxostat được bài tiết bằng cả hai đường gan và thận. Sau khi uống liều 80 mg Febuxostat được gắn ^{14}C , khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng Febuxostat không đổi (3%), dạng glucuronid acyl (30%), các dạng chuyển hóa do oxy hóa và dạng liên hợp của nó (13%), các chất chuyển hóa không được biết khác (3%). Ngoài sự bài tiết qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng Febuxostat không đổi (12%), dạng glucuronid acyl (1%), chất chuyển hóa oxy hóa và dạng liên hợp của nó (25%), và các chất chuyển hóa khác không được biết (7%).

CHỈ ĐỊNH

Điều trị chứng tăng acid uric huyết khi tinh thể urat đã hình thành (bao gồm tiền sử, sự hiện diện của u cục (hạt tophi) và/hoặc viêm khớp do gút).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo của Febuxostat là 40 mg hoặc 80 mg/lần/ ngày. Có thể dùng thuốc mà không cần quan tâm đến thức ăn hoặc sử dụng các thuốc kháng acid.

Liều Febuxostat 80 mg được khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân không đạt mức acid uric huyết (sUA) nhỏ hơn 6 mg/dl sau 2 tuần dùng liều 40 mg.

Liều Febuxostat 120 mg ngày một lần có thể được xem xét nếu chỉ số acid uric huyết thanh > 6 mg/dl (357µmol/l) sau 2-4 tuần dùng liều 80 mg.

Mục tiêu điều trị là giảm và duy trì acid uric huyết thanh dưới 6 mg/dl (357µmol/l). Kiểm tra để đạt mục tiêu này, sUA <6mg/dl có thể được thực hiện sớm nhất là 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị Febuxostat.

Ngăn ngừa cơn gút cấp:

Sau khi khởi đầu điều trị với Febuxostat, sự gia tăng cơn gút cấp thường xuyên được báo cáo. Sự tăng này là do thay đổi chỉ số acid uric huyết thanh,

kết quả của việc huy động urate từ kho dự trữ ở mô. Dự phòng cơn gút cấp với một thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hay colchicine được khuyến cáo khi khởi đầu điều trị với Febuxostat. Khuyến cáo dự phòng cơn gút cấp ít nhất là 6 tháng. Nếu cơn gút cấp xảy ra trong quá trình điều trị với Febuxostat, cần ngưng tiếp tục sử dụng. Cơn gút cấp nên được kiểm soát đồng thời, khi thích hợp ở từng bệnh nhân.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- Bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Hiệu quả và an toàn không được đánh giá đầy đủ ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
- Bệnh nhân suy gan: Liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ là 80 mg. Những thông tin có sẵn ở bệnh nhân suy gan trung bình là hạn chế. Hiệu quả và an toàn của Febuxostat chưa được báo cáo ở bệnh nhân suy gan nặng.
- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.
- Trẻ em và thanh thiếu niên: Không có kinh nghiệm ở trẻ em và thanh thiếu niên, việc sử dụng Febuxostat ở những bệnh nhân này không được khuyến cáo.
- Bệnh nhân ghép tạng: Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân ghép tạng, sử dụng Febuxostat ở những bệnh nhân này không được khuyến cáo.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân đang điều trị với azathioprin, mercaptopurin, hoặc theophyllin (xem Tương tác thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Cơn gút cấp

Để ngăn ngừa cơn gút cấp khi khởi đầu điều trị với Febuxostat, điều trị dự phòng đồng thời với một chống viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicine được khuyến cáo (xem Liều lượng và cách dùng).

Bệnh lý tim mạch

Trong các nghiên cứu kiểm soát ngẫu nhiên được báo cáo, có một tỷ lệ cao hơn của các trường hợp huyết khối tim mạch (từ vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong) trong bệnh nhân được điều trị với Febuxostat [0,74/100 P-Y (95% CI 0,36-1,37)] so với allopurinol [0,60/100 PY (95% CI 0,16-1,53)]. Một mối quan hệ nhân quả với Febuxostat chưa được thiết lập. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của nhồi máu cơ tim (MI) và đột quỵ.

Tăng men gan

Trong các nghiên cứu kiểm soát ngẫu nhiên được báo cáo, tăng transaminase lớn hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đã được báo cáo (AST: 2%, 2%, và ALT: 3%, 2% tương ứng ở những bệnh nhân được điều trị với Febuxostat và allopurinol). Không có báo cáo về mối quan hệ giữa liều lượng-tác dụng đối với sự tăng men transaminase này. Kiểm tra chức năng gan được khuyến cáo, ví dụ: 2 và 4 tháng sau khi bắt đầu điều trị với Febuxostat và định kỳ sau đó.

Rối loạn tuyến giáp

Tăng giá trị TSH (>5,5 µIU / ml) được báo cáo ở bệnh nhân điều trị lâu dài với Febuxostat (5,0%). Cần thận trọng khi sử dụng Febuxostat ở những bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp.

Trẻ em:

Hiệu quả và an toàn của Febuxostat chưa được thiết lập ở bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi.

Tăng acid uric máu nhẹ cấp:

Không có nghiên cứu được báo cáo ở những bệnh nhân tăng acid uric máu thứ cấp (bao gồm cả người ghép tạng); không khuyến cáo sử dụng Febuxostat ở những bệnh nhân mà tỷ lệ hình thành urate được tăng lên rất nhiều (ví dụ: bệnh ác tính và điều trị bệnh, hội chứng Lesch-Nyhan). Trong rất ít trường hợp, nồng độ của xanthin trong nước tiểu có thể tăng đủ để có lắng đọng trong đường tiết niệu.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Febuxostat có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Chưa có nghiên cứu đầy đủ của Febuxostat ở phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng Febuxostat trong suốt thời gian mang thai trừ khi lợi ích mang lại cao hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Người ta không biết liệu thuốc có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Febuxostat không nên sử dụng ở phụ nữ cho con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc nhóm Xanthin oxidase (XO)

Febuxostat là một chất ức chế xanthin oxidase. Nghiên cứu tương tác thuốc của Febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi XO (ví dụ, theophyllin, mercaptopurin, azathioprin) chưa được báo cáo. Sự ức chế của XO bởi Febuxostat có thể gây tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến độc tính. Febuxostat được chống chỉ định ở những bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin, mercaptopurin, hoặc theophyllin (xem Chống chỉ định).

Thuốc hóa trị gây độc tế bào

Nghiên cứu tương tác thuốc của Febuxostat với thuốc hóa trị gây độc tế bào không được báo cáo. Không có số liệu về sự an toàn của Febuxostat trong suốt quá trình hóa trị liệu gây độc tế bào.

Các nghiên cứu tương tác thuốc in vivo

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thường gặp

Trong ba nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, ngẫu nhiên được báo cáo (1, 2 và 3) trong thời gian từ 6 đến 12 tháng, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo bởi các bác sĩ điều trị có liên quan đến thuốc nghiên cứu. **Bảng 1** dưới đây tổng kết các tác dụng không mong muốn báo cáo ở tỷ lệ ít nhất là 1% ở nhóm điều trị với Febuxostat và ít nhất là 0,5% lớn hơn so với nhóm giả dược.

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất dẫn đến việc ngưng điều trị là các bất thường chức năng gan: 1,8% với Febuxostat 40 mg; 1,2% với Febuxostat 80 mg và 0,9% với đối tượng được điều trị bằng allopurinol.

Ngoài các phản ứng bất lợi được trình bày trong **Bảng 1**, chóng mặt được báo cáo >1% đối tượng điều trị với Febuxostat mặc dù không phải ở tỷ lệ lớn hơn 0,5% so với giả dược.

Table 1: Trên nghiên cứu kiểm soát được báo cáo, tác dụng không mong muốn xảy ra ở 1% bệnh nhân điều trị với Febuxostat và ít nhất 0,5% lớn hơn so với những quan sát trên bệnh nhân dùng giả dược

Tác dụng không mong muốn	Giả dược	Febuxostat		allopurinol*
		40 mg/ngày	80 mg/ngày	
Bất thường chức năng gan	6.6%	4.6%	4.2%	
Buồn nôn	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
Đau khớp	0%	1.1%	0.7%	0.7%
Phát ban	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

* Bệnh nhân sử dụng allopurinol, 10 dùng liều 100 mg, 145: dùng liều 200 mg và 1122: dùng liều 300 mg đưa vào mức độ suy thận.

Ít gặp

Máu và các rối loạn hệ thống bạch huyết: thiếu máu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, phi đại lách, giảm tiểu cầu.

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

Tai và đường rôi (tai trong): điếc, ù tai, chóng mặt.

Rối loạn về mắt: thị lực bị mờ.

Rối loạn tiêu hóa: chướng bụng, đau bụng, táo bón, khô miệng, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày, khó chịu đường tiêu hóa, đau nướu, thổ huyết, toan dịch vị, đại tiện phân có máu, loét miệng, viêm tụy, loét dạ dày, nôn mửa và tiêu chảy.

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

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

Rối loạn hệ thống miễn dịch: quá mẫn.

Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng: chán ăn, giảm/tăng thêm ăn, mất nước, đái tháo đường, tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng triglycerid máu, hạ kali máu, giảm/tăng trọng lượng.

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

Rối loạn hệ thống thần kinh: vị giác thay đổi, rối loạn cân bằng, tai biến mạch máu não, hội chứng Guillain-Barré, nhức đầu, liệt nhẹ bán thân, giảm cảm giác, giảm khứu giác, hôn mê, suy giảm tinh thần, đau nửa đầu, dị cảm, buồn ngủ, thiếu máu cục bộ thoáng qua, run.

Rối loạn tâm thần: kích động, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, dễ bị kích thích, giảm ham muốn tình dục, căng thẳng, hoang loạn, thay đổi tính cách.

Da và rối loạn các mô dưới da: rụng tóc, phù mạch, viêm da, chứng da về nổi, bầm máu, chàm bội nhiễm, thay đổi màu tóc, tóc tăng trưởng bất thường, tăng tiết mồ hôi, lột da, xuất huyết dưới da, mẫn cảm ánh sáng, ngứa, ban xuất huyết, sự đổi màu da/thay đổi sắc tố da, tổn thương da, da có mùi bất thường, nổi mề đay.

Rối loạn mạch máu: đỏ bừng mặt, tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Các thông số phòng thí nghiệm: kéo dài thời gian kích hoạt một phần thromboplastin, tăng creatine, giảm bicarbonate, tăng natri, bất thường EEG, tăng đường huyết, tăng cholesterol, tăng triglyceride, tăng amylase,

