

Rx “Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

BLUTI 120

“Để xa tâm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Febuxostat 120 mg

Thành phần tá dược: Magnesi stearat, Silica keo dạng khan, Cellulose vi tinh thể, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose natri, Lactose monohydrat, Poloxamer 407, Titanium dioxide (E171), Talc, lớp bao Opadry II màu vàng 85F32004 chứa Macrogol, Oxid sắt màu vàng (E172), Polyvinylalcohol thủy phân một phần.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim hình thuôn dài, hai mặt lõm, màu vàng, một mặt khắc số "120".

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 bị sạn urat và/hoặc viêm khớp trong bệnh gút).

Bluti120 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).

Bluti được chỉ định ở người lớn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Bệnh gút: Liều khuyến cáo của febuxostat là 80mg, 1 lần/ngày không phụ thuộc vào bữa ăn. Nếu nồng độ acid uric huyết thanh > 6 mg/dL (357 μ mol/L) sau 2 - 4 tuần, khuyến cáo dùng febuxostat với liều 120mg, 1 lần/ngày.

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

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

Hội chứng ly giải khối u: Liều khuyến cáo của febuxostat là 120 mg, 1 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 lớn tuổi

Không cần 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).

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 còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình.

Hội chứng ly giải khối u: trong giai đoạn III của thử nghiệm loại trừ đối tượng bị suy gan nặng.

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của febuxostat ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

Bluti dùng đường uống

Bệnh nhân có thể sử dụng Bluti 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

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 quỵ 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 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 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.

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 sau khi lưu hành thuốc. Trong hầu hết các 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. Các 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 FEBURIC 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 kháng viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicin trong ít nhất 6 tháng.

Nếu một đợt bùng phát bệnh gút xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat, không nên ngưng thuốc. Nên xử trí 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 Xanthine

Ở những bệnh nhân có tỷ lệ hình thành urat tăng cao (ví dụ bệnh ác tính và điều trị của nó, 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.

Mercaptopurine / azathioprine

Không khuyến cáo sử dụng Febuxostat ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng mercaptopurine/azathioprine vì sự ức chế xanthine oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng

độ mercaptopurine/azathioprine trong huyết tương và có thể gây độc nặng. Không có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện ở người.

Trường hợp không thể tránh được sự kết hợp này, khuyến cáo giảm liều mercaptopurine / azathioprine. Dựa trên phân tích mô hình và mô phỏng dữ liệu từ một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột, khi dùng chung với febuxostat, liều mercaptopurine/azathioprine nên giảm xuống 20% hoặc ít hơn so với liều đã kê trước đó để tránh các tác dụng về huyết học có thể xảy ra.

Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ và liều mercaptopurine/azathioprine sau đó nên được điều chỉnh dựa trên đánh giá về đáp ứng điều trị và sự khởi đầu của các tác dụng độc hại cuối cùng.

Bệnh nhân được ghép tạng

Vì chưa có kinh nghiệm ở những người ghép tạng, không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.

Theophylline

Sử dụng đồng thời Febuxostat 80mg và liều đơn theophyllin 400mg cho đối tượng khỏe mạnh không cho thấy bất kỳ sự tương tác nào về mặt dược động học. Febuxostat 80mg 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 theophyllin. Không có dữ liệu nghiên cứu cho febuxostat 120mg.

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 trị số hormon kích thích tuyến giáp TSH ($> 5.5 \mu\text{IU/mL}$) 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

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

Bluti có chứa natri. Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên, có nghĩa là về bản chất là "không có natri".

SỬ DỤNG 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 sử dụng febuxostat đã không cho thấy bất kỳ tác dụng bất lợi nào của febuxostat đối với sự mang thai hoặc đối với sức khỏe của thai/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến việc mang thai, sự phát triển của phôi/thai hoặc sự sinh đẻ. Chưa rõ các nguy cơ có thể xảy ra 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 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 sinh sản lên đến 48mg/kg/ngày cho thấy không có tác dụng bất lợi nào phụ thuộc liều đối với khả năng sinh sản. Chưa rõ ảnh hưởng của febuxostat đến khả năng sinh sản ở 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 với việc 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 một cách hợp lý rằng Bluti không ảnh hưởng bất lợi đến hiệu năng hoạt động.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Mercaptopurine/ azathioprine

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 chưa được thực hiện (ngoại trừ theophylline).

Mô hình hóa và phân tích mô phỏng dữ liệu từ một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột trong trường hợp dùng đồng thời với febuxostat, nên giảm liều mercaptopurine/ azathioprine xuống còn 20% hoặc ít hơn so với liều được chỉ định trước đó.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat với hóa trị liệu gây độc tế bào khác chưa được thực hiện. Không có dữ liệu về tính an toàn của febuxostat trong điều trị gây độc tế bào.

Rosiglitazon và chất nền CYP2C8

Febuxostat được thấy là chất ức chế yếu của CYP2C8 trên *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời 120mg febuxostat QD với uống một liều đơn 4mg rosiglitazone không có ảnh hưởng nào trên dược động học của rosiglitazone và chất chuyển hóa của nó N - desmethyl rosiglitazon, điều này chỉ ra rằng febuxostat không phải là chất ức chế enzyme CYP2C8 trên *in vivo*. Bởi vậy, sử dụng đồng thời febuxostat với rosiglitazone và các chất nền CYP2C8 được cho là không cần phải điều chỉnh liều cho những chế phẩm này.

Theophylline

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 QD 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 dữ liệu cho febuxostat 120mg.

Naproxen và các chất ức chế glucuronid hóa khác

Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym Uridine Glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế sự glucuronid hóa như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) và probenecid, trên lý thuyết có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ febuxostat. Ở những đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250mg hai lần mỗi ngày có liên quan với sự tăng mức tiếp xúc với febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và $t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng naproxen hoặc các thuốc ức chế NSAID/COX - 2 khác không liên quan đến bất kỳ sự gia tăng có ý nghĩa lâm sàng nào về các tác dụng không mong muốn. Febuxostat có thể được sử dụng đồng thời với naproxen mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc naproxen.

Chất gây cảm ứng sự glucuronid hóa

Các chất 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 sự glucuronid hóa. 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/ indometacin/ 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 febuxostat (80mg hoặc 120mg một lần mỗi ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin trên những bệnh nhân khỏe mạnh. Chỉ số chuẩn hóa quốc tế INR và hoạt tính yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với febuxostat.

Desipramine/ chất nền CYP2D6

Febuxostat đã được chứng minh là một chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, febuxostat 120mg, 1 lần/ngày (QD) dẫn đến tăng trung bình 22% về AUC của desipramine - một chất nền 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 chất nền của CYP2D6 khác không cần phải điều chỉnh liều đối với các hợp chất này.

Các thuốc kháng axit

Việc uống đồng thời với thuốc kháng axit chứa magie hydroxit và nhôm hydroxit 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 mà không cần quan tâm đến việc sử dụng thuốc kháng axit.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4072 đối tượng được điều trị ít nhất là với liều từ 10mg đến 300mg) và tác dụng không mong muốn thu thập được sau khi lưu hành thuốc là các đợt bùng phát bệnh gút, chức năng gan bất thường, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, phát ban và phù nề. Mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn này phần lớn là nhẹ hoặc trung bình. Hiếm có các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng liên quan đến febuxostat, trong đó một số liên quan đến các triệu chứng toàn thân đã xảy ra sau khi lưu hành thuốc.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$) và hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat được liệt kê dưới đây.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu mở rộng, dài hạn, pha 3 kết hợp và sau khi lưu hành thuốc

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<u>Hiếm gặp</u> Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt *
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 hormon kích thích tuyến giáp trong máu
Rối loạn mắt	<u>Hiếm gặp</u> Mờ mắt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<u>Thường gặp****</u> Đợt bùng phát bệnh gút <u>Ít gặp</u> Bệnh đái tháo đường, tăng lipid máu, giảm cảm giác thèm ăn, tăng cân <u>Hiếm gặp</u> Giảm cân, tăng cảm giác thèm ăn, biếng ăn
Rối loạn tâm thần	<u>Ít gặp</u> Giảm ham muốn tình dục, mất ngủ <u>Hiếm gặp</u> Lo lắng
Rối loạn hệ thần kinh	<u>Thường gặp</u> Đau đầu <u>Ít gặp</u> Chóng mặt, loạn cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, thay đổi vị giác, giảm xúc giác, hạ huyết áp
Rối loạn tai và mê đạo	<u>Hiếm gặp</u> Ù tai
Rối loạn tim	<u>Ít gặp</u> Rung tâm nhĩ, đánh trống ngực, bất thường trên điện tâm đồ

	(ECG)
Rối loạn mạch máu	<u>Ít gặp</u> Tăng huyết áp, đỏ bừng, nóng bừng
Rối loạn hệ hô hấp	<u>Ít gặp</u> Khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho
Rối loạn đường tiêu hóa	<u>Thường gặp</u> Tiêu chảy **, buồn nôn <u>Ít gặp:</u> Đau bụng, 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 <u>Hiếm gặp</u> Viêm tụy, loét miệng
Rối loạn gan mật	<u>Thường gặp</u> Bất thường chức năng gan ** <u>Ít gặp</u> Sỏi mật <u>Hiếm gặp</u> Viêm gan, vàng da *, tổn thương gan *
Rối loạn da và mô dưới da	<u>Thường gặp</u> Phát ban (bao gồm các loại phát ban khác nhau được báo cáo với tần suất thấp hơn, xem bên dưới) <u>Ít gặp</u> Viêm da, mề đay, ngứa, đổi màu da, tổn thương da, chấm xuất huyết, phát ban dát vàng, ban dát sần, phát ban sần <u>Ít gặp</u> Hoại tử biểu bì nhiễm độc*, Hội chứng Stevens-Johnson*, phù mạch*, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)*, ban đỏ, phát ban tróc vảy, phát ban dạng nang, nổi mụn nước, mụn mủ phát ban, phát ban ngứa*, ban đỏ, phát ban morbilliform, rụng tóc, chứng hyperhidrosis.
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	<u>Ít gặp</u> Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch <u>Hiếm gặp</u> Tiêu cơ vân *, cứng khớp, cứng cơ xương
Rối loạn thận và tiết niệu	<u>Ít gặp</u> Suy thận, sỏi thận, đái ra máu, tiểu gắt, đạm niệu <u>Hiếm gặp</u> Viêm ống thận mô kẽ *, thôi thúc đi tiểu.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	<u>Ít gặp</u> Rối loạn cương dương
Rối loạn toàn thân và tình trạng	<u>Thường gặp</u> Phù nề

tại chỗ dùng thuốc	<u>Ít gặp</u> Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ở ngực <u>Hiếm gặp</u> Khát nước
Xét nghiệm	<u>Ít gặp</u> Tăng amylase huyết, giảm số lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm số lượng tế bào lympho, tăng creatin huyết, giảm hemoglobin, tăng urê máu, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, giảm huyết áp, tăng lactate dehydrogenase trong máu, tăng kali huyết <u>Hiếm gặp</u> Tăng glucose huyết, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatine phosphokinase trong máu *

* Tác dụng không mong muốn được ghi nhận sau khi lưu hành thuốc

** 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 Đặc tính Dược lực học về tỷ lệ các đợt bùng phát bệnh gút trong các nghiên cứu pha 3 riêng biệt ngẫu nhiên có đối chứng.

Mô tả các tác dụng không mong muốn đã chọn

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 phản vệ/sốc, đã xảy ra sau khi lưu hành. Hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc được đặc trưng bởi phát ban da tiến triển đi kèm với bóng nước hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Phản ứng quá mẫn với febuxostat có thể liên quan với những triệu chứng sau đây: phản ứng da đặc trưng bởi ban dát sần thâm nhiễm, phát ban toàn thân hoặc tróc vảy, ngoài ra còn có tổn thương da, phù mắt, sốt, bất thường về huyết học như giảm tiểu cầu và bạch cầu ưa acid và liên quan đến một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm viêm ống thận mô 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. Sau đó, tần suất các đợt bùng phát bệnh gút giảm phụ thuộc thời gian. Khuyến cáo điều trị dự phòng bùng phát bệnh gút.

Hội chứng ly giải khối u

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, pha 3, đa trung tâm FLORENCE (FLO-01) nghiên cứu thử nghiệm về febuxostat có đối chứng với allopurinol (346 bệnh nhân đang hóa trị cho các khối u ác tính huyết học và có nguy cơ TLS từ trung bình đến cao), chỉ có 22 (6,4%) bệnh nhân nói chung gặp phản ứng bất lợi, cụ thể là 11 (6,4%) bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị. Phần lớn các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Nhìn chung, nghiên cứu FLORENCE không nêu bật thêm được bất kỳ phản ứng bất lợi nào khi dùng febuxostat trong bệnh gút so với các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận, ngoại trừ ba phản ứng có hại sau đây (liệt kê ở trên trong bảng 1).

Rối loạn tim: Ít gặp: Block nhánh trái, nhịp xoang nhanh

Rối loạn mạch: Ít gặp: xuất huyết

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại sau khi cấp phép lưu hành thuốc là rất quan trọng. Nó cho phép giám sát liên tục sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Bệnh nhân quá liều cần được heo dõi bằng cách chăm sóc hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: M04AA03

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

Cơ chế tác dụng

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự chuyển hóa purin ở người và được tạo thành trong các đợt hypoxanthin xanthin acid uric. Cả hai bước trong sự chuyển dạng trên được xúc tác bởi xanthin oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2 - arylthiazol đạt được hiệu quả điều trị làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc xanthin oxidase. Febuxostat là một chất ức chế chọn lọc xanthin oxidase không purin (NP - SIXO) mạnh với một giá trị K_i ức chế in vitro dưới 1 nanomol. Febuxostat đã được chứng minh là ức chế mạnh cả dạng oxy hóa và dạng khử của xanthin oxidase, ở nồng độ điều trị, febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào sự chuyển hóa purin hoặc pyrimidin, tức là guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat phosphoribosyltransferase, orotidin monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.

Hiệu quả và độ an toàn về lâm sàng:

Bệnh gút

Hiệu quả của febuxostat đã được chứng minh trong 3 nghiên cứu then chốt pha 3 (2 nghiên cứu then chốt APEX và FACT và nghiên cứu CONFIRMS bổ sung được mô tả dưới đây) đã được thực hiện ở 4101 bệnh nhân bị tăng acid uric huyết và bệnh gút. Trong mỗi nghiên cứu then chốt pha 3, febuxostat đã cho thấy khả năng trội hơn 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 các nghiên cứu APEX và FACT là tỷ lệ bệnh nhân có 3 trị số nồng độ acid uric huyết thanh hàng tháng cuối cùng < 6.0 mg/dL (357 μ mol/L). Trong nghiên cứu CONFIRMS pha 3 bổ sung, với kết quả có sau khi giấy phép lưu hành cho febuxostat được cấp lần đầu tiên, tiêu chí chính đánh giá 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 được ghép tạng nào đã được bao gồm trong các nghiên cứu này.

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 28 tuần, pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm. Một ngàn bảy mươi hai (1.072) bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: giả dược (n = 134), febuxostat 80mg, 1 lần/ngày (n = 267), febuxostat 120mg, 1 lần/ngày (n = 269), febuxostat 240mg, 1 lần/ngày (n = 134) hoặc allopurinol (300mg, 1 lần/ngày (n = 258) đối với những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu < 1.5 mg/dL hoặc 100mg, 1 lần/ngày (n = 10) đối với những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu >1.5 mg/dL và < 2.0 mg/dL). Febuxostat 240mg (gấp 2 lần liều cao nhất được khuyến cáo) đã được sử dụng như một liều đánh giá độ an toàn.

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

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

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

Bảng 2: Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/dL (357 mol/L) 3 lần thăm khám hàng tháng cuối cùng.

Nghiên cứu	Febuxostat 80mg, 1 lần/ngày	Febuxostat 120mg, 1 lần/ngày	Allopurinol 300/ 100mg, 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 phối hợp	51 %* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

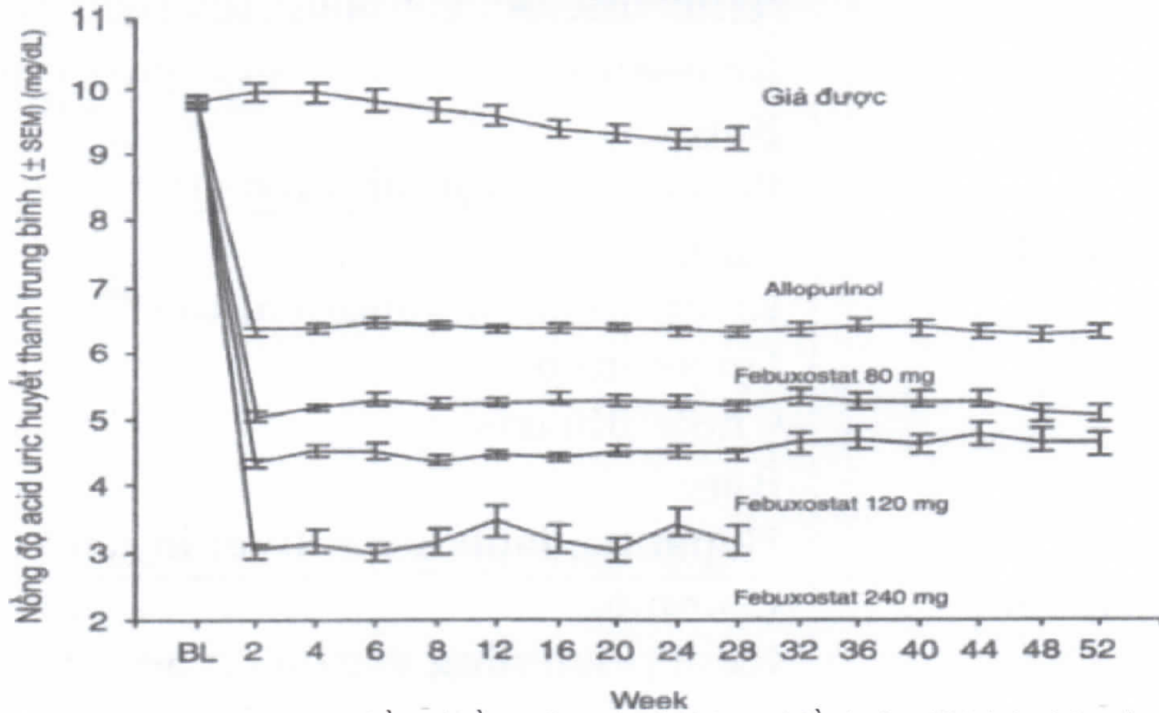
¹ kết quả của các đối tượng nhận 100mg, 1 lần/ngày (n = 10: bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 1.5 và < 2.0mg/dL) hoặc 300mg, 1 lần/ngày (n = 509) được gộp để phân tích.

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

Khả năng febuxostat làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh là ngay tức thì và kéo dài. Sự giảm nồng độ acid uric huyết thanh xuống < 6.0 mg/dL (357 mol/L) đã được ghi nhận vào 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 2 nghiên cứu pha 3 then chốt được thể hiện trong Hình 1.

Hình 1: Nồng độ acid then chốt kết hợp



Lưu ý: 509 bệnh nhân được điều trị bằng allopurinol 300mg, 1 lần/ngày, 10 bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 1.5 và < 2.0mg/dL được cho dùng liều 100mg, 1 lần/ngày (10 bệnh nhân trong số 268 trong nghiên cứu APEX). Febuxostat 240mg đã được sử dụng để đánh giá độ an toàn của febuxostat ở liều gấp hai lần liều cao nhất được khuyến cáo.

Nghiên cứu CONFIRMS: Nghiên cứu CONFIRMS là một nghiên cứu 26 tuần, pha 3, ngẫu nhiên, có đối chứng để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của febuxostat 40mg và 80mg so với allopurinol 300mg hoặc 200mg ở những bệnh nhân bị bệnh gút và tăng acid uric huyết. 2269 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên: febuxostat 40mg, 1 lần/ngày (n = 757), febuxostat 80mg, 1 lần/ngày (n = 756), hoặc allopurinol 300/200 mg, 1 lần/ngày (n = 756). Ít nhất 65% bệnh nhân có suy thận nhẹ - trung bình (có độ thanh thải creatinin 30 - 89mL/phút). Điều trị dự phòng các đợt bùng phát bệnh gút là bắt buộc trong thời gian 26 tuần.

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6.0 mg/dL (357 mol/L) trong lần thăm khám cuối cùng là 45% đối với febuxostat 40mg, 67% đối với febuxostat 80mg và 42% đối với allopurinol 300/200 mg, tương ứng.

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 (ví dụ nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu > 1.5mg/dL và 2.0mg/dL). Đối với các đối tượng suy thận được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng allopurinol, liều được giới hạn ở mức 100mg, 1 lần/ngày. Febuxostat đã đạt được tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả ở 44% bệnh nhân (80mg, 1 lần/ngày), 45% bệnh nhân (120mg, 1 lần/ngày)

và 60% bệnh nhân (240mg, 1 lần/ngày) so với 0% ở nhóm dùng allopurinol 100mg, 1 lần/ngày và nhóm dùng giả dược.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về mức giảm phần trăm đối với nồng độ acid uric huyết thanh ở các đối tượng 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).

Phân tích ở những bệnh nhân bị bệnh gút và suy thận được xác định theo thời gian trong nghiên cứu CONFIRMS và cho thấy febuxostat hiệu quả hơn có ý nghĩa trong việc làm giảm nồng độ urat huyết thanh < 6mg/dL so với allopurinol 300mg/200mg ở những 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 (nghiên cứu APEX và FACT kết hợp) có nồng độ acid uric ban đầu > 10 mg/dL. Trong phân nhóm này febuxostat đã đạt được tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả (nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) < 6.0mg/dL trong 3 lần thăm khám cuối cùng) ở 41% bệnh nhân (80mg, 1 lần/ngày), 48% bệnh nhân (120mg, 1 lần/ngày) và 66% bệnh nhân (240mg, 1 lần/ngày) so với 9% ở nhóm dùng allopurinol 300mg/100mg, 1 lần/ngày và 0% ở nhóm dùng giả dược.

Trong nghiên cứu CONFIRMS, tỷ lệ bệnh nhân đạt được tiêu chí chính đánh giá về hiệu quả (nồng độ acid uric huyết thanh (sUA) < 6.0 mg/dL trong lần thăm khám cuối cùng) đối với những bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh ban đầu > 10mg/dL được điều trị với febuxostat 40mg, 1 lần/ngày là 27% (66/249), với febuxostat 80mg, 1 lần/ngày là 49% (125/254) và với allopurinol 300mg/200mg, 1 lần/ngày là 31% (72/230), tương ứng.

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

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

Nghiên cứu FACT: Trong thời gian điều trị dự phòng 8 tuần, một tỷ lệ lớn hơn của các đối tượng trong nhóm điều trị bằng febuxostat 120mg (36%) cần phải điều trị đợt bùng phát bệnh gút so với cả hai nhóm điều trị bằng febuxostat 80mg (22%) và allopurinol 300mg (21 %). Sau thời gian điều trị dự phòng 8 tuần, tỷ lệ các đợt bùng phát tăng 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 80mg, 120mg) và 11% đối tượng (allopurinol 300mg).

Tỷ lệ các đối tượng cần phải điều trị đợt bùng phát bệnh gút (nghiên cứu APEX và FACT) giảm về mặt số lượng ở các nhóm đã đạt được nồng độ urat huyết thanh trung bình sau mức ban đầu < 6.0mg/dL, < 5.0mg/dL hoặc < 4.0mg/dL so với nhóm đạt được nồng độ urat huyết thanh trung bình sau mức ban đầu > 6.0mg/dL 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 phải điều trị các đợt bùng phát bệnh gút (ngày thứ 1 đến tháng thứ 6) là 31% đối với nhóm febuxostat 80mg và 25% đối với nhóm allopurinol. Không quan sát thấy sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân cần phải điều trị các đợt bùng phát bệnh gút giữa nhóm dùng febuxostat 80mg và nhóm dùng febuxostat 40mg.

Các nghiên cứu mở rộng nhãn mở, dài hạn

Nghiên cứu EXCEL (C02 - 021): Nghiên cứu Excel là một nghiên cứu mở rộng 3 năm về độ an toàn, pha 3, nhãn mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng với allopurinol ở những bệnh nhân đã hoàn thành các nghiên cứu pha 3 then chốt (APEX hoặc FACT). Tổng cộng có 1086 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu: febuxostat 80mg, 1 lần/ngày (n = 649), febuxostat 120mg, 1 lần/ngày (n = 292) và allopurinol 300/100mg, 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 > 6mg/dL được rút khỏi nghiên cứu.

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

Dữ liệu 3 năm cho thấy sự giảm về tỷ lệ các đợt bùng phát bệnh gút với dưới 4% bệnh nhân cần phải điều trị đợt bùng phát (tức là hơn 96% bệnh nhân không cần điều trị đợt bùng phát) ở tháng thứ 16 - 24 và tháng thứ 30 - 36.

46% bệnh nhân điều trị ổn định cuối cùng bằng febuxostat 80mg, 1 lần/ngày và 38% bệnh nhân điều trị ổn định cuối cùng bằng febuxostat 120mg, 1 lần/ngày có sự giảm hoàn toàn các sạn urat nguyên phát 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 5 năm về độ an toàn, pha 2, nhãn mở, đa trung tâm, đối với những bệnh nhân đã hoàn thành 4 tuần dùng febuxostat theo phương pháp mù đôi trong nghiên cứu TMX - 00 - 004. 116 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu và được điều trị ban đầu bằng febuxostat 80mg, 1 lần/ngày. 62% bệnh nhân không cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ acid uric huyết thanh < 6mg/dL và 38% bệnh nhân cần phải điều chỉnh liều để đạt được liều ổn định cuối cùng.

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ urat huyết thanh < 6.0mg/dL (357 μ mol/L) trong lần thăm khám cuối cùng là lớn hơn 80% (81 - 100%) ở mỗi liều febuxostat.

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, đã quan sát thấy các bất thường về xét nghiệm chức năng gan nhẹ ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5.0%). Tỷ lệ này tương tự như tỷ lệ được báo cáo khi dùng allopurinol (4.2%). Các trị số TSH tăng ($> 5.5 \mu\text{IU/mL}$) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng febuxostat (5.5%) và những bệnh nhân điều trị bằng allopurinol (5.8%) trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn.

Hội chứng ly giải khối u

Hiệu quả và độ an toàn của febuxostat trong phòng ngừa và điều trị hội chứng ly giải khối u đã được đánh giá trong nghiên cứu FLORENCE (FLO-01) febuxostat đã cho thấy khả năng trội hơn trong việc làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh so với allopurinol.

Nghiên cứu FLORENCE là một nghiên cứu ngẫu nhiên (1: 1), mù đôi, pha III, nghiên cứu có đối chứng febuxostat 120 mg x 1 lần/ngày với allopurinol 200 đến 600 mg mỗi ngày (liều allopurinol trung bình hàng ngày [$\pm$ độ lệch chuẩn]: $349,7 \pm 112,90$ mg) về mặt kiểm soát nồng độ acid uric huyết thanh. Những bệnh nhân đủ điều kiện phải là ứng cử viên điều trị bằng allopurinol hoặc không được tiếp cận với rasburicase. Tiêu chí chính là diện tích acid uric huyết thanh dưới đường cong (AUC sUA1-8) và sự thay đổi nồng độ creatinin huyết thanh (sC) cả từ lúc ban đầu điều trị đến ngày thứ 8.

Nhìn chung, 346 bệnh nhân có khối u ác tính huyết học đang hóa trị và có nguy cơ trung bình/cao mắc hội chứng ly giải khối u được bao gồm. AUC trung bình sUA1-8 (mgxh/dl) thấp hơn đáng kể với febuxostat ($514,0 \pm 225,71$ so với $708,0 \pm 234,42$; chênh lệch trung bình nhỏ nhất: $-196,794$ [khoảng tin cậy 95%: $-238,600$; $-154,988$]; $p < .0001$). Hơn nữa, nồng độ acid uric huyết thanh trung bình thấp hơn đáng kể với febuxostat kể từ 24 giờ đầu điều trị và vào bất kỳ thời điểm nào sau đó. Không có sự khác biệt đáng kể về sự thay đổi creatinin huyết thanh trung bình (%) xảy ra giữa febuxostat và allopurinol (tương ứng $-0,83 \pm 26,98$ so với $-4,92 \pm 16,70$; chênh lệch trung bình nhỏ nhất: $4,0970$ [khoảng tin cậy 95%: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Đối với điểm cuối phụ, không có sự khác biệt đáng kể nào được phát hiện về tỷ lệ mắc TLS trong phòng thí nghiệm (tương ứng là 8,1% và 9,2% ở nhánh febuxostat và allopurinol; nguy cơ tương đối: $0,875$ [khoảng tin cậy 95%: $0,4408$; $1,769$]; $p = 0,8488$) cũng không phải của TLS lâm sàng (lần lượt là 1,7% và 1,2% ở nhánh febuxostat và allopurinol; nguy cơ tương đối: $0,994$ [khoảng tin cậy 95%: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Tỷ lệ xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng điều trị tổng thể và phản ứng có hại của thuốc là 67,6% so với 64,7% và 6,4% so với 6,4% với febuxostat và allopurinol tương ứng. Trong nghiên cứu FLORENCE, febuxostat đã chứng minh sự kiểm soát tốt hơn nồng độ axit uric huyết thanh so với allopurinol ở những bệnh nhân được lên lịch dùng thuốc sau. Hiện không có dữ liệu đối chứng febuxostat với rasburicase.

Hiệu quả và độ an toàn của febuxostat chưa được xác định ở bệnh nhân TLS cấp tính nặng, ví dụ: ở những bệnh nhân thất bại với các liệu pháp hạ urat khác.

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 10mg đến 120mg. Đối với các liều từ 120mg đến 300mg, 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 10mg đến 240mg 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 - 240mg, 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 80mg và 120mg, 1 lần/ngày, C_{max} khoảng 2.8 - 3.2g/mL đối với liều 80mg, 1 lần/ngày và 5.0 - 5.3g/mL đối với liều 120mg, 1 lần/ngày. Sinh khả dụng tuyệt đối của công thức viên nén febuxostat chưa được nghiên cứu.

Sau khi uống nhiều liều 80mg, 1 lần/ngày hoặc một liều đơn 12 mg với bữa ăn có nhiều chất béo, có sự giảm 49% về C_{max} đối với liều 80mg và giảm 38% về C_{max} đối với liều 120mg, giảm 18% về AUC đối với liều 80mg và giảm 16% về AUC đối với liều 120mg. Tuy nhiên, không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về mức giảm phần trăm đối với nồng độ acid uric huyết thanh khi xét nghiệm (nhiều liều 80mg). 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 - 300mg. 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 80mg và 120mg. 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 glucuronid được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8 và 1A9.

Thải trừ

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

Bệnh nhân suy thận

Sau khi dùng nhiều liều febuxostat 80mg 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 g - giờ/mL ở nhóm có chức năng thận bình thường đến 13.2g - 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.

Bệnh nhân suy gan

Sau khi dùng nhiều liều febuxostat 80mg 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 cao 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 ở nam và AUC cao hơn 12% ở nữ so với ở 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.

Nghiên cứu tiền lâm sàng

Các tác dụng trong những nghiên cứu tiền lâm sàng thường được quan sát thấy ở các mức tiếp xúc vượt quá mức tiếp xúc tối đa ở người.

Tính gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Ở chuột cống đực, sự tăng có ý nghĩa thống kê về các khối u bàng quang (u nhú tế bào chuyển tiếp và ung thư biểu mô) được tìm thấy chỉ liên quan với sỏi xanthin ở nhóm dùng liều cao, với mức tiếp xúc gấp khoảng 11 lần mức tiếp xúc ở người. Không có sự tăng có ý nghĩa về bất kỳ loại khối u nào khác ở chuột nhắt đực hoặc cái hay chuột cống đực hoặc cái. Những phát hiện này được xem là hậu quả của sự chuyển hóa purin đặc hiệu loài và thành phần nước tiểu và không có ý nghĩa đối với việc sử dụng trên lâm sàng.

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

Febuxostat ở các liều uống lên đến 48mg/kg/ngày đã được tìm thấy không có tác dụng trên 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 dụng gây quái thai hoặc gây tổn hại cho thai do febuxostat. Đã thấy có độc tính đối với chuột mẹ ở liều cao đi kèm với giảm chỉ số cai sữa và giảm sự phát triển của con trên chuột cống ở mức tiếp xúc với thuốc gấp khoảng 4.3 lần mức tiếp xúc ở người. Các nghiên cứu về quái thai được thực hiện ở chuột cống ở mức tiếp xúc gấp khoảng 4.3 lần mức tiếp xúc ở người và thỏ mang thai ở mức tiếp xúc gấp khoảng 13 lần mức tiếp xúc ở người không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên

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

Điều kiện bảo quản: Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

BLUEPHARMA - INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A. (Fab. Coimbra)

São Martinho do Bispo, Coimbra, 3045-016, Bồ Đào Nha.

bluepharma[®]
Indústria Farmacêutica, S.A.