

157A2

Colour Specification	Foil size
 Sp. Orange  Black	182 mm

[illegible]

MAZ

R_x

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ADDOFORT 40

Thuốc này chỉ sử dụng theo sự kê đơn của thầy thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Thành phần:

Mỗi viên nén chứa:

Febuxostat 40 mg

Tá dược: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể PH 101, natri croscarmellose, hydroxypropyl cellulose, nước tinh khiết, colloidal khan, magnesi stearat, titan dioxid, hypromellose E-15, propylen glycol.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Chỉ định:

- Điều trị tăng acid uric huyết mạn tính trong các trường hợp đã xảy ra lắng đọng urat (bao gồm tiền sử hoặc hiện tại bị sạn urat và/hoặc viêm khớp trong bệnh gút)

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Liều lượng và cách dùng

- Liều dùng: 80 mg/ lần/ ngày.

Nếu acid uric huyết thanh > 6 mg/dL (357 μ mol/L) sau 2- 4 tuần: xem xét tăng liều đến 120 mg/ lần/ ngày. Nên điều trị dự phòng đợt bùng phát bệnh gút trong ít nhất 6 tháng.

- Cách dùng: uống không phụ thuộc vào bữa ăn.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Hiệu quả và an toàn của thuốc chưa được đánh giá đầy đủ ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút). Không cần thiết điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa.

Suy gan

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

MA2

Liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan nhẹ là 80 mg, thông tin còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan vừa.

Trẻ em

Chưa xác định được hiệu quả và an toàn của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Tác dụng không mong muốn

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần số
Máu và hệ bạch huyết	Giảm tế bào máu, giảm tiểu cầu	Hiếm
Rối loạn nội tiết	Tăng nồng độ hormon tuyến giáp trong máu	Ít gặp
Hệ thống miễn dịch	Sốc phản vệ, quá mẫn thuốc	Hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Cơn gút cấp tính	Thường gặp
	Bệnh đái tháo đường, tăng lipid máu, chán ăn, tăng cân	Ít gặp
	Giảm cân, thèm ăn	Hiếm
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ, giảm ham muốn tình dục	Ít gặp
	Căng thẳng	Hiếm
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt, dị cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, vị giác thay đổi, giảm khứu giác, xúc giác	Ít gặp
Rối loạn mắt	Mờ mắt	Hiếm
Rối loạn tai và mê cung	Ù tai	Hiếm
Các rối loạn tim	Rung nhĩ, đánh trống ngực, ECG bất thường	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp, đỏ bừng, nóng người, xuất huyết	Ít gặp
Rối loạn hệ hô hấp	Khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, buồn nôn	Thường gặp
	Đau bụng, đầy bụng, trào ngược dạ dày – thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa	Ít gặp
	Viêm tụy, viêm loét miệng	Hiếm

Rối loạn gan mật	Bất thường chức năng gan	Thường gặp
	Sỏi mật	Ít gặp
	Viêm gan, vàng da, tổn thương gan	Hiếm
Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết	Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch	Ít gặp
	Tiêu cơ vân, cứng khớp, cứng cơ xương	Hiếm
Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết	Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch	Ít gặp
	Tiêu cơ vân, cứng khớp, cứng cơ xương	Hiếm
Da và các rối loạn mô dưới da	Phát ban	Thường gặp
	Viêm da, mày đay, ngứa, nám da, tổn thương da, ban xuất huyết, nổi mẩn điểm vàng, ban dát sần, có mụn nhỏ	Ít gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson, độc hoại tử biểu bì, phù mạch, phản ứng thuốc với triệu chứng tăng bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân, phát ban nghiêm trọng, ban đỏ, phát ban da tróc vảy, mụn nước nổi mẩn, mụn mủ phát ban, nổi mẩn ngứa, phát ban hồng ban, rụng tóc, quá nhiều mồ hôi	Hiếm
Rối loạn hệ sinh sản	Rối loạn cương dương	Ít gặp
Thể trạng chung	Phù nề	Thường gặp
	Mệt mỏi, đau ngực, tức ngực	Ít gặp
	Khát nước	Hiếm
Xét nghiệm	Tăng amylase máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lympho, tăng creatin, tăng creatinin trong máu, giảm hemoglobin, tăng ure máu, tăng triglycerin máu, tăng cholesterol máu, giảm haematocrit, tăng lactose dehydrogenase máu, tăng kali huyết	Ít gặp
	Glucose máu tăng, kéo dài thời gian thromboplastin, giảm hồng cầu, tăng phosphatase máu, tăng creatin phosphokinase huyết.	Hiếm

Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$), không được biết đến (không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Khuyến cáo và thận trọng:

- Bệnh nhân suy thận nặng, có tiền sử xơ vữa động mạch và/ hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết, có thay đổi chức năng tuyến giáp. Bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim suy huyết có tỷ lệ hình thành urat tăng cao, được điều trị đồng thời bằng mercaptopurin/ azathioprin: không khuyến cáo dùng.
- Bệnh nhân được ghép tạng: chưa có kinh nghiệm điều trị.
- Hiệu quả và độ an toàn chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng và trẻ em dưới 18 tuổi.
- Nguy cơ phản ứng dị ứng/ quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Steven-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ/ sốc cấp tính đe dọa tính mạng.
- Không nên bắt đầu điều trị bằng febuxostat cho đến khi cơn gút cấp đã giảm xuống hoàn toàn. Xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và định kì sau đó.
- Thuốc có chứa 20 mg lactose monohydrate/ viên. Do đó, với những bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng.
- Trong các nghiên cứu đã được tiến hành, tăng giá trị TSH ($> 5,5 \mu\text{IU}/\text{ml}$) đã được ghi nhận ở khoảng 5,5% bệnh nhân điều trị lâu dài với febuxostat. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có chức năng tuyến giáp thay đổi.

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/ thai nhi 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 febuxostat có được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết của febuxostat vào sữa mẹ và làm 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: Chưa rõ ảnh hưởng của febuxostat đến khả năng sinh sản ở người.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không ảnh hưởng. Tuy nhiên, thuốc có thể gây tác dụng không mong muốn là buồn ngủ, chóng mặt, mờ mắt. Nếu thấy các triệu chứng này, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác và tương kỵ thuốc

Mercaptopurin /azathioprin

Febuxostat ức chế xanthin oxidase (XO), dẫn tới làm tăng nồng độ mercaptopurin/azathioprin trong huyết tương và gây ra độc tính. Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat và các thuốc (trừ theophyllin) được chuyển hóa bởi XO chưa được thực hiện ở người.

Chưa có dữ liệu về độ an toàn của điều trị kết hợp febuxostat với các thuốc điều trị độc tế bào khác.

Cơ chất CYP2C8/ rosiglitazon

Febuxostat là chất ức chế yếu CYP2C8 trên *invitro*. Trong một nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh, sử dụng đồng thời 120 mg febuxostat với một liều duy nhất 4 mg rosiglitazon không có ảnh hưởng nào đến dược động học của rosiglitazon và chất chuyển hóa N-desmethyl rosiglitazon. Do đó, không cần điều chỉnh liều khi dùng phối hợp febuxostat với rosiglitazon hoặc các cơ chất CYP2C8.

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 tăng nồng độ theophyllin trong tuần hoàn như các chất ức chế XO đã được báo cáo trước đây hay không. Kết quả nghiên cứu cho thấy, dùng đồng thời febuxostat 80 mg với liều duy nhất 400 mg theophyllin không 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 80 mg và theophyllin. Không có dữ liệu cho febuxostat 120 mg.

Naproxen và các chất ức chế sự glucuronid hóa khác

Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym Uridine Glucuronosyl transferase (UGT). Về mặt lý thuyết, các thuốc ức chế glucuronidation (như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và probenecid) có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ febuxostat. Ở những người khỏe mạnh, sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg, 2 lần/ ngày có liên quan đến sự tăng mức tiếp xúc của febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và $t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng naproxen hoặc các thuốc ức chế NSAID / Cox-2 khác không liên quan với bất kỳ sự tăng nào về phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều của febuxostat hoặc naproxen khi dùng đồng thời 2 thuốc này.

Thuốc gây cảm ứng sự glucuronid hóa

Các chất gây cảm ứng mạnh enzym UGT có thể làm tăng chuyển hoá febuxostat, dẫn tới làm giảm hiệu quả điều trị. Do đó, khuyến cáo nên theo dõi nồng độ acid uric huyết thanh 1-2 tuần sau khi bắt đầu điều trị đồng thời febuxostat và một thuốc gây cảm ứng mạnh sự glucuronid hóa. Ngược lại, việc ngừng điều trị một chất gây cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ febuxostat trong huyết tương.

Handwritten signature

Colchicin / indometacin / hydrochlorothiazid / warfarin

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

Không cần điều chỉnh liều febuxostat khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazide.

Không cần điều chỉnh liều warfarin khi dùng đồng thời với febuxostat. Dùng kết hợp febuxostat (80 mg hoặc 120 mg, 1 lần/ ngày) với warfarin ở các đối tượng khỏe mạnh không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin. 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.

Cơ chất CYP2D6/ desipramin

Febuxostat được chứng minh là chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, 120 mg febuxostat, 1 lần/ ngày làm 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*. Do đó, không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng kết hợp febuxostat với các cơ chất của CYP2D6 khác.

Thuốc kháng acid

Việc uống đồng thời với một thuốc kháng acid có chứa magnesi hydroxid và nhôm hydroxid 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. Do đó, febuxostat có thể được dùng không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng acid

Tương kỵ thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí:

Trong trường hợp quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Dược lực học

Cơ chế hoạt động

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purine ở người và được tạo ra theo các bước hypoxanthine → xanthine → acid uric. Cả 2 bước trong quy trình này được xúc tác bởi xanthine oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất của 2-arythiazole có tác dụng giảm acid uric huyết thanh thông qua ức chế chọn lọc XO. Febuxostat đã được chứng minh là ức chế mạnh cả hình thức oxy hóa và giảm XO. Ở nồng độ điều trị, febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào quá trình purine hoặc pyrimidin hóa, cụ thể là guanine deaminase, hypoxanthine hoặc purine nucleoside phosphorylase.

Dược động học

Hấp thu

Febuxostat hấp thu nhanh chóng ($t_{\max}$ là 1,0-1,5 giờ) và ít nhất 84% liều được hấp thu. Sau khi uống một lần hoặc lặp lại nhiều lần liều 80 mg – 120 mg/ ngày, nồng độ tối đa $C_{\max}$ lần lượt là 2,8 – 3,2 mcg/ml và 5,0 -5,3 mcg/ml.

Theo nghiên cứu, khi uống lặp lại liều 80 mg/lần/ngày hoặc 120 mg/lần/ngày, đi kèm với bữa ăn nhiều chất béo, $C_{\max}$ giảm lần lượt 49% và 38%, AUC giảm lần lượt là 18% và 16%. Tuy nhiên sự thay đổi này không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả lâm sàng của thuốc.

Phân bố

Thể tích phân bố khi ổn định của febuxostat là 29-75 L sau khi uống liều 10-300 mg. Khoảng 99,2% febuxostat liên kết với protein huyết tương (chủ yếu là albumin). Protein huyết tương liên kết với khoảng 82 -91% chất chuyển hóa còn hoạt tính.

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa chủ yếu qua phản ứng liên hợp dưới xúc tác của enzym uridin diphosphat glucuronosyl transferase (UDPGT) và oxy hóa thông qua cytochrome P450 (CYP 450). Có bốn chất chuyển hóa hydroxyl đã được chứng minh là còn hoạt tính.

Thải trừ

Febuxostat thải trừ qua gan và thận. Sau khi uống liều 80 mg febuxostat, gần 49% thuốc được thải trừ qua nước tiểu và 45% qua phân. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 5-8 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Sau khi uống lặp lại liều 80mg với bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng, $C_{\max}$ không khác biệt đáng kể với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. AUC ở bệnh nhân suy thận nặng tăng khoảng 1,8 lần so với nhóm chức năng thận bình thường và $C_{\max}$ tương ứng tăng lên 2-4 lần. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa.

Suy gan

Sau khi uống lặp lại liều 80 mg/ngày ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc vừa (Child-Pugh B), $C_{\max}$ và AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó không thay đổi đáng kể so với người chức năng gan bình thường. Không có nghiên cứu đã được tiến hành với những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Người cao tuổi

Không có sự thay đổi đáng kể về AUC của febuxostat hoặc các chất chuyển hóa của nó sau khi uống nhiều liều ở bệnh nhân cao tuổi so với người trẻ khỏe mạnh.

Giới tính

Sau khi uống nhiều liều febuxostat, C_{max} và AUC ở nữ giới cao hơn lần lượt là 24% và 12% so với nam giới. Tuy nhiên, không cần thiết điều chỉnh liều dựa trên giới tính.

Đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên.

TCCL: TCCS

Bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng

Nhà sản xuất:

ACME FORMULATION PVT. LTD.

Địa chỉ: Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, H.P. 174101, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

NAS