

Rx

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Friburine 80mg

(Febuxostat 80mg)

Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Để xa tầm tay của trẻ em.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa

Dược chất: Febuxostat 80 mg

Tá dược: Microcrystallin cellulose, lactose monohydrat, natri croscarmellose, povidon K30, crospovidon, tinh bột tiền gelatin hóa, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat, opadry II white, green lake.

CHỈ ĐỊNH

Febuxostat được chỉ định điều trị sự tăng acid uric máu ở bệnh nhân bị bệnh gút mạn tính.

Không dùng để điều trị sự tăng acid uric máu khi không có triệu chứng rõ ràng hoặc chưa xác định trạng thái bệnh lý.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, có thể dùng trong hay ngoài bữa ăn.

Liều dùng:

Người lớn:

Febuxostat được khuyến cáo dùng với liều 40 mg hoặc 80 mg x 1 lần/ngày.

Liều khởi đầu: 40 mg x 1 lần/ngày.

Đối với những bệnh nhân không đạt được nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/dL sau 2 tuần điều trị với liều febuxostat 40 mg, khuyến cáo dùng liều 80 mg x 1 lần/ngày.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận: Hiệu quả và an toàn của febuxostat chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải dưới 30 mL/phút). Không cần điều chỉnh liều khi dùng febuxostat ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều khi dùng febuxostat ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Hiệu quả và an toàn của febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em: Hiệu quả và an toàn của febuxostat ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với febuxostat hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Febuxostat chống chỉ định ở bệnh nhân đang điều trị với azathioprin hay mercaptopurin (xem mục Tương tác thuốc).

THẬN TRỌNG

Bệnh nhân tim mạch: Không khuyến cáo điều trị bằng febuxostat ở bệnh nhân suy tim sung huyết và thiếu máu cục bộ.

Phản ứng quá mẫn / dị ứng thuốc: Phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm khi xảy ra bao gồm hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ / sốc cấp tính, hầu hết xảy ra trong tháng đầu tiên dùng febuxostat. Phản ứng da xảy ra ở một số bệnh nhân đã bị suy thận và/hoặc quá mẫn với allopurinol trước đó. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) thường kết hợp với sốt, sự thay đổi huyết học, ảnh hưởng đến thận hoặc gan trong một số trường hợp. Bệnh nhân phải được thông báo các dấu hiệu, triệu chứng có thể gặp và phải được theo dõi chặt chẽ các triệu chứng dị ứng/nhạy cảm với thuốc. Ngưng sử dụng febuxostat ngay lập tức nếu xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens - Johnson và phản ứng phản vệ cấp tính hay sốc. Febuxostat không được bắt đầu sử dụng lại ở những bệnh nhân này bất kỳ lúc nào.

Cơn gút cấp: Febuxostat không nên được bắt đầu sử dụng khi đang diễn ra cơn gút cấp mà phải chờ cho đến khi cơn gút cấp dịu xuống. Cơn gút cấp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị do thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến huyết động urat từ mô. Cần nhắc sử dụng một NSAID hoặc colchicin để dự phòng cơn gút cấp trong ít nhất 6 tháng khi bắt đầu điều trị với febuxostat. Nếu một cơn gút cấp xuất hiện trong quá trình điều trị với febuxostat, không nên ngưng sử dụng thuốc. Cơn gút cấp nên được theo dõi phù hợp với mỗi bệnh nhân. Tiếp tục điều trị với febuxostat sẽ làm giảm tần suất và cường độ của cơn gút.

Lắng đọng xanthin: Ở những bệnh nhân có sự hình thành urat nhanh chóng (do bệnh ác tính hay hội chứng Lesch - Nyhan), nồng độ xanthin trong nước tiểu có thể (tuy hiếm trường hợp) tăng cao dẫn đến tích tụ trong đường tiết niệu, nếu chưa có kinh nghiệm về điều trị với febuxostat, không nên sử dụng ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân ghép tạng: Chưa có nghiên cứu được tiến hành ở bệnh nhân ghép tạng, không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở đối tượng này.

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

Rối loạn chức năng gan: Trong giai đoạn 3 nghiên cứu lâm sàng, bất thường xét nghiệm chức năng gan nhẹ đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat (5,0%). Xét nghiệm chức năng gan được khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị với febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng.

Rối loạn tuyến giáp: Tăng giá trị TSH (> 5,5 μ U/mL) được quan sát ở những bệnh nhân điều trị lâu dài với febuxostat (5,5%). Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân có sự thay đổi chức năng tuyến giáp.

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

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Dữ liệu trên một số lượng rất hạn chế phụ nữ có thai tiếp xúc với thuốc không chỉ ra bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào của febuxostat đối với phụ nữ có thai hoặc đến sức khỏe của thai nhi / trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến động vật có thai, sự phát triển của thai nhi/phôi hay sự sinh sản. Do những nguy cơ tiềm ẩn ở người là chưa rõ, febuxostat không nên sử dụng trong suốt thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú:

Không rõ febuxostat có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy chất có hoạt tính được bài tiết trong sữa và làm chậm sự phát triển của chó con bú mẹ. Không thể loại trừ rủi ro cho trẻ sơ sinh bú mẹ. Febuxostat không nên sử dụng khi cho con bú.

Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản:

Ở động vật, nghiên cứu lên đến liều 48 mg/kg/ngày cho thấy không có sự ảnh hưởng phụ thuộc liều lên khả năng sinh sản. Ảnh hưởng của febuxostat lên khả năng sinh sản của người là không rõ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các triệu chứng buồn ngủ, chóng mặt, mờ mắt, dị cảm có thể xảy ra khi sử dụng febuxostat. Bệnh nhân cần cần nhắc sử dụng febuxostat trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Mercaptopurin / azathioprin: Febuxostat là một chất ức chế XO, nó có thể ức chế sự chuyển hóa của mercaptopurin và azathioprin làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến ngộ độc, vì vậy chống chỉ định ở bệnh nhân đang điều trị với mercaptopurin hay azathioprin.

Rosiglitazone / chất nền CYP2C8: Febuxostat ức chế yếu CYP2C8 *in vitro*. Ở người khỏe mạnh, dùng đồng thời 120 mg febuxostat x 1 lần/ngày với một liều 4 mg rosiglitazone, không ảnh hưởng đến được động học của rosiglitazone và chất chuyển hóa của nó N-desmethyl rosiglitazone. Vì vậy, khi dùng đồng thời febuxostat với rosiglitazone hay các chất nền CYP2C8 khác, không yêu cầu chỉnh liều với các chất này.

Theophyllin: Dùng đồng thời febuxostat 80 mg x 1 lần/ngày với theophyllin 400 mg liều duy nhất không gây ảnh hưởng trên được động học hay sự an toàn của theophyllin. Vì vậy, không có thận trọng đặc biệt khi febuxostat 80 mg và theophyllin được dùng đồng thời. Không có dữ liệu cho febuxostat 120 mg.

Naproxen và chất ức chế sự glucuronid hóa: Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym uridin glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế glucuronid hóa, như các NSAID và probenecid, về lý thuyết có thể ảnh hưởng đến việc thải trừ febuxostat. Ở người khỏe mạnh sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg hai lần mỗi ngày làm tăng các thông số dược động học của febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và T_{1/2} 26%).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng naproxen hoặc các NSAID khác hay các chất ức chế COX-2 không liên quan đến bất kỳ sự gia tăng đáng kể nào về mặt lâm sàng của các tác dụng không mong muốn. Febuxostat có thể được sử dụng cùng với naproxen mà không cần thiết điều chỉnh liều của febuxostat hoặc naproxen.

Thuốc cảm ứng glucuronid hóa: Thuốc cảm ứng mạnh **enzym** UGT làm tăng sự chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Do đó cần theo dõi nồng độ acid uric máu 1 - 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị đồng thời với một chất cảm ứng mạnh glucuronid hóa. Ngược lại, việc ngưng điều trị của một chất cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ febuxostat.

Colchicin / indometacin / hydrochlorothiazid / warfarin: Febuxostat có thể được sử dụng đồng thời với colchicin hoặc indomethacin, không cần thiết điều chỉnh liều của febuxostat hoặc các chất có hoạt tính được dùng đồng thời.

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

Không cần điều chỉnh liều warfarin khi dùng chung với febuxostat. Dùng đồng thời febuxostat (80 mg hoặc 120 mg x 1 lần/ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến được động học của warfarin ở người khỏe mạnh. INR và yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng bởi sự phối hợp này.

Desipramin/chất nền CYP2D6: Febuxostat ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, liều 120 mg febuxostat x 1 lần/ngày dẫn đến tăng 22% AUC của desipramin - một chất nền của CYP2D6, nghĩa là febuxostat có tiềm năng ức chế yếu enzym CYP2D6 *in vivo*. Do đó, dùng đồng thời febuxostat với các chất nền CYP2D6 khác có thể không đòi hỏi bất kỳ sự điều chỉnh liều đối với những hợp chất này.

Thuốc kháng acid: Khi dùng chung các thuốc kháng acid có chứa magie hydroxid và nhôm hydroxid, sự hấp thu của febuxostat bị chậm lại (khoảng 1 giờ) và Cmax giảm 32%, nhưng không có sự thay đổi đáng kể về AUC. Do đó, febuxostat có thể được sử dụng mà không quan tâm đến việc có sử dụng thuốc kháng acid hay không.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Những phản ứng không mong muốn chủ yếu là nhẹ hay trung bình. Hiếm khi xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng khi sử dụng febuxostat.

Tần suất ADR: Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1 000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10 000 ≤ ADR < 1/1 000).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Hiếm gặp: giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: Hiếm gặp: phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn.

Rối loạn nội tiết: Ít gặp: kích thích tăng hormon tuyến giáp.

Rối loạn mắt: Hiếm gặp: nhìn mờ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Thường gặp: cơn gút cấp. Ít gặp: đói tháo đường, tăng lipid máu, giảm sự thèm ăn, tăng cân. Hiếm gặp: giảm cân, tăng sự thèm ăn, chán ăn.

Rối loạn tâm thần: Ít gặp: giảm ham muốn tình dục, mất ngủ. Hiếm gặp: bồn chồn.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Thường gặp: đau đầu. Ít gặp: chóng mặt, dị cảm, liệt nửa người, ngủ gà, thay đổi hương vị, giảm huyết áp, hạ đường huyết.

Rối loạn tai và mũi họng: Hiếm gặp: ù tai.

Rối loạn tim: Ít gặp: rung nhĩ, đánh trống ngực, ECG bất thường.

Rối loạn mạch máu: Ít gặp: tăng huyết áp, đỏ bừng, nóng bừng.

Rối loạn hô hấp: Ít gặp: khó thở, viêm phế quản, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, ho.

Rối loạn tiêu hóa: Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn. Ít gặp: đau bụng, chướng bụng, trào ngược dạ dày - thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đại tiện thường xuyên, đầy hơi, khó chịu dạ dày - ruột. Hiếm gặp: viêm ruột, loét miệng.

Rối loạn gan mật: Thường gặp: bất thường chức năng gan. Ít gặp: sỏi mật. Hiếm gặp: viêm gan, vàng da, tổn thương gan.

Rối loạn da và mô dưới da: Thường gặp: phát ban. Ít gặp: viêm da, nổi mẩn ngứa, đổi màu da, tổn thương da, đốm xuất huyết, ban dát sẩn. Hiếm gặp: hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson, phù mạch, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa eosin và nhiều triệu chứng toàn thân, phát ban diện rộng (nghiêm trọng), ban đỏ, phát ban tróc da, phát ban dạng nang, phát ban mụn nước, phát ban mụn mủ, phát ban ngứa, rụng tóc, đổ mồ hôi.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Ít gặp: đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch. Hiếm gặp: tiêu cơ vân, cứng khớp, cứng cơ xương.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: Ít gặp: suy thận, sỏi thận, huyết niệu, tiểu rất, đạm niệu. Hiếm gặp: viêm thận kẽ, tiểu gắt.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Ít gặp: rối loạn cương dương.

Rối loạn chung: Thường gặp: phù nề. Ít gặp: mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ở ngực. Hiếm gặp: khát nước.

Xét nghiệm bất thường: Ít gặp: tăng amylase máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lympho, tăng creatin máu, tăng creatinin máu, giảm hemoglobin, tăng urê máu, tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, giảm hematocrit, tăng lactate dehydrogenase máu, tăng kali máu. Hiếm gặp: tăng đường huyết, kéo dài thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa, giảm số lượng hồng cầu, tăng alkaline phosphatase máu, tăng creatin phosphokinase máu.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Bệnh nhân quá liều cần được theo dõi triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chống bệnh gút, ức chế xanthin oxidase.

Mã ATC: M04A A03

Cơ chế tác dụng: Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự chuyển hóa purin trong cơ thể người, và được tạo ra theo hai giai đoạn, hypoxanthin chuyển hóa thành xanthin và xanthin chuyển hóa thành acid uric. Cả hai giai đoạn đều được xúc tác bởi xanthin oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2 - arylthiazon, có hiệu quả điều trị làm giảm acid uric huyết tương bằng cách ức chế có chọn lọc lên XO, làm giảm cả dạng oxy hóa và nồng độ của nó trong cơ thể. Ở liều điều trị, febuxostat không gây ức chế các men chuyển hóa purin và pyrimidin, ví dụ như guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyl transferase, phosphoribosyl transferase orotate, orotidin decarboxylase monophosphat hoặc purin nucleosid phosphorylase.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người khỏe mạnh, nồng độ tối đa (Cmax) và diện tích dưới đường cong (AUC) của febuxostat tỷ lệ với liều dùng duy nhất và trong khoảng 10 - 120 mg. Febuxostat có thời gian bán thải (T_{1/2}) khoảng 5 - 8 giờ.

Hấp thu: Febuxostat được hấp thu nhanh và mạnh sau khi uống, thời gian đạt nồng độ đỉnh (Tmax) từ 1 - 1,5 giờ với sinh khả dụng thấp nhất là 84%. Sau khi uống liều đơn hoặc liều đa 80 mg và 120 mg x 1 lần/ngày, Cmax tương ứng là khoảng 2,8 - 3,2 mcg/mL và 5,0 - 5,3 mcg/mL.

Sau khi uống liều đa 80 mg x 1 lần/ngày hoặc liều đơn 120 mg với bữa ăn nhiều chất béo, Cmax tương ứng giảm 49% - 38% và AUC tương ứng giảm bớt 18% - 16%. Tuy nhiên, sự thay đổi không có ý nghĩa lâm sàng trong việc giảm phần trăm trong nồng độ acid uric huyết thanh đã được theo dõi (58% khi ăn so với 51% khi nhịn đói). Như vậy, febuxostat có thể được dùng mà không liên quan đến thực phẩm.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững của febuxostat sau khi dùng một liều đơn febuxostat trong khoảng 10 - 300 mg qua đường uống vào khoảng 29 - 75 lít. Tỷ lệ febuxostat gắn kết huyết nghịch với các protein huyết tương rất cao, khoảng 99,2%, chủ yếu gắn kết với albumin. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của chất chuyển hóa hoạt động trong khoảng từ 82 - 91%.

Chuyển hóa: Febuxostat được chuyển hóa ở dạng liên hợp thông qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UDPGT) và bị oxy hóa bởi hệ thống cytochrom P450 (CYP). Bốn chất chuyển hóa hydroxyl có tác dụng dược lý đã được xác định, ba trong số đó xuất hiện trong huyết tương người. Các nghiên cứu *in vitro* với microsome gan ở người cho thấy những chất chuyển hóa oxy hóa được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 và CYP2C9 và chất chuyển hóa febuxostat glucuronid được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8 và 1A9.

Thải trừ: Febuxostat được thải trừ qua cả gan và thận. Sau khi uống liều 80 mg febuxostat có đánh dấu C14, khoảng 49% liều được tìm thấy trong nước tiểu và 45% liều được tìm thấy trong phân. Thời gian bán thải (T_{1/2}) của febuxostat trong khoảng 5 - 8 giờ.

HẠN DÙNG 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN Dưới 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.

TIÊU CHUẨN TCCS.

TRÌNH BÀY Hộp 01 vỉ x 10 viên.

Hộp 02 vỉ x 10 viên.

Hộp 03 vỉ x 10 viên.

Hộp 05 vỉ x 10 viên.

Hộp 06 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

CÔNG TY CỔ PHẦN PYMEPHARCO

166 - 170 Nguyễn Huệ, Tuy Hòa, Phú Yên, Việt Nam

VNNT258-00