

23N/103

NN-21276

BS4

28/10/2018

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 24/7/19



Blister of 7 tablets



Box of 10 blisters x 7 tablets

Vias No./SBK:
B. No./SD B. SX:
Mfg. Date/Exp. Date:
Exp. Date/Exp. Date:

Imported/DNKK:



Made in India, by Sankaraj Anand
ajanta pharma limited
Factory: Plot No. B-456, MIDC Phase,
Pune, Maharashtra State, India
Regd. Office: Ajanta Pharma Ltd.,
Aveo, Charkop, Kandivli (W), Mumbai 400 067



R_x Thuốc kê đơn

Febuzex 40

Viên nén bao phim Febuxostat 40 mg

ajanta

Size: 76 x 41 x 50 mm

R_x Prescription Drugs

Febuzex 40

Febuxostat Tablets 40 mg

ajanta

Composition:
Each film coated tablet contains:
Febuxostat 40 mg

Indication, Dosage & Administration:
Please refer to package insert.

Specification: Manufacturer

Storage:
Store at 30°C
Protect from light.

Keep out of reach of children
Read package insert carefully before using

Do not exceed prescribed dosage

Febuxostat 40 mg

Chỉ định, Liều dùng, Cách dùng, Chống chỉ định
& Các thông tin khác:
Xin tham khảo hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Thu chuẩn: TCDS

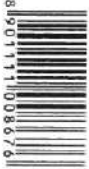
Điều kiện bảo quản:
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Tránh ánh sáng.

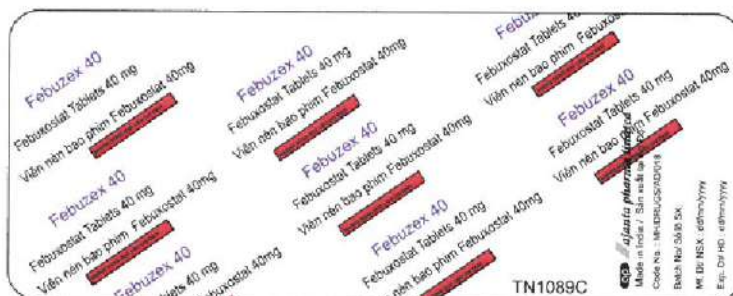
Để xa tầm tay trẻ em
Không dùng quá liều chỉ định.

Box of 10 blisters x 10 tablets



R_x Prescription Drugs 10 Blisters x 10 Film coated tablets Febuzex 40 Febuxostat Tablets 40 mg  ajanta	Febuzex 40 Febuxostat Tablets 40 mg Composition: Each film coated tablet contains: Febuxostat 40 mg Indication, Dosage & Administration, Contraindication & Side Effects and other information: Please refer to package insert. Specification: Manufacturer Storage: Store below 30°C. Protect from light. Keep out of reach of children Read package insert carefully before using Do not exceed prescribed dosage Imported/DNKK: Made in India by/Sản xuất tại Ấn Độ bởi: ajanta pharma limited Factory: Plot No. B-4/5/6, MIDC Pailhan, Aurangabad 431 148 Maharashtra State, India. Regd./Corp. Off.: Ajanta House, 98, Govt. Industrial Area Charkop, Kandivli (W), Mumbai 400 067
Febuzex 40 	R_x Thuốc kê đơn 10 vỉ x 10 viên nén bao phim Febuzex 40 Viên nén bao phim Febuxostat 40mg  ajanta
	Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa : Febuxostat 40 mg Chỉ định, Liều dùng & Cách dùng, Chống chỉ định và các nội dung khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo. Tiêu chuẩn: TCCS Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Không dùng quá liều chỉ định. Visa No./SDK: B.No./Số lô SX: Mfg.Date/NSX: dd/mm/yyyy Exp.Date/HD: dd/mm/yyyy TN1089C

90% Real Size



Blister of 10 tablets

Handwritten signature

Rx

FEBUZEX

(Viên nén bao phim febuxostat)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

FEBUZEX 40: Febuxostat.....40 mg

FEBUZEX 80: Febuxostat.....80 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, lactose khan, low-substituted hydroxypropyl cellulose, natri croscarmellose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, opadry OY-IN-58910 trắng.

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc:

FEBUZEX 40: Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, tròn, hai mặt lõm, có đường khắc ở một mặt, mặt còn lại trơn.

FEBUZEX 80: Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, tròn, hai mặt lõm, có đường khắc ở một mặt, mặt còn lại trơn.

3. Chỉ định

Mục đích sử dụng: Febuxostat là chất ức chế xanthin oxidase (XO) được chỉ định điều trị tăng acid uric máu mạn tính ở bệnh nhân bị bệnh gout.

Viên febuxostat không dùng để điều trị chứng tăng acid uric máu không triệu chứng.

Đối tượng sử dụng: người bệnh từ 18 tuổi trở lên.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng:

Điều trị chứng tăng acid uric máu ở bệnh nhân bị gout, khuyến cáo sử dụng febuxostat 40 mg hoặc 80 mg x 1 lần/ngày khi đói hoặc khi no.

Khuyến cáo liều bắt đầu điều trị với febuxostat là 40 mg x 1 lần/ngày. Nếu acid uric huyết thanh (sUA) cao hơn 357 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) sau 2 đến 4 tuần, khuyến cáo tăng lên liều 80 mg. Kiểm tra nồng độ acid uric cho mức mong muốn nhỏ hơn 357 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) nên được thực hiện sớm sau khi bắt đầu điều trị, có thể thực hiện sau 2 tuần điều trị.

Khuyến khích sử dụng febuxostat trong ít nhất 6 tháng để dự phòng cơn gout kịch phát.

Người cao tuổi: không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.



NAS

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (Clcr từ 30-89 mL/phút, bệnh thận mạn độ 2-3). Nên thận trọng với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút, bệnh thận mạn độ 4), hiệu quả và tính an toàn chưa được đánh giá đầy đủ trên đối tượng này.

Suy gan

Hiệu quả và an toàn của febuxostat chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C). Cần thận trọng khi dùng thuốc cho đối tượng này.

Dữ liệu cho bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ.

5. Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc.

Những bệnh nhân đang được điều trị với azathioprin, mercaptopurin hoặc theophyllin.

Không dùng điều trị bệnh gout cấp.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Các biến cố tim mạch

Không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc suy tim sung huyết. Tỷ lệ biến cố trên tim khi dùng febuxostat cao hơn so với khi dùng allopurinol, các biến cố bao gồm: tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong). Nguyên nhân chưa được xác định, các yếu tố nguy cơ được xác định dựa trên tiền sử xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết. Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của nhồi máu cơ tim (MI) và đột quỵ.

Dị ứng/quá mẫn cảm được phẩm

Hiếm gặp các phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng đe dọa tính mạng: Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ/sốc cấp tính thu được sau khi đưa thuốc ra thị trường. Trong hầu hết các trường hợp, những phản ứng này xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị bằng febuxostat. Một số trường hợp, nhưng không phải tất cả bệnh nhân này được báo cáo suy thận và/hoặc quá mẫn cảm với allopurinol trước đó. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm chứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) có liên quan đến sốt, huyết học, thận hoặc gan trong một số trường hợp.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các triệu chứng dị ứng/phản ứng quá mẫn. Điều trị bằng febuxostat cần được dừng ngay lập tức nếu phản ứng dị ứng/phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, bởi vì dừng thuốc càng sớm thì tiên lượng càng tốt. Nếu bệnh nhân đã xuất hiện phản ứng dị ứng/phản ứng quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng phản vệ/sốc cấp tính, không được bắt đầu lại febuxostat ở những bệnh nhân này ở bất kì thời điểm nào.

Cơn gout kịch phát

Điều trị với febuxostat không nên tiến hành cho đến khi cơn gout cấp giảm hoàn toàn.

Sau khi khởi đầu điều trị với febuxostat, đã ghi nhận tần suất các cơn gout kịch phát tăng. Hiện tượng này do giảm nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến việc huy động urat tích lũy trong mô.

Để ngăn chặn cơn gout kịch phát khi khởi đầu với febuxostat, khuyến cáo đồng thời điều trị dự phòng với một NSAID hay colchicin. Khi cơn gout cấp xảy ra trong quá trình điều trị nên ngừng điều trị. Nếu thích hợp nên kiểm soát đồng thời cơn gout kịch phát trên từng bệnh nhân. Tiếp tục

MS

điều trị với febuxostat làm giảm tần suất và mật độ cơn gout kịch phát.

Bệnh nhân tăng tạo urat

Ở bệnh nhân có tốc độ tạo thành urat tăng cao (như bệnh lý ác tính và các liệu pháp điều trị, hội chứng Lesch-Nyhan), ở một số ít trường hợp, nồng độ xanthin toàn phần trong nước tiểu tăng làm lắng đọng trong đường tiểu. Không khuyến cáo sử dụng febuxostat trên đối tượng bệnh nhân này.

Mercaptopurin/azathioprin

Không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với mercaptopurin/azathioprin. Nếu bắt buộc phải phối hợp điều trị bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ. Khuyến cáo giảm liều mercaptopurin hoặc azathioprin để tránh các ảnh hưởng lên hệ tạo máu.

Những bệnh nhân cấy ghép tạng

Vì chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở những bệnh nhân cấy ghép tạng, không nên sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.

Theophyllin

Không cần phải điều chỉnh liều theophyllin khi điều trị đồng thời với febuxostat. Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và theophyllin ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có tương tác có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng cho thấy lượng 1-methylxanthin (một trong các chất chuyển hóa chính theophyllin) được tiết vào nước tiểu tăng xấp xỉ 400 lần do sự ức chế XO của febuxostat. Tính an toàn khi dùng lâu dài 1-methylxanthin chưa được đánh giá. Nên cân nhắc cẩn thận khi quyết định phối hợp febuxostat và theophyllin.

Rối loạn chức năng gan

Trong giai đoạn 3 nghiên cứu lâm sàng, quan sát thấy có rối loạn chức năng gan nhẹ ở những bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat. Xét nghiệm chức năng gan được khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên tình trạng lâm sàng.

Các báo cáo sau lưu hành cho thấy có tình trạng bệnh nhân suy gan tử vong và suy gan không tử vong, mặc dù các thông tin trong báo cáo không đầy đủ để xác định nguyên nhân. Trong các nghiên cứu kiểm soát ngẫu nhiên, transaminase tăng nhiều hơn 3 lần giá trị giới hạn trên bình thường (ULN).

Cần xét nghiệm gan ngay lập tức nếu bệnh nhân có các triệu chứng cho thấy có sự tổn thương gan, bao gồm: mệt mỏi, chán ăn, khó chịu vùng bụng trên bên phải, nước tiểu đậm màu hoặc vàng da. Trong các trường hợp này, nếu bệnh nhân có chỉ số gan bất thường (ALT lớn hơn 3 lần giới hạn trên) nên ngừng dùng thuốc và xác định nguyên nhân. Không tái điều trị nếu không xác định được nguyên nhân gây bất thường chức năng gan không liên quan đến thuốc điều trị.

Bệnh nhân có ALT huyết thanh cao hơn 3 lần khoảng tham chiếu với nồng độ bilirubin tổng trong huyết thanh cao hơn 2 lần mà không rõ nguyên nhân, có nguy cơ tổn thương gan nặng do thuốc; không nên tái điều trị với thuốc febuxostat. Bệnh nhân có lượng tăng ALT hoặc bilirubin huyết thanh ít hơn và đã rõ nguyên nhân, cần hết sức thận trọng khi điều trị với febuxostat.

Rối loạn tuyến giáp

Tăng giá trị TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/mL}$) ở những bệnh nhân điều trị dài hạn với febuxostat (5,0%) trong nghiên cứu mở rộng dài hạn. Nên thận trọng khi sử dụng febuxostat cho bệnh nhân thay đổi chức năng tuyến giáp.

MA2

Lactose

FEBUREX chứa lactose. Những bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu hụt Lap lactase hoặc rối loạn chuyển hoá glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trẻ em: tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu.

Người cao tuổi: không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, nồng độ tối đa và diện tích dưới đường cong AUC₂₄ của febuxostat khi uống nhiều liều febuxostat ở người cao tuổi (>65 tuổi) tương tự ở những đối tượng trẻ hơn (18-40 tuổi).

Bệnh nhân suy thận: chưa có đủ dữ liệu dùng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng (Clcr thấp hơn 30 mL/phút, bệnh thận mạn độ 4); vì vậy cần thận trọng khi dùng cho nhóm đối tượng này.

Bệnh nhân suy gan: không có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (Child-pugh loại C); vì vậy cần hết sức thận trọng khi dùng thuốc cho đối tượng này.

Sử dụng thuốc trên người châu Á: khoảng 3% bệnh nhân tham gia nghiên cứu pha 3 là người châu Á. Mặc dù, kinh nghiệm lâm sàng giới hạn, tỉ lệ hiệu quả và biến cố không mong muốn giữa các chủng tộc khác nhau không đáng kể trong các nhóm được điều trị. Báo cáo sau lưu hành cho thấy các phản ứng quá mẫn trên da ở một số nhóm bệnh nhân người châu Á.

Độc tính trên gen: febuxostat không gây độc tính trên gen ở các vi khuẩn được dùng trong các thử nghiệm xác định tiềm lực gây độc, trên một thử nghiệm *in vitro* nhiễm sắc thể bất thường ở lymphocyte người, trên 2 thử nghiệm *in vitro* nhiễm sắc thể bất thường trên chuột và thỏ, một nghiên cứu *ex vivo* trên sự tổng hợp DNA không định trước ở chuột. Trong khi febuxostat gây biến đổi bất thường ở nguyên bào sợi chuột hamster Chinese, các dữ liệu không cho thấy nguy cơ độc tính gen.

Khả năng sinh ung thư: một thử nghiệm khả năng sinh ung thư trên chuột đực trong thời gian 2 năm, sự tăng đáng kể khối u bàng quang (u nhú tế bào và ung thư biểu mô) được ghi nhận do liên quan đến sỏi xanthin khi dùng liều cao xấp xỉ 17 lần nồng độ thuốc ở người (dựa trên AUC). Trên chuột, các dạng khối u chỉ thấy trên chuột cái xấp xỉ 8 lần nồng độ dùng ở người. Kích thích mạn tính biểu mô bàng quang do sỏi được cho là gây ra các biến đổi tiền ung thư và ung thư. Tuy nhiên, những khác biệt trên sự chuyển hóa purin giữa các loài và thành phần nước tiểu cho thấy rằng sự tạo thành sỏi xanthin ở người chậm hơn so với ở các loài gặm nhấm, do đó khối u bàng quang không được xem đặc trưng lâm sàng.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Khả năng mang thai: ở chuột, nghiên cứu trên hệ sinh dục với liều lên đến 48 mg/kg/ngày (20 đến 25 lần nồng độ thuốc ở người khi dùng liều tối đa khuyến cáo (MRHD) dựa trên AUC) không cho thấy tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều trên khả năng sinh sản chuột đực và cái. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản ở người chưa rõ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản của người chưa rõ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai: Phân loại thai kỳ: loại B.

Dữ liệu dùng thuốc rất hạn chế trên phụ nữ mang thai không cho thấy tác dụng không mong muốn trong thai kỳ hoặc trên sức khỏe của trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên chuột và thỏ cho thấy không có bất thường cho thai nhi khi dùng liều lên đến 48 mg/kg/ngày (25 đến 33 lần liều thử nghiệm lâm sàng ở liều tối đa được khuyến cáo ở người được tính toán trên AUC) phù hợp với lượng nhỏ nhất febuxostat qua được nhau thai trong các thử nghiệm được động học. Ảnh hưởng trên thai nhi người chưa rõ, febuxostat không khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ.

MA2

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa biết rõ thuốc có được bài tiết trong sữa người hay không. Febuxostat tiết nhanh vào sữa chuột (tỉ lệ thuốc trong sữa : huyết tương là 7,9 sau khi dùng thuốc 4 giờ). Chuột được dùng febuxostat trong suốt thời gian cho con bú ở liều 48 mg/kg/ngày (25 lần nồng độ tối đa khuyến cáo dùng trên người được tính toán dựa trên AUC) cho thấy độc tính trên mẹ cùng với sự giảm chỉ số cai sữa và phát triển của chuột con. Ở liều không gây tác dụng không mong muốn trên chó mẹ và sự phát triển của chó con ở liều 3 mg/kg/ngày, hàm lượng thuốc tiếp xúc tương đối tính trên AUC tương tự như các thử nghiệm lâm sàng ở liều dùng tối đa hằng ngày. Nguy cơ tác dụng không mong muốn trên trẻ bú mẹ không thể loại trừ, không nên dùng thuốc khi cho con bú.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Đã ghi nhận các trường hợp ngủ gà, chóng mặt, dị cảm và mất mề khi sử dụng febuxostat. Bệnh nhân nên cẩn thận trước khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc các hoạt động nguy hiểm cho đến khi xác định chính xác rằng thuốc không gây ra các tác dụng không mong muốn này.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Mercaptopurin/azathioprin

Do cơ chế tác dụng ức chế của febuxostat lên xanthine oxidase (XO), sự sử dụng đồng thời không được khuyến cáo. Febuxostat ức chế XO có thể dẫn đến tăng nồng độ các chất này trong huyết tương dẫn đến độc tính nặng. Các nghiên cứu tương tác giữa febuxostat và các thuốc được chuyển hóa bởi XO chưa được thực hiện.

Các nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với hóa trị liệu gây độc tế bào chưa được thực hiện. Không có dữ liệu chỉ ra sự liên quan của febuxostat đến sự an toàn trong khi điều trị bằng các chất gây độc tế bào.

Rosiglitazon/các chất nền CYP2C8

Febuxostat đã được chứng minh là một chất ức chế yếu CYP2C8 *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở những người khỏe mạnh, dùng đồng thời febuxostat 120 mg với liều đơn rosiglitazon 4 mg đường uống không có ảnh hưởng đến được động học của rosiglitazon và chất chuyển hóa N-desmethyl rosiglitazon, chỉ ra febuxostat không phải là chất ức chế enzyme CYP2C8 *in vivo*. Do đó, không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời febuxostat với rosiglitazon hoặc các chất nền CYP2C8 khác.

Theophyllin

Không cần điều chỉnh liều theophyllin khi phối hợp với febuxostat. Sử dụng febuxostat (80 mg x 1 lần/ngày) với theophyllin làm tăng C_{max} của theophyllin 6% và AUC theophyllin 6,5%. Những thay đổi này không đặc trưng trên lâm sàng. Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy 1-methylxanthin (chất chuyển hóa chính của theophyllin) trong nước tiểu tăng xấp xỉ 400 lần do sự ức chế XO của febuxostat. Tính an toàn khi tiếp xúc trong thời gian dài với 1-methylxanthin chưa được đánh giá. Cần thận trọng khi phối hợp điều trị giữa febuxostat và theophyllin.

Naproxen và các chất ức chế quá trình liên hợp với glucuronic

Quá trình chuyển hóa febuxostat phụ thuộc vào các enzyme uridin glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế quá trình liên hợp với glucuronic, như các NSAID và probenecid, trên lý thuyết có thể ảnh hưởng đến việc 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 gia tăng tiếp xúc febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và t_{1/2} 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng việc sử dụng đồng thời với

naproxen hoặc các thuốc NSAID khác/chất ức chế COX-2 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 dùng chung với naproxen mà không cần thiết điều chỉnh liều febuxostat hoặc naproxen.

Các tác nhân gây cảm ứng quá trình liên hợp với glucuronic

Tác nhân gây cảm ứng mạnh các enzym UGT như phenytoin dẫn đến tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Theo dõi acid uric máu 1-2 tuần sau khi bắt đầu điều trị với một tác nhân gây cảm ứng quá trình liên hợp glucuronic. Ngược lại, ngừng sử dụng các tác nhân gây cảm ứng có thể dẫn đến việc tăng quá mức nồng độ febuxostat trong huyết tương.

Colchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

Febuxostat có thể được dùng chung với colchicin hoặc indomethacin mà không cần điều chỉnh liều febuxostat, colchicin hoặc indomethacin.

Không điều chỉnh liều febuxostat khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid.

Không điều chỉnh liều đối với warfarin khi dùng đồng thời với febuxostat. Dùng febuxostat (80 mg hoặc 120 mg 1 lần/ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin trên những bệnh nhân khỏe mạnh. INR và yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời febuxostat.

Desipramin/các 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 120 mg làm tăng AUC của desipramin, một chất nền CYP2D6, trung bình 22%, cho thấy hiệu quả ức chế yếu của febuxostat đối với enzym CYP2D6 trong cơ thể. Vì vậy, sử dụng đồng thời febuxostat với các chất nền CYP2D6 khác không cần phải điều chỉnh liều các hợp chất này.

Các thuốc kháng acid

Việc sử dụng đồng thời thuốc kháng acid có chứa magesi hydroxyd và nhôm hydroxyd đã làm chậm sự hấp thu febuxostat (khoảng 1 giờ) và làm giảm 32% C_{max} , nhưng không thấy có sự thay đổi đáng kể trên AUC. Vì vậy, febuxostat có thể được dùng mà không cần quan tâm đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

Tacrolimus

Cần chú ý khi dùng febuxostat cho bệnh nhân đang dùng tacrolimus: mặc dù chưa có nghiên cứu tương tác giữa tacrolimus và febuxostat, đã ghi nhận các trường hợp tăng nồng độ tacrolimus trong huyết tương của bệnh nhân sau khi dùng febuxostat trong một số trường hợp báo cáo sau lưu hành, có liên quan đến những bệnh nhân được ghép thận.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt thông tin an toàn

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4.072 đối tượng được điều trị với liều từ 10 mg đến 300 mg) và các tác dụng không mong muốn thu thập được sau khi đưa thuốc ra thị trường là cơn gout kịch phát, chức năng gan bất thường, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, phát ban và phù. Mức độ nghiêm trọng của những 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 đưa thuốc ra thị trường.

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, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần.

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn trong pha 3 kết hợp, nghiên cứu mở rộng dài hạn và sau khi đưa thuốc ra thị trường ($\leq 1\%$).

Rối loạn máu và bạch huyết	<i>Hiếm gặp:</i> Suy giảm các tế bào máu, giảm tiểu cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch	<i>Hiếm gặp:</i> Phản ứng phản vệ*, quá mẫn cảm với thuốc*.
Rối loạn nội tiết	<i>Không thường gặp</i> Kích thích tăng hormon tuyến giáp.
Rối loạn mắt	<i>Hiếm gặp:</i> Nhìn mờ.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<i>Thường gặp</i> Gout kích phát. <i>Không thường gặp</i> Đái tháo đường, tăng lipid máu, giảm sự thèm ăn, tăng cân. <i>Hiếm gặp:</i> Giảm cân, tăng sự thèm ăn, chán ăn.
Rối loạn tâm thần	<i>Không thường gặp</i> Giảm ham muốn tình dục, mất ngủ. <i>Hiếm gặp:</i> Lo âu.
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Thường gặp</i> Đau đầu. <i>Không thường gặp</i> Chóng mặt, mất cảm giác, liệt nửa người, buồn ngủ, thay đổi khẩu vị, giảm cảm giác, giảm khứu giác.
Rối loạn tai và mê lộ	<i>Hiếm gặp:</i> Ù tai.
Rối loạn tim	<i>Không thường gặp</i> Rung nhĩ, đánh trống ngực, điện tâm đồ bất thường.
Rối loạn mạch máu	<i>Không thường gặp</i>

N/A

	Tăng huyết áp, đỏ bừng, nóng.
Rối loạn hô hấp	<i>Không thường gặp</i> Khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho.
Rối loạn tiêu hóa	<i>Thường gặp</i> Tiêu chảy**, buồn nôn. <i>Không thường gặp</i> Đau bụng, tức bụng, trào ngược dạ dày-thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đi ngoài thường xuyên, đầy hơi, khó chịu dạ dày-ruột. <i>Hiếm gặp:</i> Viêm tụy, loét miệng.
Rối loạn gan-mật	<i>Thường gặp</i> Các chức năng gan bất thường**. <i>Không thường gặp</i> Sỏi mật. <i>Hiếm gặp:</i> Viêm gan, vàng da*, tổn thương gan*.
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Thường gặp</i> Phát ban (bao gồm nhiều loại ban được báo cáo với tần suất thấp hơn, xem bên dưới). <i>Không thường gặp</i> Viêm da, mề đay, ngứa, đổi màu da, tổn thương da, xuất huyết dưới da, ban vết, ban sẩn vòng, ban sẩn. <i>Hiếm gặp:</i> Hoại tử thượng bì nhiễm độc*, hội chứng Stevens-Johnson*, phù mạch, tương tác thuốc với chứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)*, ban đỏ, ban tróc vảy, ban sừng, ban nước, ban vảy nến, ban ngứa, hồng ban, ban hình lưỡi liềm, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<i>Không thường gặp</i> Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm túi hoạt dịch. <i>Hiếm gặp:</i> Rạn da*, cứng khớp, cứng cơ xương.
Rối loạn thận và tiết niệu	<i>Không thường gặp</i> Suy thận, bệnh thận niệu, tiểu ra máu, đa niệu, protein niệu. <i>Hiếm gặp:</i>



	Viêm thận kết mạc*, tiểu gắt.
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú	<i>Không thường gặp</i> Rối loạn cương dương.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	<i>Thường gặp</i> Phù. <i>Không thường gặp</i> Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ở ngực. <i>Hiếm gặp:</i> Khát.
Tiền lâm sàng	<i>Không thường gặp</i> 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, tăng cholesterol, giảm hematocrit, tăng lactase dehydrogenase, tăng kali. <i>Hiếm gặp:</i> Tăng glucose máu, kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần, số lượng hồng cầu giảm, tăng alkaline phosphatase trong máu, tăng creatin phosphokinase trong máu*

* Tác dụng không muốn sau khi đưa thuốc ra thị trường.

** Điều trị tiêu chảy không nhiễm trùng và các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong các nghiên cứu pha 3 kết hợp thường xảy ra ở bệnh nhân điều trị đồng thời với colchicin.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Hiếm có các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khi sử dụng febuxostat, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng quá mẫn/sốc, sau khi đưa thuốc ra thị trường. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc đặc trưng bởi ban da tiến triển liên quan đến các vết phỏng hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Các phản ứng quá mẫn do febuxostat có thể liên quan đến các triệu chứng sau: các phản ứng ở da đặc trưng bởi phát ban dạng dát sẩn xâm nhập, ban tróc da tại chỗ hoặc toàn thân, tổn thương da, phù mắt, sốt, các bất thường về huyết học như giảm tiểu cầu và tăng bạch cầu ái toan, và liên quan đến một hoặc nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm viêm thận ống thận).

Cơn gout kịch phát thường được thấy ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong tháng đầu tiên. Sau đó, tần suất cơn gout kịch phát giảm phụ thuộc thời gian. Khuyến cáo dự phòng cơn gout kịch phát

11. Quá liều và cách xử trí

Febuxostat được nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh ở liều lên đến 300 mg/ngày trong bảy ngày mà không có bằng chứng về giới hạn liều độc tính. Không có thông tin về việc dùng quá liều febuxostat được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi xảy ra tình trạng quá liều.

MA2

12. Đặc tính dược lực

Nhóm dược lý: chế phẩm kháng gout, ức chế sự tạo thành acid uric và mã ATC: M04AA03.

Cơ chế tác dụng

Acid uric là sản phẩm cuối trong chuỗi chuyển hóa purin ở người, nó được tạo thành bởi chuỗi: hypoxanthin → xanthin → acid uric. Cả hai bước biến đổi trên đều được hoạt hóa bởi xanthin oxidase (XO). Febuxostat là dẫn chất 2-arylthiazole, hiệu quả làm giảm acid uric huyết thanh đạt được do sự ức chế chọn lọc XO. Febuxostat là chất ức chế chọn lọc không purin lên XO, làm ức chế xanthin oxidase ở người ở các điều kiện *in vitro* với hằng số phân ly (K_i) 10 nM. Febuxostat ức chế XO cả dạng oxi hóa và dạng khử. Ở các nồng độ điều trị febuxostat không ức chế các enzym khác có liên quan đến chuyển hóa purin và pyrimidin: guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat phosphoribosyltransferase, orotidin monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.

Ảnh hưởng lên khoảng QT

Hiệu quả của febuxostat trên sự tái cực của tim được đánh giá qua khoảng QTc của người bình thường khỏe mạnh và ở bệnh nhân gout. Viên nén febuxostat ở liều lên đến 300 mg/ngày, ở trạng thái ổn định, không thể hiện ảnh hưởng đến khoảng QTc

13. Đặc tính dược động

Nhìn chung

Trên các đối tượng khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và AUC của febuxostat tăng một cách tỉ lệ thuận sau liều duy nhất và đa liều ở các nồng độ từ 10 mg đến 120 mg. Không có sự tích lũy thuốc ở liều điều trị sau khi uống thuốc 24 giờ. Febuxostat có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) khoảng 5-8 giờ. Các thông số dược động học của febuxostat ở các bệnh nhân tăng acid uric máu và bệnh gout được ước tính theo dân số phân tích tương tự sự ước tính trên đối tượng khỏe mạnh.

Hấp thu

Febuxostat tác dụng nhanh chóng ($t_{max} = 1,0-1,5$ giờ) và hấp thu tốt (ít nhất là 84%). Sau khi uống các liều 40 mg, 80 mg và 120 mg 1 lần/ngày, C_{max} lần lượt khoảng $1,6 \pm 0,6$ $\mu\text{g/mL}$; $2,8-3,2$ $\mu\text{g/mL}$ và $5,0-5,3$ $\mu\text{g/mL}$. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên febuxostat chưa được nghiên cứu.

Sau uống liều 80 mg một lần/ngày hoặc liều 120 mg một liều duy nhất kèm với một bữa ăn giàu chất béo, đã làm giảm tương ứng 49% và 38% giá trị C_{max} ; giảm 18% và 16% AUC.

Tuy nhiên, không có sự thay đổi lâm sàng đáng kể về việc giảm phần trăm acid uric trong huyết thanh. Như vậy, febuxostat có thể được uống mà không cần quan tâm đến thức ăn.

Phân bố

Trạng thái ổn định thể tích phân bố biểu kiến (V_{ss}/F) của febuxostat trong khoảng 29-75 L sau khi uống liều 10-300 mg. Khả năng gắn kết với protein huyết tương của febuxostat khoảng 99,2% (chủ yếu với albumin) và là hằng số ở phạm vi nồng độ 40 mg và 80 mg và 120 mg.

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa mạnh theo cả hai con đường: liên hợp bởi enzym glucuronosyltransferase uridin diphosphat (UGT) bao gồm UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, và UGT2B7 và quá trình oxy hóa bởi enzym cytochrom P450 (CYP) bao gồm CYP1A2, 2C8 và 2C9 và các enzym P450. Sự tác động tương đối của mỗi đồng dạng enzym trong quá trình trao đổi chất của febuxostat không rõ ràng.

Đào thải

Febuxostat được đào thải qua gan và thận. Sau một liều uống 80 mg febuxostat với chất đánh dấu ^{14}C , có khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng febuxostat không biến đổi (3%), thuốc ở dạng glucuronid acyl (30%), chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp của thuốc (13%), và chất chuyển hóa không rõ khác (3%).

Ngoài đào thải nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được phát hiện trong phân ở dạng febuxostat không biến đổi (12%), thuốc ở dạng glucuronid acyl (1%), chất chuyển hóa oxy hóa và liên hợp (25%) và các chất chuyển hóa không rõ (7%).

Febuxostat có chu kỳ bán thải ($t_{1/2}$) khoảng 5-8 giờ.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận vừa, trung bình hoặc nặng sử dụng nhiều liều 80 mg febuxostat, $C_{\max}$ của febuxostat không thay đổi, so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Giá trị trung bình tổng AUC của febuxostat tăng khoảng 1,8 lần từ 7,5 $\mu\text{g.giờ/mL}$ ở nhóm có chức năng thận bình thường lên đến 13,2 $\mu\text{g.giờ/mL}$ ở nhóm rối loạn chức năng thận nặng. $C_{\max}$ và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng tương ứng từ 2 đến 4 lần. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc nặng.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) hoặc trung bình (Child-Pugh loại B) sử dụng nhiều liều 80 mg febuxostat, $C_{\max}$ và AUC của febuxostat và chất chuyển hóa không thay đổi đáng kể so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Không có các nghiên cứu nào được tiến hành ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Tuổi

Không có sự thay đổi đáng kể về AUC của febuxostat hoặc chất chuyển hóa sau nhiều liều febuxostat đường uống ở người lớn tuổi so với những đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh.

Giới tính

Sau nhiều liều febuxostat đường uống, $C_{\max}$ và AUC tương ứng là 24% và 12% cao hơn ở nữ giới so với nam giới. Tuy nhiên, $C_{\max}$ và AUC tính theo khối lượng là tương tự giữa hai giới. Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

14. Quy cách đóng gói

FEBUZEX 40: Hộp 10 vỉ x 7 viên. Hộp 10 vỉ x 10 viên.

FEBUZEX 80: Hộp 10 vỉ x 7 viên. Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

AJANTA PHARMA LIMITED

Plot No. B-4/5/6, MIDC Paithan, Aurangabad 431148 Maharashtra State, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh

WAT