



VILOURIC 80
HỘP 30 VIÊN NÉN

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05/7/2018

TN-35884
407/0162





Rx Thuốc bán theo đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ

VILOURIC 80

Febuxostat 80 mg

THÀNH PHẦN

Mỗi Viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Febuxostat.....80 mg

Tà dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, Avicel PH 102), hydroxy propyl cellulose, natri croscarmellose, poloxamer 407, aerosil, magnesi stearat, Opadry II 85F90627 blue.

DẠNG BẢO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nén bao phim

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Hộp 1 lọ x 100 viên nén bao phim

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: ức chế sản xuất acid uric.

Mã ATC: M04AA03

Cơ chế: febuxostat ức chế men xanthin oxidase (XO), làm giảm nồng độ acid uric trong máu. Ở liều điều trị, febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào quá trình trao đổi và tổng hợp purin và pyrimidin.

Dược lực học

Nồng độ acid uric và xanthin: Ở những người khỏe mạnh, febuxostat dẫn đến giảm liều phụ thuộc vào nồng độ acid uric huyết thanh trung bình 24 giờ và tăng nồng độ xanthin huyết thanh trung bình trong 24 giờ. Ngoài ra, có sự gia tăng tổng xanthin tiết niệu hàng ngày. Phần trăm nồng độ acid uric trong huyết thanh giảm trung bình 24 giờ giữa 40% và 55% ở mức độ tiếp xúc 40 mg và liều 80 mg mỗi ngày.

Sự tái cực của tim: ảnh hưởng của febuxostat lên sự tái cực của tim được đánh giá bởi khoảng QTc được đánh giá ở những người khỏe mạnh và ở bệnh nhân bị gout. Febuxostat với liều lên đến 300 mg mỗi ngày, ở trạng thái ổn định, không cho thấy hiệu ứng trên khoảng QTc.

Đặc tính dược động học

Ở người khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và AUC của febuxostat tăng lên theo liều đơn và đa liều từ 10 mg đến 120 mg. Không có sự tích tụ khi dùng liều điều trị được thực hiện mỗi 24 giờ. Febuxostat có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) khoảng 5-8 giờ. Các thông số dược động học của febuxostat cho bệnh nhân tăng acid uric máu và bệnh gout ước tính theo các phân tích dược động học cũng tương tự như những nghiên cứu ước tính ở những người khỏe mạnh.

Hấp thu:

Sự hấp thu febuxostat sau khi dùng liều uống được ước tính ít nhất 49% (dựa trên tổng lượng thu được từ nước tiểu). Nồng độ febuxostat huyết tương lớn nhất ở giữa 1 đến 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống đa liều 40mg và liều 80 mg một lần mỗi ngày, C_{max} xấp xỉ $1,6 \pm 0,6$ mcg / ml ($N = 30$) và $2,6 \pm 1,7$ mcg / ml ($N = 227$), tương ứng. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc viên febuxostat chưa được nghiên cứu. Sau khi uống 80 mg x 1 lần / ngày cùng bữa ăn có chất béo cao, C_{max} giảm 49% và giảm 18% AUC. Tuy nhiên, không có thay đổi lâm sàng đáng kể trong

giảm nồng độ phần trăm acid uric trong huyết thanh (58% so với 51%). Như vậy, febuxostat có thể được dùng khi có hoặc không có thức ăn.

Dùng đồng thời với thuốc kháng acid có chứa magesi hydroxit và nhôm hydroxid với liều 80 mg duy nhất của febuxostat đã thể hiện làm giảm việc hấp thu febuxostat (khoảng một giờ) và làm giảm 31% C_{max} và giảm 15% AUC_{∞} . AUC thay vì C_{max} có liên quan đến ảnh hưởng của thuốc, thay đổi theo dõi trong AUC không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, febuxostat có thể được dùng mà không quan tâm đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

Phân bố:

Thể tích phân bố (V_{ss} / F) của febuxostat là khoảng 50 L ($CV \sim 40\%$). Sự kết hợp protein huyết tương của febuxostat là khoảng 99,2% (Chủ yếu là albumin) và không đổi trong phạm vi nồng độ đạt được với liều 40 mg và 80 mg.

Chuyển hóa:

Febuxostat được chuyển hoá thông qua uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) bao gồm UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, và UGT2B7 và oxy hóa thông qua các enzym cytochrome P450 (CYP) bao gồm CYP1A2, 2C8 và 2C9 và không có P450 enzym. Sự đóng góp tương đối của mỗi enzyme trong quá trình chuyển hóa febuxostat không được rõ ràng. Sự oxy hóa của chuỗi bên isobutyl dẫn đến sự hình thành của bốn hoạt chất hydroxy chuyển hóa, tất cả đều xuất hiện trong huyết tương của người ở mức độ thấp hơn nhiều so với febuxostat.

Trong nước tiểu và phân, các chất chuyển hóa acyl glucuronid của febuxostat (khoảng 35% liều), và các chất chuyển hóa oxy hóa, 67M-1 ($\sim 10\%$ liều), 67M-2 ($\sim 11\%$ liều) và 67M-4, chuyển hóa từ 67M-1 ($\sim 14\%$ liều), dường như là những chất chuyển hóa chủ yếu của febuxostat ở nghiên cứu *in vivo*.

Thải trừ: Febuxostat được thải trừ qua cả gan và thận. Sau khi uống liều 80 mg febuxostat, khoảng 49% liều được bài xuất vào nước tiểu. Febuxostat (3%), dạng acyl glucuronid của thuốc (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và dạng liên hợp của chúng (13%), và các chất chuyển hóa khác không xác định (3%). Ngoài bài tiết trong nước tiểu, khoảng 45% liều đã được phát hiện trong phân như là febuxostat (12%), dạng acyl glucuronit của thuốc (1%), các chất chuyển hóa oxy hoá đã biết và các hợp chất của chúng (25%), và các chất chuyển hóa không xác định (7%).

Thời gian bán thải cuối cùng của chu kỳ bán thải trung bình ($t_{1/2}$) của febuxostat là khoảng 5 đến 8 giờ.

Trẻ em

Được động học của febuxostat ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi (>65 tuổi)

C_{max} và AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó sau khi uống đa liều febuxostat ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương tự với những người trẻ hơn (từ 18 đến 40 tuổi). Ngoài ra, nồng độ uric huyết thanh trong huyết thanh giảm giữa người cao tuổi và các đối tượng trẻ hơn. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Người suy thận: Sau liều 80 mg febuxostat ở người khỏe mạnh nhẹ (Cl_{cr} 50 đến 80 mL/phút), vừa (Cl_{cr} 30 đến 49 mL/phút) hoặc suy thận nặng (Cl_{cr} 10 đến 29 mL/phút), C_{max} của febuxostat không thay đổi so với những người có chức năng thận bình thường (Cl_{cr} lớn hơn hơn 80 mL / phút). AUC và thời gian bán thải của febuxostat tăng ở những bệnh nhân bị suy thận so với người có chức năng thận bình thường, nhưng các giá trị tương tự nhau giữa 3 nhóm suy thận. Giá trị AUC của febuxostat trung bình cao hơn 1,8 lần đối với người bệnh suy giảm chức năng thận so với những người có chức năng thận bình thường. Giá trị C_{max} và AUC trung bình cho ba chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lần lượt gấp 2- và 4 lần. Tuy nhiên, phần trăm nồng độ acid uric huyết thanh giảm ở những bệnh nhân suy thận so với nồng độ ở người chức năng thận bình thường (58% ở nhóm chức năng thận bình thường và 55% ở nhóm suy giảm chức năng thận).

Không điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo febuxostat là 40 mg x 1 lần/ngày. Đối với những bệnh nhân không đạt được sUA dưới 6 mg/dL sau hai tuần với 40 mg, febuxostat với liều 80 mg được khuyến cáo. Không có đủ số liệu

ở bệnh nhân suy thận nặng; Cần thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân này. Febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang chạy thận.

Suy gan:

Sau liều 80 mg febuxostat ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A) hoặc suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B), mức tăng trung bình từ 20% đến 30% đã được quan sát đối với cả C_{max} và AUC_{24} ở nhóm suy gan đối với những người có chức năng gan bình thường. Ngoài ra, phần trăm nồng độ axit uric huyết thanh giảm có thể so sánh giữa các nhóm suy gan khác nhau (62% ở nhóm khỏe mạnh, 49% ở nhóm suy gan nhẹ, và 48% ở nhóm suy gan trung bình). Không điều chỉnh liều là cần thiết ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có nghiên cứu nào được tiến hành với những người suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C); Cần thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân này.

Giới tính: Sau khi uống đa liều febuxostat, C_{max} và AUC_{24} của febuxostat là 30% và cao hơn 14% ở nữ giới so với nam giới. Tuy nhiên, C_{max} và AUC đã hiệu chỉnh trọng lượng là tương tự giữa hai giới tính. Ngoài ra, nồng độ uric acid trong huyết thanh giảm tương tự nhau giữa hai giới tính. Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Chủng tộc: Không có nghiên cứu được động học cụ thể nào được tiến hành để điều tra tác động của chủng tộc.

CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân bị Gout do tăng acid uric huyết mạn tính.

LIỀU DÙNG

Trong điều trị bệnh tăng acid uric huyết ở bệnh nhân Gout:

Liều khởi đầu là 40mg/1 ngày. Đối với bệnh nhân không đạt được acid uric máu dưới 6mg/dL sau 2 tuần điều trị với liều 40mg/ngày thì chuyển sang dùng liều 80mg/ngày.

Đối với người cao tuổi:

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Đối với bệnh nhân suy thận:

Hiệu quả điều trị 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 phải điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Đối với bệnh nhân suy gan:

Hiệu quả điều trị và an toàn đối với bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Liều khuyến cáo với bệnh nhân suy gan nhẹ là 80 mg/ngày.

Đối với trẻ em:

Hiệu quả điều trị và an toàn ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu đầy đủ. Nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng cho đối tượng này.

CÁCH DÙNG

Thuốc dùng theo đường uống.

Febuxostat có thể được uống cùng hoặc không có thức ăn hay các thuốc kháng acid.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không nên dùng thuốc với bệnh nhân dị ứng hoặc quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định với bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc mercaptopurin hay azathioprin.

THẬN TRỌNG

Đợt Gout cấp

Sau khi bắt đầu dùng febuxostat, thường thấy sự tăng lên của bệnh gout. Sự gia tăng này do giảm nồng độ acid uric huyết thanh, dẫn đến vận động urê từ các mô.

Để ngăn ngừa bệnh gout khi bắt đầu dùng febuxostat, khuyến cáo điều trị dự phòng đồng thời

với NSAID hoặc colchicin.

Các biến cố tim mạch

Trong các nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, có tỷ lệ cao về huyết khối gây tắc nghẽn mạch vành. Các biến cố (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong) ở bệnh nhân được điều trị bằng febuxostat so với allopurinol. Mỗi quan hệ nhân quả với febuxostat chưa được thiết lập. Theo dõi dấu hiệu và triệu chứng nhồi máu cơ tim (MI).

Anh hưởng đến gan

Đã có báo cáo hậu marketing về tử vong do suy gan và không gây tử vong ở bệnh nhân đang dùng febuxostat, mặc dù các báo cáo đã chứa đầy đủ thông tin cần thiết về khả năng có thể xảy ra. Trong các nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, transaminase lớn hơn ba lần.

giới hạn trên của bình thường (ULN) đã được quan sát thấy (AST: 2%, 2%, và ALT: 3%, 2%) trong febuxostat và những bệnh nhân được điều trị allopurinol, tương ứng). Không có mối quan hệ liều hiệu dụng đối với những transaminase này.

Nhận thấy bằng xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin toàn phần) là một đường cơ sở trước khi bắt đầu sử dụng febuxostat.

Đo xét nghiệm gan ngay lập tức ở những bệnh nhân báo cáo các triệu chứng, có thể cho thấy tổn thương gan, bao gồm mệt mỏi, chán ăn, đau bụng trên, khó chịu, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da. Trong lâm sàng, nếu bệnh nhân được có các xét nghiệm gan bất thường (ALT lớn hơn ba lần so với bình thường), nên ngừng điều trị bằng febuxostat và xác định nguyên nhân.

Không nên bắt đầu lại febuxostat ở những bệnh nhân này nếu không có một giải thích rõ ràng nguyên nhân gây nên bất thường ở gan.

Bệnh nhân có ALT huyết thanh lớn hơn ba lần so với bình thường cùng bilirubin toàn phần huyết thanh lớn hơn hai lần so với bình thường mà không do nguyên nhân khác thì có nguy cơ bị tổn thương gan trầm trọng do thuốc và không nên dùng febuxostat. Đối với bệnh nhân có ALT huyết thanh hoặc bilirubin thấp hơn và có thể do một nguyên nhân khác, điều trị bằng febuxostat có thể được sử dụng.

Cảnh báo

Thuốc chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu hụt nhân tố phân giải đường sữa Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên uống thuốc này.

Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú

Phụ nữ có thai

Phân loại C: chưa có nghiên cứu đầy đủ nào cho phụ nữ có thai. Febuxostat nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai chỉ khi lợi ích được khẳng định giảm bớt nguy cơ đến bào thai.

Febuxostat không gây quái thai ở chuột và thỏ ở liều uống đến 48 mg/kg (40 và 51 lần phơi nhiễm ở người với 80 mg/ngày trong suốt thời gian hình thành cơ thể. Tuy nhiên, tỷ lệ sơ sinh tăng và giảm trọng lượng cơ thể tăng được quan sát thấy khi chuột mang thai được điều trị với liều đường uống lên đến 48 mg/kg (40 lần phơi nhiễm huyết tương ở người ở 80 mg/ngày) trong quá trình hình thành cơ thể và trong giai đoạn tiết sữa.

Phụ nữ cho con bú

Febuxostat được bài tiết trong sữa chuột. Chưa có bằng chứng để chứng minh có bài tiết ở sữa người. Vì nhiều loại thuốc được bài tiết trong sữa mẹ, cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở phụ nữ đang cho con bú.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân nhi dưới 18 tuổi chưa được xác lập.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Trong các nghiên cứu lâm sàng về febuxostat 16% ở độ tuổi từ 65 trở lên, 4% ở độ tuổi từ 75 trở lên. So sánh ở các nhóm tuổi khác nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về sự khác biệt của tính an toàn và hiệu quả với người già.

C_{max} và AUC₂₄ của febuxostat sau khi uống nhiều liều URI ở những người cao tuổi (≥65 tuổi) tương tự như những người trẻ tuổi hơn (từ 18 đến 40 tuổi).

Suy thận

Không điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (Cl_{cr} 30 đến 89 mL/phút). Liều khởi đầu được khuyến cáo của febuxostat là 40 mg x 1 lần /ngày. Đối với bệnh nhân không đạt được một sUA ít hơn 6 mg/dL sau hai tuần với 40 mg, febuxostat với liều 80 mg được khuyến cáo.

Không có đủ số liệu ở bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} dưới 30 mL/phút); Do đó, cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh nhóm A hoặc B). Không có nghiên cứu nào được tiến hành ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C), do đó, cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

Tăng acid uric máu thứ phát

Không có nghiên cứu nào được thực hiện ở những bệnh nhân bị tăng acid uric máu thứ phát (bao gồm cả người nhận cơ quan cấy ghép); febuxostat không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân tăng acid uric quá nhiều (ví dụ như bệnh ác tính và các điều trị của nó, hội chứng Lesch-Nyhan). Nồng độ xanthin trong nước, trong một số ít trường hợp, tăng lên gây lắng đọng trong đường tiết niệu.

Lái xe và vận hành máy móc

Buồn ngủ, chóng mặt và mờ mắt đã được báo cáo khi sử dụng febuxostat. Không nên dùng febuxostat khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Ảnh hưởng của febuxostat đối với các loại thuốc khác

Các chất gây nghiện Xanthin Oxidase - Azathioprin, Mercaptopurin và Theophyllin: Febuxostat là một chất ức chế XO. Một nghiên cứu tương tác giữa thuốc và thuốc đánh giá hiệu quả của febuxostat lên động học của theophyllin (một chất nền XO) ở những người khỏe mạnh cho thấy dùng chung febuxostat với theophyllin dẫn đến sự gia tăng khoảng 400 lần số lượng 1-methylxanthin, một trong những chất chuyển hóa chính của theophyllin, bài tiết trong nước tiểu. Vì sự an toàn lâu dài của việc tiếp xúc với 1-methylxanthin ở người không được biết, hãy thận trọng khi đồng sử dụng febuxostat với theophyllin.

Nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với các thuốc khác được chuyển hóa bởi XO (ví dụ mercaptopurin và azathioprin) chưa được tiến hành. Tác dụng ức chế XO bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này dẫn đến độc tính. febuxostat được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprin hoặc mercaptopurin. Azathioprine và mercaptopurin chuyển hóa thông qua ba con đường chính, một trong đó là trung gian bởi XO. Mặc dù các nghiên cứu tương tác thuốc febuxostat với azathioprin và mercaptopurin chưa được thực hiện, đồng thời dùng allopurinol [một thuốc ức chế xanthin oxidase] với azathioprin hoặc mercaptopurin đã được báo cáo gây tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của những thuốc này. Vì febuxostat là chất ức chế xanthin oxidase, nên nó có thể ức chế quá trình chuyển hóa trung gian XO của azathioprin và mercaptopurin dẫn đến tăng nồng độ azathioprin trong huyết tương hoặc mercaptopurin có thể gây ra độc tính nghiêm trọng.

Thuốc chuyển hóa bởi P450:

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy febuxostat không ức chế enzyme P450 CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 hoặc 3A4 và nó cũng không cảm ứng CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, hoặc 3A4 ở nồng độ có tác dụng trong lâm sàng. Như vậy, tương tác dược động học giữa febuxostat và các thuốc chuyển hóa bởi các enzyme CYP này là không có.

Ảnh hưởng của thuốc khác lên febuxostat

Febuxostat được chuyển hóa qua liên hợp và oxy hóa thông qua các enzym chuyển hóa. Sự tham gia của mỗi loại đồng vị enzym không rõ ràng. Tương tác thuốc febuxostat và một thuốc ức chế hoặc cảm ứng một đồng vị enzym nói chung là không mong đợi.

Nghiên cứu tương tác thuốc *In vivo*

Theophyllin: Không cần điều chỉnh liều cho theophyllin khi dùng đồng thời với febuxostat. Việc sử dụng febuxostat (80 mg x 1 lần/ngày) với theophyllin làm tăng 6% C_{max} và 6,5% AUC của theophyllin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng cho thấy sự gia tăng khoảng 400 lần trong số lượng 1-Methylxanthin (một trong những chất chuyển hóa theophyllin chính) được bài tiết qua nước tiểu do ức chế XO bởi febuxostat. Sự an toàn của việc tiếp xúc lâu dài với 1-methylxanthin không được đánh giá. Nên xem xét khi quyết định đồng sử dụng febuxostat và theophyllin.

Colchicin: Không cần điều chỉnh liều cho febuxostat hoặc colchicin khi hai loại thuốc được dùng cùng nhau. Đồng sử dụng febuxostat (40 mg x 1 lần/ngày) với colchicin (0,6 mg hai lần mỗi ngày) làm tăng 12% C_{max} và 7% ở AUC₂₄ của febuxostat. Ngoài ra, dùng colchicin (0,6 mg x 2 lần/ngày) với febuxostat (120 mg mỗi ngày) làm giảm C_{max} hoặc AUC của colchicin 11% đối với cả liều AM và PM. Những thay đổi này không có ý nghĩa trong lâm sàng.

Naproxen: Không cần điều chỉnh liều cho febuxostat hoặc naproxen khi cùng sử dụng. Sử dụng febuxostat (80 mg một lần/ngày) với naproxen (500 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến tăng C_{max} 28% và tăng AUC của febuxostat 40%. Sự gia tăng này không có ý nghĩa trong lâm sàng. Ngoài ra, không có thay đổi đáng kể nào trong C_{max} hoặc AUC naproxen (dưới 2%).

Indomethacin: Không cần điều chỉnh liều cho cả febuxostat hoặc indomethacin khi hai thuốc được dùng đồng thời. Sử dụng febuxostat (80 mg một lần/ngày) với indomethacin (50 mg hai lần mỗi ngày) không gây ra bất kỳ thay đổi đáng kể nào trong C_{max} hoặc AUC của febuxostat hoặc indomethacin (ít hơn 7%).

Hydrochlorothiazid: Không cần điều chỉnh liều cho febuxostat khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid. Việc sử dụng febuxostat (80 mg) với hydrochlorothiazid (50 mg) không dẫn đến bất kỳ sự thay đổi lâm sàng đáng kể về C_{max} hoặc AUC của febuxostat (dưới 4%), và nồng độ acid uric không bị ảnh hưởng đáng kể.

Warfarin: Không cần điều chỉnh liều khi dùng warfarin khi sử dụng đồng thời với febuxostat. Uống febuxostat (80 mg một lần /ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến được động học của warfarin ở những người khỏe mạnh. Hoạt động của INR và Factor VII cũng không bị ảnh hưởng.

Desipramin: Không bắt buộc phải điều chỉnh liều. Febuxostat đã được chứng minh là chất ức chế yếu của CYP2D6. Dùng febuxostat (120 mg x 1 lần/ngày) với desipramin (25 mg) làm tăng C_{max} (16%) và AUC (22%) desipramin, có liên quan giữa sự suy giảm 17% 2-hydroxydesipramin đến tỷ lệ trao đổi chất desipramin (dựa trên AUC).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phân loại theo tần suất xảy ra ADR

Rất thường gặp $\geq 1/10$

Thường gặp $< 1/10$ nhưng $\geq 1/100$

Ít gặp $< 1/100$ nhưng $\geq 1/1000$

Hiếm gặp $< 1/1000$ nhưng $\geq 1/10\ 000$

Rất hiếm gặp $< 1/10\ 000$

Nghiên cứu lâm sàng

Thường gặp

Trong ba nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, được kiểm soát (Các nghiên cứu 1, 2 và 3), từ 6 đến 12 tháng tuổi, các phản ứng phụ sau đây được báo cáo bởi bác sĩ điều trị liên quan đến nghiên cứu thuốc. Các phản ứng bất lợi báo cáo ở tỷ lệ ít nhất 1% trong điều trị Nhóm điều trị với febuxostat và ít nhất 0,5% so với giả dược: chức năng gan bất thường, buồn nôn, đau khớp, phát ban.

Ít gặp

Trong giai đoạn nghiên cứu lâm sàng 2 và 3, các phản ứng phụ sau đây xảy ra dưới 1% đối tượng và ở nhiều hơn một đối tượng điều trị với liều từ 40 mg đến 240 mg febuxostat. Danh sách này cũng bao gồm các phản ứng phụ (ít hơn 1% đối tượng) liên quan đến cơ quan hệ thống các cơ quan:

- + Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: thiếu máu, thiếu máu tiểu cầu không tự phát, tăng bạch cầu / giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, suy nhược toàn thân, giảm lách, giảm tiểu cầu.
- + Rối loạn tim mạch: đau thắt ngực, rung tâm nhĩ, tiếng thổi tim, bất thường ECG, đánh trống ngực, nhịp xoang xoang, nhịp tim nhanh.
- + Rối loạn tai và mũi: điếc, ù tai, chóng mặt.
- + Rối loạn mắt: thị lực mờ.
- + Rối loạn dạ dày-ruột: đau bụng, táo bón, khô miệng, chứng khó tiêu, đầy hơi, đi ngoài thường xuyên, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, đường tiêu hóa khó chịu, đau nước, tăng huyết áp, phân có máu tươi, loét miệng, viêm tụy, loét dạ dày, nôn.
- + Các rối loạn thường gặp: suy nhược, đau ngực/khó chịu, phù nề, mệt mỏi, cảm thấy bất thường, rối loạn vận động, triệu chứng giống cúm, khối u, đau, khát.
- + Rối loạn gan mật: bệnh sỏi mật/viêm túi mật, gan nhiễm mỡ, viêm gan, gan to.
- + Rối loạn hệ thống miễn dịch: quá mẫn cảm.
- + Nhiễm trùng và ký sinh trùng: herpes zoster.
- + Chuyển hóa và rối loạn dinh dưỡng: chán ăn, chán ăn giảm/tăng, mất nước, đái tháo đường tăng cholesterol, tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng triglycerid máu, hạ kali huyết, giảm/tăng cân.
- + Rối loạn cơ xương và mô liên kết: viêm khớp, khớp cứng, sưng khớp, cơ co thắt/co giật/kín/yếu, đau cơ xương/cứng khớp, đau cơ.
- + Rối loạn hệ thần kinh: thay đổi khẩu vị, rối loạn cân bằng, tai biến mạch máu não, Guillain-Barré, hội chứng nhức đầu, đau nửa đầu, giảm huyết áp, hạ huyết áp, nhồi máu, buồn ngủ, tâm thần, suy nhược, migraine, paresthesia, buồn ngủ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, run.
- + Rối loạn tâm thần: kích động, lo lắng, trầm cảm, mất ngủ, dễ cáu gắt, giảm ham muốn tình dục, lo lắng, hoang loạn, thay đổi nhân cách.
- + Rối loạn về thận và niệu: tiểu máu, nephrolithiasis, pollakiuria, protein niệu, suy thận.
- + Hệ thống sinh sản: đau ngực, rối loạn cương dương, chứng gynecomastia.
- + Rối loạn hô hấp: viêm phế quản, ho, khó thở, chứng bấp đùi, mũi khô, xoang gây tăng huyết áp, phù họng, tắc nghẽn đường hô hấp, hắt hơi, cổ họng kích thích, nhiễm trùng đường hô hấp trên.
- + Rối loạn mô da và dưới da: rụng tóc, phù mắt, viêm da, chộp da, hoại tử, chàm, thay đổi màu tóc, tăng trưởng tóc bất thường, tăng cường da, lột da, chứng buồn nôn, ngứa, tẩy da chết, đổi màu da / thay đổi sắc tố, tổn thương da, mùi da bất thường, nổi mề đay.
- + Rối loạn mạch máu: cao huyết áp, hạ huyết áp.

Hậu marketing

Phản ứng bất lợi đã được xác định trong quá trình sử dụng febuxostat. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có kích thước không chắc chắn, không phải lúc nào cũng có thể ước tính một cách đáng tin cậy.

Rối loạn gan mật: suy gan (một số tử vong), vàng da, các trường hợp nghiêm trọng của chức năng gan bất thường.

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

Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết: rhabdomyolysis.

Rối loạn tâm thần: hành vi tâm thần bao gồm cả những ý nghĩ hung dữ.

Rối loạn về thận và bài tiết: viêm thận thắt ống dẫn.

Rối loạn da và mô dưới da: phát ban, hội chứng Stevens Johnson, phản ứng da nhạy cảm.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các ADR nhẹ thường hết sau vài ngày dùng thuốc.

Khi xảy ra các ADR nghiêm trọng như phản ứng phản vệ, hội chứng Stevens Johnson,...cần ngưng dùng thuốc, thay đổi thuốc điều trị phù hợp và cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và điều trị các phản ứng có hại.

Phải làm xét nghiệm chức năng gan của người bệnh hàng tuần nếu kết quả bất thường. Ngừng thuốc nếu tình trạng trở nên xấu hơn.

Cần theo dõi các biến cố trên tim mạch và ngừng thuốc nếu cần.

Để ngăn ngừa bệnh gout khi bắt đầu dùng febuxostat, khuyến cáo điều trị dự phòng đồng thời với NSAID hoặc colchicin.

Cần tuân thủ đúng theo chỉ định và xem thêm mục *Thận trọng*.



QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Febuxostat được nghiên cứu ở những người khỏe mạnh với liều 300 mg mỗi ngày trong 7 ngày mà không có bằng chứng về độc tính liều lượng. Không có báo cáo dùng quá liều febuxostat trong lâm sàng. Bệnh nhân nên được điều trị bằng cách chữa triệu chứng và hỗ trợ nếu có quá liều.

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Không có.

BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất. 28 ngày sau lần mở nắp lọ đầu tiên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

KHÔNG DÙNG THUỐC KHI QUÁ HẠN SỬ DỤNG IN TRÊN BAO BÌ

CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MEDISUN

Số 521, khu phố An Lợi, phường Hòa Lợi, thị xã Bến Cát, tỉnh Bình Dương

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: dd/mm/yyyy

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DÀNH CHO NGƯỜI BỆNH



VILOURIC 80

Febuxostat 80 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Thành phần

Mỗi Viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Febuxostat.....80 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, Avicel PH 102), hydroxy propyl cellulose, natri croscarmellose, poloxamer 407, aerosil, magnesi stearat, Opadry II 85F90627 blue.

Mô tả sản phẩm

Viên nén bao phim hình trụ, hai mặt lõm, màu xanh, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Hộp 1 lọ x 100 viên nén bao phim

Thuốc dùng cho bệnh gì?

Febuxostat là thuốc kê đơn, thuốc ức chế xanthin oxidase, sử dụng giúp giảm nồng độ acid uric máu ở người lớn bị bệnh gout.

Chưa được chứng minh febuxostat an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Dùng khi có chỉ định của bác sĩ.

Dùng thuốc theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ. Xem hướng dẫn trên nhãn và hỏi lại bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn không chắc chắn.

Febuxostat có thể được uống cùng hoặc không có thức ăn.

Febuxostat có thể được uống cùng với các thuốc kháng acid (các antacid).

Bệnh gout có thể xuất hiện các đợt cấp khi bạn uống febuxostat, không được dùng thuốc nếu bạn xuất hiện đợt cấp. Bác sĩ có thể gửi bạn thuốc khác để đối phó với đợt cấp đó.

Cần có sự kiểm tra chắc chắn của bác sĩ trong quá trình sử dụng febuxostat.

Thuốc chỉ dùng khi có sự kê đơn của bác sĩ.

Khi nào không nên dùng thuốc này?

Quá mẫn cảm với dược chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.

Đang điều trị bằng thuốc azathioprin hay mercaptopurin.

Trẻ dưới 18 tuổi.

Tác dụng không mong muốn

Các vấn đề về tim. Một số ít lên cơn đau tim, đột quỵ và các cơn đau tim nguy hiểm đến tính mạng được quan sát thấy trong nghiên cứu lâm sàng. Không chắc chắn nguyên nhân do febuxostat.

Những tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm:

- + Các bất thường về gan
- + Buồn nôn
- + Nổi ban
- + Các đợt Gout cấp tính
- + Viêm khớp



Đến bác sĩ khi nổi ban và xuất hiện các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đến bạn hay không chấm dứt. Có thể các tác dụng không mong muốn không do febuxostat. Cần tham khảo thông tin từ bác sĩ và dược sĩ.

Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Không nên dùng febuxostat đối với bệnh nhân đang sử dụng mercaptopurin/azathioprin.

Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Dùng liều đó ngay khi nhớ ra. Bỏ qua liều đã quên nếu nó gần như là thời gian cho liều kế hoạch tiếp theo. Không nên dùng thuốc thêm để tạo nên liều đã quên.

Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30°C

Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hôn mê hoặc không thở được.

Cần làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng thuốc và đưa bệnh nhân đến các cơ sở y tế gần nhất để được điều trị triệu chứng và theo dõi.

Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này?

Chỉ dùng theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Thận trọng với bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc mercaptopurin/azathioprin.

Không nên dùng Febuxostat đối với bệnh nhân suy thận nặng, có tiền sử xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim xung huyết, có thay đổi chức năng tuyến giáp; bệnh nhân có đợt Gout cấp, lắng đọng xanthin; bệnh nhân rối loạn chức năng gan; bệnh nhân rối loạn tuyến giáp.

Bệnh nhân được ghép tạng: chưa có kinh nghiệm điều trị.

Thuốc có chứa lactose, do đó không nên dùng cho bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, kém hấp thu glucose – galactose.

Sử dụng ở phụ nữ có thai:

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát ở phụ nữ có thai. Thuốc chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích lớn hơn nguy cơ đối với bào thai.

Sử dụng ở phụ nữ cho con bú:

Chưa có nghiên cứu rõ ràng về việc febuxostat có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không nên dùng febuxostat cho phụ nữ cho con bú.

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

Buồn ngủ, chóng mặt và mờ mắt đã được báo cáo khi sử dụng febuxostat. Không nên dùng febuxostat khi lái xe và vận hành máy móc.

Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ?

Tham vấn bác sĩ nếu gặp phải tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc

36 tháng kể từ ngày sản xuất. 28 ngày sau lần mở nắp lọ đầu tiên.

Tên, địa chỉ, biểu tượng (nếu có) của cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MEDISUN

Số 521, khu phố An Lợi, phường Hòa Lợi, thị xã Bến Cát, tỉnh Bình Dương

Ngày xem xét sửa đổi cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: dd/mm/yyyy



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh