

BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 27-03-2019

Tên sản phẩm: hộp ZENTOGOUT-40

Zentogout-40
Febuxostat 40 mg

Zentogout-40
Febuxostat 40 mg

DAVIPHARM

WHO GMP

Zentogout-40
Febuxostat 40 mg

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa:
 Febuxostat 40 mg
 Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH / LIỀU DÙNG / CÁCH DÙNG / CHỐNG CHỈ ĐỊNH / THẬN TRỌNG & CÁC THÔNG TIN KHÁC:
 Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

TIÊU CHẨN CHẤT LƯỢNG:
 Tiêu chuẩn nhà sản xuất

Số SX :
 Ngày SX :
 Hạn dùng :
 SDK :

GIỮ XA TÂM, TAY, TRẺ EM

Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHU
 Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường
 Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Zentogout-40
Febuxostat 40 mg

Zentogout-40
Febuxostat 40 mg

DAVIPHARM

WHO GMP

Zentogout-40
Febuxostat 40 mg

CAREFULLY READ THE PACKAGE INSERT BEFORE USE

COMPOSITION: Each tablet contains:
 Febuxostat 40 mg
 Excipients q.s 1 tablet

INDICATIONS / DOSAGE / ADMINISTRATION / CONTRAINDICATIONS / PRECAUTIONS & OTHER INFORMATION:
 Refer to the package insert for use instructions

STORAGE: In dry place, protected from light, below 30°C

SPECIFICATION:
 In house standard

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Manufactured by: ĐẠT VI PHU PHARMACEUTICAL JOINT STOCK COMPANY
 Lot M7A, Road D17, My Phuoc 1 Industrial Zone, Thoi Hoa Ward, Ben Cat Commune, Binh Duong Province, Vietnam

Tỉ lệ in: 100% kích thước thực tế



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: vỉ **ZENTOGOUT-40**
Vỉ pvc - nhôm x 10 viên



Tỉ lệ in bằng 100% kích thước thực tế



PHÓ TÔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: hộp ZENTOGOUT-40



Tỉ lệ in: 100% kích thước thực tế



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: vỉ **ZENOGOUT-40**
Vỉ pvc - nhôm x 10 viên



Tỉ lệ in bằng 100% kích thước thực tế



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương





TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

ZENTOGOUT-40

Viên nén

ZENTOGOUT-80

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần

Mỗi viên nén ZENTOGOUT-40 chứa:

Febuxostat 40 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể M101, poloxamer 407 (Lutrol® F127), PEG 6000, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natri, silicon dioxyd, magnesi stearat.*

Mỗi viên nén ZENTOGOUT-80 chứa:

Febuxostat 80 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể M101, poloxamer 407 (Lutrol® F127), PEG 6000, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natri, silicon dioxyd, magnesi stearat.*

2. Mô tả sản phẩm

ZENTOGOUT-40: Viên nén hình lục giác màu trắng, một mặt có gạch ngang, mặt kia có chữ DV.

ZENTOGOUT-80: Viên nén dài, màu trắng, hai mặt trơn.

3. Quy cách đóng gói

ZENTOGOUT-40: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

ZENTOGOUT-80: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

ZENTOGOUT-40/ ZENTOGOUT-80 chứa hoạt chất là febuxostat được dùng để điều trị gút, một bệnh do dư thừa acid uric trong cơ thể. Ở một số bệnh nhân, lượng acid uric tích tụ trong máu và có thể không được hòa tan hết. Khi tình trạng này xảy ra, tinh thể urat có thể hình thành ở trong và xung quanh khớp và thận. Những tinh thể này có thể gây đau nặng, đột ngột, đỏ, nóng và sưng ở khớp (cơn gút). Nếu không được điều trị, các hạt tophi có thể hình thành ở xung quanh khớp. Hạt tophi có thể gây tổn thương khớp và xương.

ZENTOGOUT-40/ ZENTOGOUT-80 hoạt động bằng cách giảm nồng độ acid uric. Giữ nồng độ acid uric ở mức thấp bằng cách dùng febuxostat 1 lần/ ngày giúp ngăn sự hình thành tinh thể, và giảm triệu chứng theo thời gian. Giữ nồng độ acid uric đủ thấp trong một thời gian dài có thể làm nhỏ hạt tophi.

ZENTOGOUT-40/ ZENTOGOUT-80 được dùng ở người lớn.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo điều trị tăng uric huyết ở bệnh nhân gút là 40 mg hoặc 80 mg/ ngày. Liều khởi đầu khuyến cáo là 40 mg/ ngày, nếu không đạt được hiệu quả mong muốn, bác sỹ có thể tăng

liều cho bạn lên 80 mg/ ngày.

Gout

ZENTOGOUT-40/ ZENTOGOUT-80 có hai dạng bào chế là 40 mg và 80 mg. Bác sỹ sẽ chọn liều phù hợp cho bạn.

Bạn nên tiếp tục dùng thuốc cho dù không có cơn gút hoặc bùng phát.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống, bạn có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với febuxostat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang dùng azathioprin hoặc mercaptopurin.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, febuxostat có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

Phản ứng phản vệ, quá mẫn với thuốc.

Phát ban da có thể gây nguy hiểm đến tính mạng đặc trưng bởi sự hình thành mảng bong tróc và nứt da và bề mặt trong của các lỗ cơ thể, như miệng và cơ quan sinh dục, đau loét ở miệng và/ hoặc vùng cơ quan sinh dục, kèm sốt, đau họng và mệt mỏi (hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử thượng bì nhiễm độc), hoặc phi đại hạch lympho, phi đại gan, viêm gan (dẫn đến suy gan), tăng số lượng bạch cầu trong máu (phản ứng dị ứng toàn thân kèm tăng bạch cầu ái toan - DRESS).

Phát ban da toàn thân.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Thường gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 100 người sử dụng)

Bất thường xét nghiệm chức năng gan.

Tiêu chảy.

Nhức đầu.

Phát ban (bao gồm nhiều loại phát ban, xin xem tần suất *Ít gặp* và *Hiếm gặp*).

Buồn nôn.

Tăng triệu chứng gút.

Sưng cục bộ do giữ nước ở mô (phù).

Ít gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 1.000 người sử dụng)

Giảm cảm giác ngon miệng, thay đổi nồng độ đường huyết (đái tháo đường) triệu chứng có thể là khát nhiều, tăng nồng độ lipid huyết, tăng cân.

Giảm ham muốn tình dục.

Khó ngủ, buồn ngủ.

Chóng mặt, tê, cảm giác châm chích, giảm hoặc thay đổi cảm giác (dị cảm, yếu nửa người, giảm cảm giác), thay đổi hoặc giảm vị giác (giảm khứu giác).

Bất thường điện tâm đồ, nhịp tim nhanh hoặc bất thường, đánh trống ngực.

Nóng bừng hoặc đỏ bừng (như đỏ ở mặt hoặc cổ), tăng huyết áp, chảy máu (xuất huyết, chỉ thấy ở bệnh nhân dùng hóa trị để điều trị rối loạn máu).

Ho, thở ngắn, khó chịu hoặc đau ngực, viêm ở đường mũi và/ hoặc cổ họng (nhiễm trùng đường hô hấp trên), viêm phế quản.

Khô miệng, đau bụng/ khó chịu hoặc có hơi trong bụng, ợ nóng/ khó tiêu, táo bón, đại tiện nhiều hơn, nôn, khó chịu dạ dày.

Ngứa, nổi mề đay, viêm da, mất màu da, các điểm đỏ hoặc tím nhỏ trên da, vùng đỏ nhỏ, phẳng trên da, vùng đỏ, phẳng trên da có bثور nhỏ ở trên, phát ban, vùng đỏ và điểm đỏ trên da, các tình trạng khác trên da.

Chuồn rút, yếu cơ, đau cơ/ khớp, viêm khớp hoặc viêm bao hoạt dịch (viêm khớp thường kèm đau, sưng và/ hoặc cứng khớp), đau chi, đau lưng, co thắt cơ.

Máu trong nước tiểu, tiểu nhiều bất thường, bất thường xét nghiệm nước tiểu (tăng nồng độ protein niệu), giảm chức năng thận.

Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ngực.

Có sỏi ở túi mật hoặc ống mật (sỏi mật).

Tăng nồng độ hormon cường giáp (TSH).

Thay đổi sinh hóa máu hoặc lượng huyết cầu hoặc tiểu cầu (bắt thường xét nghiệm máu).

Sỏi thận.

Khó cương dương.

Hiếm gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 10.000 người sử dụng)

Tổn thương cơ, tình trạng hiếm gặp có thể nghiêm trọng. Tình trạng này có thể gây vấn đề về cơ và đặc biệt, nếu bạn cảm thấy không khỏe hoặc bị sốt trong thời gian đó, tình trạng này có thể gây tiêu cơ bất thường. Liên hệ với bác sĩ ngay nếu bạn bị đau cơ, mềm cơ hoặc yếu cơ.

Sung nặng ở những lớp sâu hơn của da, đặc biệt là quanh môi, mắt, cơ quan sinh dục, tay, chân hoặc lưỡi, có thể gây khó thở.

Sốt cao kèm phát ban da giống sởi, phì đại hạch lympho, gan to, viêm gan (dẫn đến suy gan), tăng số lượng bạch cầu trong máu (kèm hoặc không kèm tăng bạch cầu ái toan).

Đỏ da (hồng ban), phát ban đa dạng (như ngứa, kèm điểm trắng, phỏng da, phỏng da chứa mù, tróc da, phát ban giống sởi), hồng ban lan rộng, hoại tử, và vỡ bóng nước khi viêm da và màng nhầy, dẫn đến bong tróc da và có thể nhiễm trùng (hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử thượng bì nhiễm độc).

Lo lắng.

Cảm thấy khát.

Ù tai.

Nhìn mờ, thay đổi thị giác.

Rụng tóc.

Loét miệng.

Viêm tụy: Triệu chứng thường gặp là đau bụng, buồn nôn và nôn.

Tăng tiết mồ hôi.

Sụt cân, tăng cảm giác ngon miệng, giảm cảm giác ngon miệng không kiểm soát (biếng ăn).

Cứng cơ và/hoặc khớp.

Giảm số lượng huyết cầu bất thường (bạch cầu hoặc hồng cầu hoặc tiểu cầu).

Tiểu gắt.

Thay đổi hoặc giảm lượng nước tiểu do viêm ở thận (viêm thận ống kẽ).

Viêm gan.

Vàng da.

Tổn thương gan.

Tăng nồng độ creatinin phosphokinase trong máu (một chỉ dấu của tổn thương cơ).

Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

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

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

Mercaptopurin (dùng trong điều trị ung thư).

Azathioprin (dùng để giảm đáp ứng miễn dịch).

Theophyllin (dùng điều trị hen suyễn).

Thuốc gây cảm ứng liên hợp glucuronid.

Sử dụng ZENTOGOUT-40/ ZENTOGOUT-80 với thức ăn và đồ uống

Bạn có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên dùng một liều, dùng liều đó càng sớm càng tốt khi bạn nhớ ra. Nếu đã gần đến liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo như bình thường. Không dùng gấp đôi liều để bù lại cho liều đã quên.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Không ngừng thuốc mà không hỏi ý kiến bác sĩ kể cả khi bạn cảm thấy khỏe hơn. Nếu bạn ngừng dùng thuốc, nồng độ acid uric có thể tăng và triệu chứng của bạn có thể nặng hơn do sự hình thành tinh thể urat mới ở xung quanh khớp và thận.

Nếu bạn có bất kì thắc mắc nào, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đặt thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Bạn bị suy tim hoặc có vấn đề về tim.
- Bạn bị bệnh thận và/ hoặc phản ứng dị ứng nặng với allopurinol (một thuốc điều trị gút).
- Bạn đang bị hoặc đã từng bị bệnh gan hoặc xét nghiệm chức năng gan bất thường.
- Bạn đang được điều trị nồng độ acid uric cao do hội chứng Lesch-Nyhan (một tình trạng di truyền làm lượng acid uric trong máu tăng cao).
- Bạn có vấn đề về tuyến giáp.

Nếu bạn có những phản ứng dị ứng với febuxostat, ngừng dùng thuốc. Phản ứng dị ứng có thể là:

- Phát ban bao gồm các dạng nặng (như phỏng rộp, nốt, ngứa, phát ban tróc da), ngứa.
- Sưng ở chi hoặc mặt.
- Khó thở.
- Sốt kèm sưng hạch lympho.
- Tình trạng dị ứng nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng kèm ngừng tim và tuần hoàn.

Bác sĩ có thể sẽ cho bạn ngừng dùng thuốc.

Đã có báo cáo hiếm gặp phát ban da có thể đe dọa tính mạng (hội chứng Stevens-Johnson) khi sử dụng febuxostat, biểu hiện ban đầu với những điểm đỏ hoặc các mảng tròn phỏng rộp ở giữa.

Tình trạng này cũng có thể bao gồm loét ở miệng, cổ họng, mũi, cơ quan sinh dục và viêm kết mạc (đỏ và sưng mắt). Ban có thể tiến triển lan rộng phỏng rộp hoặc bong tróc da.

Nếu bạn có dấu hiệu của hội chứng Stevens-Johnson khi dùng febuxostat, bạn không được tái sử dụng febuxostat trong bất kì trường hợp nào. Nếu bạn có những triệu chứng trên da, bạn nên gặp ngay bác sĩ và thông báo bạn đang dùng febuxostat.

Nếu bạn đang bị cơn gút (khởi phát đột ngột đau nặng, mềm, đỏ, nóng và sưng ở khớp), bạn nên chờ hết cơn gút rồi mới khởi đầu điều trị với febuxostat.

Ở một vài bệnh nhân, cơn gút có thể bùng phát khi khởi đầu sử dụng một số thuốc kiểm soát nồng độ acid uric nhất định. Không phải bệnh nhân nào cũng bị cơn gút bùng phát, nhưng nếu bạn gặp phải khi dùng febuxostat, đặc biệt trong tuần đầu hoặc tháng đầu điều trị, bạn nên tiếp tục dùng febuxostat vì thuốc vẫn có tác dụng hạ acid uric. Qua thời gian, cơn gút bùng phát sẽ giảm dần về tần suất và mức độ đau nếu bạn dùng thuốc mỗi ngày.

Bác sĩ thường sẽ cho bạn dùng thêm những thuốc khác nếu cần để giúp ngăn ngừa hoặc điều trị triệu chứng của cơn gút bùng phát (như đau và sưng khớp).

Ở bệnh nhân có nồng độ urat rất cao (như đang hóa trị điều trị ung thư), sử dụng thuốc làm giảm

acid uric có thể dẫn đến tích tụ xanthin ở đường tiểu, có thể gây sỏi, tình trạng này chưa thấy ở bệnh nhân sử dụng febuxostat điều trị hội chứng ly giải khối u.

Thuốc có chứa lactose, thông báo cho bác sỹ nếu bạn đã từng được cho biết không dung nạp với bất cứ loại đường nào.

Dùng thuốc cho trẻ em

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi vì an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Chưa rõ febuxostat có gây hại cho thai nhi không. Không nên dùng febuxostat trong thai kì. Chưa rõ febuxostat có tiết qua sữa mẹ không, bạn không nên dùng febuxostat nếu đang cho con bú, hoặc nếu bạn có ý định cho con bú.

Nếu bạn đang có thai hoặc cho con bú, nghĩ bạn có thể mang thai hoặc có ý định mang thai, hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước khi dùng thuốc.

Lái xe và vận hành máy móc

Bạn nên cẩn thận vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ, nhìn mờ và tê hoặc cảm giác châm chích và bạn không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu có những triệu chứng này.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

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

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

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: M04AA03.

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị gout, ức chế tổng hợp acid uric.

Cơ chế tác động

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purin ở người và được tạo ra theo các bước hypoxanthin → xanthin → acid uric. Cả hai giai đoạn đều được xúc tác bởi xanthin oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazol có hoạt tính làm giảm acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc xanthin oxidase. Febuxostat là chất ức chế mạnh, chọn lọc, không purin của xanthin oxidase (NP-SIXO) với giá trị ức chế *in vitro* $K_i < 1$ nmol. Febuxostat cho thấy hoạt tính 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 quá trình chuyển hóa purin hay pyrimidin như: Guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat phosphoribosyltransferase, orotidin monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người khỏe mạnh, C_{max} và AUC của febuxostat tăng tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều 10 - 120 mg. Trong khoảng 120 - 300 mg, AUC tăng nhiều hơn so với độ tăng liều. Không có sự tích lũy đáng kể khi dùng liều từ 10 - 240 mg uống mỗi 24 giờ. Thời gian bán hủy trung bình của febuxostat ($t_{1/2}$) khoảng 5 - 8 giờ.

Hấp thu:

Febuxostat được hấp thu tốt ($\geq 84\%$) và nhanh chóng (t_{max} 1,0 - 1,5 giờ). Sau khi uống đơn liều hoặc đa liều 80 và 120 mg ngày một lần, C_{max} khoảng 2,8 - 3,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và 5,0 - 5,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, tương ứng. Sinh khả dụng tuyệt đối của các dạng viên febuxostat chưa được nghiên cứu.

Sau khi uống liều lặp lại 80 mg/ ngày hoặc đơn liều 120 mg, cùng với bữa ăn có nhiều chất béo, C_{max} giảm 49% và 38%; AUC giảm 18% và 16%, tương ứng. Tuy nhiên, mức độ giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh không thay đổi đáng kể trong thử nghiệm (80 mg đa liều). Febuxostat có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Phân bố:

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}/F) của febuxostat là 29 - 75 L trong khoảng liều 10 - 300 mg. Gắn với protein huyết tương khoảng 99,2%, (chủ yếu với albumin), và không đổi với liều 80 và 120 mg. Chất chuyển hóa có hoạt tính gắn protein huyết tương khoảng từ 82 - 91%.

Chuyển hóa

Febuxostat được chuyển hóa mạnh bằng quá trình liên hợp bởi các hệ enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UDPGT) và quá trình oxy hóa thông qua hệ cytochrom P450 (CYP). Bốn chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính đã được xác định, trong đó ba chất có trong huyết tương. Nghiên cứu trên ty thể gan người *in vitro* cho thấy những chất chuyển hóa oxy hóa được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 hoặc CYP2C9 và glucuronid febuxostat được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8, và 1A9.

Thải trừ:

Febuxostat được thải trừ qua gan và thận. Sau khi uống một liều 80 mg ^{14}C -febuxostat, khoảng 49% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu, bao gồm febuxostat dạng không đổi (3%), dẫn xuất acyl glucuronid có hoạt tính (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã được biết và dạng liên hợp của chúng (13%), và các chất chuyển hóa khác chưa biết (3%). Ngoài thải trừ qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân trong đó có: febuxostat dạng không đổi (12%), dẫn xuất acyl glucuronid có hoạt tính (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã được biết và dạng liên hợp của chúng (25%), và các chất chuyển hóa khác chưa biết (7%).

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Sau khi dùng liều lặp lại febuxostat 80 mg ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng, C_{max} của febuxostat không thay đổi, tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. AUC toàn phần trung bình của febuxostat tăng khoảng 1,8 lần từ 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ở người có chức năng thận

binh thường lên 13,2 $\mu\text{g.h/ mL}$ ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng. C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 2 lần và 4 lần tương ứng. Tuy nhiên, không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa.

Bệnh nhân suy gan

Sau khi dùng liều lặp lại febuxostat 80 mg ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A) hoặc vừa (Child-Pugh nhóm B), C_{max} và AUC của febuxostat và chất chuyển hóa của nó không thay đổi đáng kể so với người có chức năng gan bình thường. Chưa có nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C).

Tuổi

AUC của febuxostat hoặc chất chuyển hóa của nó không thay đổi đáng kể sau khi dùng febuxostat liều lặp lại đường uống ở người cao tuổi so với người trẻ hơn.

Giới tính

Sau khi dùng liều lặp lại febuxostat, C_{max} và AUC cao hơn 24% và 12% tương ứng ở phụ nữ so với nam giới. Tuy nhiên, C_{max} và AUC hiệu chỉnh theo cân nặng tương tự nhau ở hai giới. Không cần hiệu chỉnh liều dựa trên giới tính.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị uric huyết cao mạn tính ở bệnh nhân đã bị lắng đọng tophi (có tiền sử hoặc đang có hạt tophi và/ hoặc viêm khớp do gút).

Febuxostat được dùng cho người lớn.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo điều trị tăng uric huyết ở bệnh nhân gút là 40 mg hoặc 80 mg x 1 lần/ ngày.

Liều khởi đầu khuyến cáo febuxostat là 40 mg x 1 lần/ ngày. Ở bệnh nhân không đạt được nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/ dL sau 2 tuần dùng liều 40 mg, khuyến cáo tăng liều febuxostat lên 80 mg.

Khuyến cáo dự phòng cơn gút cấp ít nhất 6 tháng.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy thận

Hiệu quả và an toàn chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo febuxostat là 40 mg x 1 lần/ ngày. Ở bệnh nhân không đạt được nồng độ acid uric huyết thanh < 6 mg/ dL sau 2 tuần dùng liều 40 mg, khuyến cáo tăng liều febuxostat lên 80 mg.

Suy gan

Hiệu quả và tính an toàn của febuxostat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (Phân nhóm Child Pugh C). Thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của febuxostat trên trẻ em < 18 tuổi chưa được thiết lập.

Cách dùng:

Thuốc được dùng bằng đường uống, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với febuxostat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprin hoặc mercaptopurin.

6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh tim mạch

Không nên sử dụng febuxostat ở người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tim sung huyết. Đã có báo cáo tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn trên tim mạch (bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong), đột quỵ trên febuxostat lớn hơn so với trên

allopurinol. Tuy nhiên quan hệ nhân quả chưa được thiết lập. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu của nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Quá mẫn/ dị ứng với thuốc

Hiếm khi xảy ra phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson (gây nguy hiểm đến tính mạng). Hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ/sốc cấp tính đã được báo cáo. Hầu hết xảy ra trong tháng đầu tiên sử dụng febuxostat. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) kèm theo triệu chứng sốt, huyết học, thận hoặc gan xảy ra trong một số trường hợp.

Bệnh nhân cần được tư vấn về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/quá mẫn. Ngừng thuốc nếu có phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, xảy ra và không sử dụng lại febuxostat ở bệnh nhân này.

Cơn gout cấp

Không nên bắt đầu điều trị bằng febuxostat cho đến khi cơn gout cấp khởi hoàn toàn. Cơn gout cấp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị do thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến sự vận chuyển urat tích tụ trong mô. Khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat, khuyến cáo dùng NSAID hay colchichin để phòng cơn cấp tính trong ít nhất 6 tháng.

Nếu cơn gout cấp xảy ra, không nên ngưng thuốc. Cơn gout cấp có thể được điều trị đồng thời với tùy từng bệnh nhân. Điều trị liên tục với febuxostat giảm tần suất và cường độ của cơn gout cấp.

Lắng đọng xanthin

Trên những bệnh nhân có nguy cơ cao hình thành urat (như u ác tính và liệu pháp điều trị chúng, hội chứng Lesch-Nyhan) nồng độ tuyệt đối của xanthin trong nước tiểu có thể tăng cao đủ để gây lắng đọng ở đường tiết niệu (hiếm khi xảy ra). Do chưa có thông tin đầy đủ, không nên sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.

Những người ghép tạng

Chưa có thông tin đầy đủ, không khuyến cáo dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Theophyllin

Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và theophyllin liều duy nhất 400 mg ở người khỏe mạnh không thấy bất kỳ tương tác thuốc nào. Febuxostat 80 mg có thể dùng chung với theophyllin, không có nguy cơ tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương. Chưa có thông tin cho febuxostat liều 120 mg.

Bệnh gan

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

Xét nghiệm kiểm tra gan kịp thời ở bệnh nhân có triệu chứng cho thấy tổn thương gan, bao gồm mệt mỏi, chán ăn, khó chịu thượng vị phải, nước tiểu sậm màu hoặc vàng da. Nếu bệnh nhân có xét nghiệm gan bất thường (ALT cao gấp 3 lần giới hạn trên của khoảng bình thường), nên ngừng sử dụng febuxostat và xét nghiệm để tìm ra nguyên nhân. Không nên tái sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này trước khi tìm ra nguyên nhân khác cho các bất thường xét nghiệm gan.

Bệnh nhân có ALT huyết thanh cao gấp 3 lần giới hạn trên của khoảng bình thường kèm bilirubin toàn phần huyết thanh cao gấp 2 lần khoảng bình thường mà không có nguyên nhân khác có nguy cơ tổn thương gan do thuốc nặng và không nên tái sử dụng febuxostat. Bệnh nhân có ALT hoặc bilirubin huyết thanh tăng thấp hơn hoặc có nguyên nhân cụ thể khác, có thể sử dụng febuxostat nhưng cần phải thận trọng.

Rối loạn tuyến giáp

Tăng TSH (> 5,5 μ IU/ mL) được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị kéo dài với febuxostat (5,5%). Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tuyến giáp.

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu

hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Dữ liệu trên phụ nữ có thai còn hạn chế, chưa thấy bất kỳ tác dụng bất lợi nào của febuxostat trên phụ nữ mang thai, thai nhi/ trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển phôi/ thai nhi hoặc sự sinh nở. Vì nguy cơ trên người còn chưa rõ, không nên sử dụng febuxostat trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết febuxostat có phân bố trong sữa mẹ hay không. Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự phân bố của thuốc trong sữa và có giảm sự phát triển của động vật bú sữa. Do nguy cơ trên trẻ sơ sinh, không nên dùng febuxostat trên phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Ở động vật, dùng liều lên đến 48 mg/ kg/ ngày trên động vật không thấy có tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều trên khả năng sinh sản. Chưa rõ ảnh hưởng febuxostat trên khả năng sinh sản của người.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm và nhìn mờ. Thận trọng trước khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm cho đến khi chắc chắn febuxostat không ảnh hưởng xấu đến khả năng vận động.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Mercaptopurin/ azathioprin

Không khuyến cáo dùng chung, do febuxostat ức chế xanthin oxidase, nên có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của mercaptopurin/ azathioprin làm tăng độc tính. Nghiên cứu tương tác thuốc của febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi xanthin oxidase đã không được thực hiện.

Nghiên cứu tương tác giữa febuxostat với thuốc gây độc tế bào của hóa trị liệu không được tiến hành. Không có dữ liệu liên quan đến sự an toàn của febuxostat trong điều trị gây độc tế bào.

Rosiglitazon/ cơ chất của CYP2C8

Febuxostat thể hiện là một chất ức chế yếu CYP2C8 *in vitro*. Tuy nhiên, một nghiên cứu chỉ ra rằng febuxostat không phải là một chất ức chế enzym CYP2C8 *in vivo*. Do đó, dự đoán không cần chỉnh liều khi dùng chung febuxostat với rosiglitazon hoặc cơ chất của CYP2C8.

Theophyllin

Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và theophyllin liều duy nhất 400 mg ở người khỏe mạnh không thấy bất kỳ tương tác thuốc nào. Febuxostat 80 mg có thể dùng chung với theophyllin, không có nguy cơ tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương. Chưa có thông tin cho febuxostat liều 120 mg.

Naproxen và chất ức chế liên hợp glucuronid khác

Chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym uridin glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế liên hợp glucuronid, chẳng hạn như NSAIDs và probenecid, có thể ảnh hưởng đến việc thải trừ febuxostat. Ở người khỏe mạnh dùng chung với naproxen 250 mg x 2 lần/ ngày làm tăng C_{max} (28%), AUC (41%), và $t_{1/2}$ (26%) của febuxostat. Trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng naproxen hoặc các NSAID/chất ức chế COX-2 khác, không thấy tăng tác dụng không mong muốn.

Không cần chỉnh liều naproxen hoặc febuxostat khi dùng chung.

Thuốc gây cảm ứng sự liên hợp glucuronid

Thuốc gây cảm ứng mạnh enzym UGT có thể làm tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Khuyến cáo theo dõi nồng độ acid uric trong huyết thanh từ 1 - 2 tuần sau khi dùng chung với chất cảm ứng mạnh sự liên hợp glucuronid. Ngược lại, ngừng sử dụng chất cảm ứng sự liên hợp glucuronid có thể dẫn đến tăng nồng độ febuxostat trong huyết tương.

Colchicin/indometacin/ hydrochlorothiazid/ warfarin

Có thể sử dụng đồng thời febuxostat với colchicin hoặc indomethacin mà không cần chỉnh liều.

Không cần chỉnh liều febuxostat khi dùng chung với hydrochlorothiazid.

Không cần chỉnh liều warfarin khi dùng chung với febuxostat.

Desipramin/ Cơ chất của CYP2D6

Febuxostat là một chất ức chế yếu CYP2D6 *in vitro*. Trong nghiên cứu ở người khỏe mạnh, dùng febuxostat 120 mg/ngày làm tăng 22% AUC của desipramin, một cơ chất của CYP2D6, cho thấy febuxostat ức chế yếu enzyme CYP2D6 *in vivo*. Do đó, dự đoán không phải chỉnh liều khi dùng chung febuxostat với các cơ chất khác của CYP2D6.

Antacid

Các antacid có chứa magesi hydroxyd và nhôm hydroxyd làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng 1 giờ) và giảm C_{max} , không thấy có sự thay đổi đáng kể AUC. Do đó febuxostat có thể sử dụng với antacid mà không cần chỉnh liều.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn phân theo tần suất và hệ cơ quan

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Cơ gan gút.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn.

Gan - mật: Bất thường chức năng gan.

Da và mô dưới da: Phát ban (bao gồm các loại phát ban được báo cáo với tần số thấp hơn, xem bên dưới).

Toàn thân và đường sử dụng: Phù.

Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100

Nội tiết: Tăng hormon cường giáp.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Đái tháo đường, tăng lipid huyết, giảm cảm giác ngon miệng, tăng cân.

Tâm thần: Giảm ham muốn tình dục, mất ngủ.

Thần kinh: Chóng mặt, dị cảm, yếu nửa người, buồn ngủ, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, giảm khứu giác.

Tim: Rung tâm nhĩ, đánh trống ngực, điện tâm đồ bất thường.

Mạch máu: Tăng huyết áp, đỏ bừng, nóng bừng.

Hô hấp: Khó thở, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho.

Tiêu hóa: Đau bụng, đầy bụng, trào ngược dạ dày - thực quản, nôn, khô miệng, khó tiêu, táo bón, đại tiện thường xuyên, đầy hơi, khó chịu đường tiêu hóa.

Gan - mật: Sỏi mật.

Da và mô dưới da: Viêm da, mào đay, ngứa, mất màu da, da bất thường, đốm xuất huyết, phát ban dát (rash macular), phát ban dát sần (rash maculopapular), phát ban sần (rash papular).

Cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương, yếu cơ, co thắt cơ, căng cơ, viêm bao hoạt dịch.

Thận và tiết niệu: Suy thận, sỏi thận, tiểu ra máu, đa niệu, protein niệu.

Hệ sinh dục và tuyến vú: Rối loạn cương dương.

Toàn thân và đường sử dụng: Mệt mỏi, đau ngực, khó chịu ngực.

Xét nghiệm: Tăng amylase máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm tế bào lympho, tăng creatin máu, giảm hemoglobin, tăng urê máu, tăng triglycerid máu, tăng cholesterol, giảm hematocrit, tăng lactat dehydrogenase máu, tăng kali máu.

Hiếm gặp, 1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000

Máu và hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ, quá mẫn với thuốc.

Thị giác: Nhìn mờ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cân, tăng cảm giác ngon miệng, chán ăn.

Tâm thần: Lo lắng.

Tai và mê đạo (tai trong): ù tai.

Tiêu hóa: Viêm tụy, loét miệng.

Gan - mật: Viêm gan, vàng da, tổn thương gan.

Da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, phản ứng do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và gây triệu chứng toàn thân, phát ban toàn thân (nặng), hồng ban, phát ban tróc vảy, phát ban dạng nang, phát ban mụn nước, phát ban mụn mù, phát ban ngứa, phát ban đỏ, phát ban dạng sởi, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.

Cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân, cứng khớp, cứng cơ xương.

Thận và tiết niệu: Viêm thận kẽ, tiểu gập.

Toàn thân và đường sử dụng: Khát nước.

Xét nghiệm: Tăng đường huyết, kéo dài thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa, giảm số tế bào máu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatinin phosphokinase huyết.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Febuxostat được nghiên cứu ở đối tượng khỏe mạnh với liều lên đến 300 mg/ ngày trong 7 ngày, chưa tìm được giới hạn liều độc tính. Chưa có báo cáo quá liều febuxostat trong nghiên cứu lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT



DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

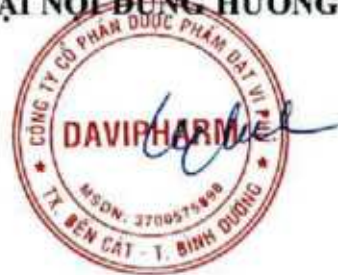
(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.689

Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương



CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

