



Febu-5AFarma

Febuxostat 40 mg

40mg

Manufactured by
ÉLOGE FRANCE VIETNAM
PHARMACEUTICAL JOINT - STOCK COMPANY
Que Vo Industrial zone, Phuong Lieu
commune, Que Vo district, Bac Ninh province
Tel: +84 222 3617 888 / Fax: +84 222 3617 789

- C:100 M:100 Y:0 K:10
- C:100 M:100 Y:0 K:0
- C:100 M:0 Y:0 K:0
- C:0 M:0 Y:0 K:100

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Rx THUỐC KÊ ĐƠN /
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

Febu-5AFarma

Febuxostat 40 mg

40mg

3 vỉ /
Blisters X 10 viên nén /
Tablets

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN /
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
READ THE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USING /

ÉLOGE FRANCE VIETNAM

FARMA

Febu-5AFarma

Febuxostat 40 mg

40mg

Sản xuất tại
**CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ÉLOGE FRANCE VIET NAM**
Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương
Liều, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222 3617 888 FAX: 0222 3617 789

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén chứa:
Febuxostat 40 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên.

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG, CHỐNG
CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ
... VÀ NHỮNG ĐIỀU CẦN LƯU Ý:**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:
Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN / SPECIFICATION: TCCS
SDK / REG. NO:

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

**INDICATIONS, DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION,
CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND
OTHER PRECAUTIONS:** Read the leaflet inside

STORAGE:
Store in a cool, dry place. Keep under 30°C. Protect from light.

Febu-5AFarma

Lô SX/Lot :
NSX/MT Date:
HD/Exp. Date:

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

Febu-5AFarma
Febuxostat 40 mg
40mg

- C:100 M:100 Y:0 K:0
- C:0 M:0 Y:0 K:100

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC Febu-5AFARMA 40mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ
Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén Febu-5AFARMA 40mg chứa:

Thành phần dược chất: Febuxostat..... 40,0 mg.

Thành phần tá dược: Kollidon 30, Natri lauryl sulfat, Prosolv SMCC90 (Silicified microcrystallin cellulose), Crospovidon XL10, Flowlac 100 (Lactose monohydrat), Magnesi stearat.

Dạng bào chế: Viên nén tròn màu trắng

Chỉ định:

Febuxostat được chỉ định ở người lớn để điều trị tăng acid uric huyết thanh trong các bệnh lý đã xảy ra sự lắng đọng urat (bao gồm tiền sử hoặc sự có mặt của sạn urat và/hoặc viêm khớp do gút).

Liều dùng và cách dùng:

Liều dùng

Để điều trị tăng acid uric huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh gút, liều dùng khuyến cáo của febuxostat là 40 mg/80 mg x 1 lần/ngày.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 40 mg x 1 lần/ngày. Nếu acid uric huyết thanh chưa đạt được mức dưới 6mg/dL sau 2 tuần điều trị với liều dùng 40mg, liều dùng khuyến cáo là 80mg x 1 lần/ngày.

Có thể sử dụng Febuxostat mà không ảnh hưởng tới việc sử dụng thức ăn hay các thuốc kháng acid.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo là 40mg x 1 lần/ngày. Nếu acid uric huyết thanh chưa đạt được mức dưới 6mg/dL sau 2 tuần điều trị với liều dùng 40mg, liều dùng khuyến cáo là 80mg x 1 lần/ngày.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Kiểm tra nồng độ acid uric huyết thanh: Việc kiểm tra nồng độ acid uric huyết thanh với mục tiêu dưới 6 mg/ dL có thể được thực hiện sớm nhất là 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng febuxostat.



Con gút cấp tính (đợt bùng phát bệnh gút): Con gút cấp tính có thể xảy ra sau khi bắt đầu dùng febuxostat do thay đổi nồng độ acid uric trong huyết thanh dẫn đến huy động urat từ mô lắng đọng. Dự phòng cơn gút bùng phát bằng thuốc chống viêm không steroid thuốc (NSAID) hoặc colchicine được khuyến dùng khi bắt đầu dùng febuxostat. Liệu pháp dự phòng có thể có lợi trong tối đa sáu tháng. Nếu đợt bùng phát bệnh gút xảy ra trong quá trình điều trị bằng febuxostat, không cần phải ngừng sử dụng febuxostat. Nên quản lý cơn gút bùng phát đồng thời một cách thích hợp với từng bệnh nhân. (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Cách dùng

Thuốc được dùng bằng đường uống và có thể dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Chống chỉ định:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng:

Rối loạn tim mạch

Điều trị tăng acid uric máu mạn tính

Không khuyến cáo điều trị bằng febuxostat ở những bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tim sung huyết.

Đã quan sát thấy một tỷ lệ lớn hơn về mặt số lượng các biến cố tim mạch theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (các tiêu chí được xác định bởi nhóm cộng tác thử nghiệm chống tiêu cầu (APTC) bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong) trong tổng số nhóm dùng febuxostat so với nhóm dùng alopurinol ở các nghiên cứu APEX và FACT (1,3 biến cố/100 bệnh nhân-năm (PYS) so với 0,3 biến cố/100 bệnh nhân-năm), nhưng không quan sát thấy trong nghiên cứu CONFIRMS. Tỷ lệ các biến cố tim mạch theo APTC trong các nghiên cứu pha 3 kết hợp được báo cáo bởi nhà nghiên cứu (các nghiên cứu APEX, FACT và CONFIRMS) là 0,7 biến cố/100 bệnh nhân-năm so với 0,6 biến cố/100 bệnh nhân-năm. Trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn, tỷ lệ các biến cố theo APTC được báo cáo bởi nhà nghiên cứu là 1,2 biến cố/100 bệnh nhân-năm đối với febuxostat và 0,6 biến cố/100 bệnh nhân-năm đối với alopurinol. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và không có mối quan hệ nhân quả nào với febuxostat được xác lập. Các yếu tố nguy cơ được xác định ở những bệnh nhân này là tiền sử y khoa về bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim hoặc suy tim sung huyết.

Dị ứng/quá mẫn với thuốc

Hiếm có các báo cáo về phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson đe dọa tới tính mạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng/sốc phản vệ cấp tính, đã được thu thập trong thời gian thuốc lưu hành. Trong hầu hết các trường hợp, các phản ứng đều xảy ra ở tháng đầu tiên điều trị với febuxostat. Một số, nhưng không phải tất cả các bệnh nhân này đã báo cáo bị suy thận và/hoặc quá mẫn cảm trước đó với allopurinol. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm phản ứng thuốc có kèm tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) có liên quan với sốt, huyết học, thận hoặc gan trong một số trường hợp.



Phải thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng và cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phản ứng dị ứng/quá mẫn. Phải ngừng điều trị bằng febuxostat ngay lập tức nếu xảy ra phản ứng dị ứng/quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, vì việc ngừng thuốc sớm liên quan với một tiên lượng tốt hơn. Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng dị ứng/quá mẫn bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng và phản vệ/sốc cấp tính, không được bắt đầu sử dụng lại febuxostat ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Cơn gút cấp tính (đợt bùng phát bệnh gút)

Không nên bắt đầu điều trị với febuxostat cho đến khi cơn gút cấp tính đã giảm xuống hoàn toàn. Các đợt bùng phát bệnh gút có thể xảy ra trong thời gian bắt đầu điều trị do sự thay đổi nồng độ acid uric huyết thanh dẫn đến huy động urat từ sự lắng đọng ở các mô. Lúc bắt đầu điều trị bằng febuxostat, khuyến cáo nên điều trị dự phòng các đợt bùng phát bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc colchicin trong ít nhất 6 tháng.

Nếu một đợt bùng phát bệnh gút xảy ra trong khi điều trị bằng febuxostat, thì không nên ngưng thuốc. Nên xử trí đợt bùng phát bệnh gút đồng thời một cách thích hợp đối với từng bệnh nhân. Việc điều trị liên tục bằng febuxostat làm giảm tần suất và cường độ của các đợt bùng phát bệnh gút.

Lắng đọng xanthin

Ở những bệnh nhân có tỷ lệ hình thành urat tăng cao (ví dụ bệnh ác tính và việc điều trị bệnh ác tính, hội chứng Lesch-Nyhan), nồng độ tuyệt đối của xanthin trong nước tiểu trong các trường hợp hiếm gặp có thể tăng đủ để cho phép sự lắng đọng trong đường tiết niệu. Do chưa có kinh nghiệm với febuxostat, nên không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở bệnh nhân bị hội chứng Lesch-Nyhan.

Mercaptopurin/azathioprin

Không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với mercaptopurin/azathioprin vì sự ức chế xanthine oxidase bởi febuxostat có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của mercillinurin/azathioprin, có thể dẫn đến ngộ độc nặng.

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện ở người.

Trong trường hợp không thể tránh được sự phối hợp này, thì nên giảm liều dùng của mercillinurin/azathioprin. Dựa vào mô hình hóa và dữ liệu phân tích mô phỏng trong một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột, khi dùng cùng với febuxostat, thì liều dùng của mercaptopurin/azathioprin nên giảm xuống 20% hoặc thấp hơn liều quy định trước đó để tránh các tác dụng về huyết học có thể xảy ra.

Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và điều chỉnh liều dùng của mercaptopurin/azathioprin dựa trên đánh giá về đáp ứng điều trị và khởi phát các tác dụng gây độc cuối cùng.

Bệnh nhân được ghép tạng

Do chưa có kinh nghiệm ở bệnh nhân được ghép tạng, nên không khuyến cáo sử dụng febuxostat ở những bệnh nhân này.

Theophylin

Sử dụng đồng thời febuxostat 80 mg và liều đơn theophylin 400 mg cho đối tượng khỏe mạnh



không cho thấy bất kỳ sự tương tác nào về mặt dược động học. Febuxostat 80 mg có thể sử dụng cho những bệnh nhân được điều trị đồng thời với theophyllin mà không có nguy cơ làm tăng nồng độ trong huyết thanh của theophyllin. Không có dữ liệu nghiên cứu cho febuxostat liều 120 mg.

Rối loạn gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 kết hợp, có sự bất thường nhẹ trong xét nghiệm chức năng gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với febuxostat (5,0%). Nên xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị với febuxostat và định kỳ sau đó dựa trên đánh giá lâm sàng.

Rối loạn tuyến giáp

Tăng các giá trị TSH (>5,5 μ IU/mL) được quan sát ở những bệnh nhân điều trị lâu dài với febuxostat (5,5%) trong các nghiên cứu nhân mở rộng dài hạn. Cần thận trọng khi sử dụng febuxostat với những bệnh nhân có sự thay đổi về chức năng tuyến giáp.

Lactose

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Dữ liệu trên một số lượng rất hạn chế về phụ nữ mang thai sử dụng febuxostat đã không cho thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của febuxostat trong thai kỳ hoặc đối với sức khỏe của thai/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến việc mang thai, sự phát triển của phôi/thai hoặc sự sinh đẻ. Chưa rõ các nguy cơ có thể xảy ra đối với người. Không nên sử dụng febuxostat trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu febuxostat có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết của hoạt chất này vào sữa mẹ và giảm sự phát triển của con vật bú mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Không nên sử dụng febuxostat trong khi cho con bú.

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

Buồn ngủ, chóng mặt, dị cảm và nhìn mờ đã được báo cáo khi sử dụng febuxostat.

Bệnh nhân cần thận trọng trước khi lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm cho đến khi họ chắc chắn rằng febuxostat không còn ảnh hưởng tới việc thực hiện các hoạt động này.

Tương tác của thuốc

Mercaptopurin/azathioprin

Trên cơ sở cơ chế tác dụng của febuxostat là ức chế xanthin oxidase (XO) nên không nên dùng đồng thời. Sự ức chế enzym xanthin oxidase bởi febuxostat có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này, dẫn đến ngộ độc. Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa



febuxostat với các thuốc được chuyển hóa bởi xanthin oxidase chưa được thực hiện ở người. Mô hình hóa và dữ liệu phân tích mô phỏng trong một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột, trong những trường hợp sử dụng đồng thời với febuxostat, thì liều dùng của mercaptopurin/azathioprin nên giảm xuống 20% hoặc thấp hơn liều quy định trước đó.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa febuxostat và hóa trị liệu gây độc tế bào chưa được tiến hành.

Rosiglitazon/các cơ chất CYP2C8

Febuxostat được chứng minh là chất ức chế CYP2C8 yếu trên *in vitro*. Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời 120 mg febuxostat x 1 lần/ngày (QD) với một liều đơn 4mg rosiglitazon đường uống không làm ảnh hưởng tới dược động học của rosiglitazon và chất chuyển hóa N-desmethyl rosiglitazon của nó, điều này chỉ ra rằng febuxostat không phải là chất ức chế enzyme CYP2C8 trên *in vivo*. Do đó, khi sử dụng đồng thời febuxostat với rosiglitazon và các cơ chất CYP2C8 không cần phải điều chỉnh liều dùng của những hợp chất này.

Theophylin

Một nghiên cứu về tương tác thuốc thực hiện trên những người khỏe mạnh dùng febuxostat để đánh giá xem liệu sự ức chế XO có thể gây ra sự tăng nồng độ theophylin trong tuần hoàn hay không như các chất ức chế XO khác đã được báo cáo trước đây. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng dùng đồng thời febuxostat 80 mg (QD) cùng với liều đơn theophylin 400 mg không gây ảnh hưởng đến dược động học hoặc tính an toàn của theophylin. Do đó, không có thận trọng đặc biệt nào được đưa ra khi dùng đồng thời febuxostat 80 mg và theophylin. Không có dữ liệu cho febuxostat liều 120 mg.

Naproxen và các chất ức chế sự glucuronid hóa khác

Sự chuyển hóa của febuxostat phụ thuộc vào enzym Uridine Glucuronosyl transferase (UGT). Các thuốc ức chế sự glucuronid hóa như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và probenecid, trên lý thuyết có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ febuxostat. Ở các đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời febuxostat và naproxen 250 mg x 2 lần/ngày có liên quan với sự tăng tiếp xúc với febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% và $t_{1/2}$ 26%). Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng naproxen hoặc các thuốc ức chế NSAID/Cox-2 khác không liên quan với bất kỳ sự tăng nào về các phản ứng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng.

Febuxostat có thể sử dụng đồng thời với naproxen mà không cần điều chỉnh liều febuxostat hoặc naproxen.

Thuốc gây cảm ứng sự glucuronid hóa

Các thuốc gây cảm ứng mạnh enzym UGT có thể dẫn đến tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả của febuxostat. Vì vậy nên theo dõi nồng độ acid uric huyết thanh 1-2 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng mạnh sự glucuronid hóa. Ngược lại, việc ngừng điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng có thể dẫn đến tăng nồng độ của febuxostat trong huyết tương.

Colchicin/indomethacin/hydrochlorothiazid/warfarin



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

Không cần điều chỉnh liều febuxostat khi dùng với hydrochlorothiazid.

Không cần điều chỉnh liều warfarin khi dùng với febuxostat. Việc sử dụng febuxostat (80mg hoặc 120mg, 1 lần/ngày) với warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin ở các đối tượng khỏe mạnh. Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) và hoạt tính yếu tố VII cũng không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với febuxostat.

Desipramin/các cơ chất CYP2D6

Febuxostat được chứng minh là một chất ức chế yếu CYP2D6 trên *in vitro*. Trong một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, febuxostat 120 mg QD làm tăng 22% AUC trung bình của desipramin - một cơ chất của CYP2D6 cho thấy tác dụng ức chế yếu có thể có của febuxostat trên enzym CYP2D6 trên *in vivo*. Vì vậy, khi dùng đồng thời febuxostat với các cơ chất CYP2D6 khác không cần phải điều chỉnh liều của những hợp chất này.

Thuốc kháng acid

Việc uống đồng thời với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxid và nhôm hydroxid đã được chứng minh là làm chậm sự hấp thu của febuxostat (khoảng 1 giờ) và làm giảm C_{max} 32% nhưng không thấy có sự thay đổi có ý nghĩa về AUC. Do đó, febuxostat có thể sử dụng mà không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng acid.

Tương kỵ

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

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Tóm tắt độ an toàn

Các phản ứng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (4072 đối tượng được điều trị ít nhất với một liều từ 10 mg đến 300 mg) và báo cáo trong thời gian thuốc lưu hành là các đợt bùng phát bệnh gút, các bất thường chức năng gan, tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, phát ban và phù. Các tác dụng không mong muốn này hầu hết có mức độ nhẹ hoặc trung bình. Hiếm gặp các phản ứng miễn cảm nghiêm trọng đối với febuxostat, một số trong đó liên quan đến các triệu chứng toàn thân, đã xảy ra trong quá trình lưu hành.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Các đợt bùng phát bệnh gút.

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy**, buồn nôn.

Gan mật: Các bất thường chức năng gan**.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Toàn thân: Phù.



Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Nội tiết: Tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Bệnh đại tháo đường, tăng lipid máu, giảm sự thèm ăn, tăng cân.

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

Thần kinh: Chóng mặt, dị cảm, liệt nửa người, buồn ngủ, thay đổi vị giác, giảm cảm giác, giảm khứ giác.

Tim: Rung nhĩ, đánh trống ngực, bất thường trên điện tâm đồ (ECG).

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

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

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

Gan mật: Sỏi mật.

Da và mô dưới da: Viêm da, nổi mề đay, ngứa, da đổi màu, tổn thương da, đốm xuất huyết, ban dát, ban dát sần, ban sần.

Cơ xương khớp: 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, đái ra máu, tiểu rắt, protein niệu.

Hệ sinh sản: Rối loạn chức năng cương dương.

Toàn thân: Mệt mỏi, đau ngực, tức ngực.

Xét nghiệm: Tăng amylase trong máu, giảm số lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm tế bào lympho, tăng creatinin máu, giảm huyết sắc tố, tăng urê máu, tăng triglyceride máu, tăng cholesterol trong máu, giảm haematocritic máu, dehydrogenase máu tăng, kali máu tăng.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

Máu và hệ bạch huyết: Giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

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

Mắt: Mất mờ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cân, tăng sự thèm ăn, biếng ăn.

Tâm thần: Căng thẳng.

Tai: Û tai.

Tiêu hóa: Viêm tụy, viêm 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*, triệu chứng phản ứng thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân*, phát ban toàn thân (nghiêm trọng)*, ban đỏ, phát ban da tróc vảy, phát ban dạng mụn trứng cá, ban mụn



nước, ban mụn mủ, ban ngứa*, phát ban đỏ, phát ban giống bệnh sởi, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.

Cơ xương khớp: Tiêu cơ vân*, cứng khớp, cứng cơ xương.

Thận và tiết niệu: Viêm thận kẽ*, chứng đái dầm.

Toàn thân: Khát nước.

Huyết học: Tăng glucose máu, thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần kéo dài, giảm số lượng hồng cầu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatine phosphokinase trong máu*.

*Các phản ứng không mong muốn được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc.

** Điều trị cấp cứu khẩn cấp tiêu chảy không nhiễm trùng và chức năng gan bất thường trong kết hợp các nghiên cứu pha 3 kết hợp là thường gặp hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời điều trị bằng colchicin.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn lọc

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hiếm gặp đối với febuxostat, bao gồm Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng/sốc phản vệ, đã xảy ra trong thời gian thuốc lưu hành trên thị trường. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc được đặc trưng bởi phát ban da tiến triển đi kèm với mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc và kích ứng mắt. Các phản ứng quá mẫn với febuxostat có thể liên quan đến các triệu chứng sau đây: các phản ứng da đặc trưng bởi phát ban dát sần, phát ban toàn thân hoặc tróc vảy, nhưng cũng có tổn thương da, phù mắt, sốt, các bất thường về huyết học như là giảm tiểu cầu và tăng bạch cầu ưa acid, và có liên quan tới một hay nhiều cơ quan (gan và thận bao gồm viêm thận kẽ).

Các đợt bùng phát bệnh gút thường được gặp ngay sau khi bắt đầu điều trị và trong những tháng đầu điều trị.

Sau đó, tần suất các đợt bùng phát bệnh gút sẽ giảm theo thời gian. Nên dự phòng bệnh gút bùng phát.

Quá liều và cách xử trí

Bệnh nhân bị quá liều cần được xử trí bằng điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị gút, mã ATC: M04AA03.

Cơ chế tác dụng: Acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purin ở người và được tạo thành theo quá trình hypoxanthin → xanthin → acid uric. Cả hai bước trong quá trình chuyển hóa trên đều được xúc tác bởi xanthin oxidase (XO). Febuxostat là một dẫn xuất 2-arylthiazol có hiệu quả điều trị làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh bằng cách ức chế chọn lọc xanthin oxidase. Febuxostat là một chất ức chế chọn lọc xanthin oxidase không purin (NP-SIXO) mạnh với một giá trị Ki ức chế trên *in vitro* dưới 1 nanomol. Febuxostat đã được chứng minh là 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 sự chuyển hóa purin hoặc pyrimidin, tức là guanin deaminase, hypoxanthin guanin phosphoribosyltransferase, orotat

phosphoribosyltransferase, protein monophosphat decarboxylase hoặc purin nucleosid phosphorylase.



Đặc tính dược động học

Ở các đối tượng khỏe mạnh, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của febuxostat tăng tỷ lệ với liều dùng khi dùng đơn liều và đa liều từ 10 mg đến 120 mg. Đối với các liều từ 120 mg đến 300 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) của febuxostat tăng tỷ lệ lớn hơn. Không có sự tích lũy đáng kể khi dùng liều 10 mg đến 240 mg được uống mỗi 24 giờ. Thời gian bán thải cuối cùng trung bình của febuxostat ($t_{1/2}$) khoảng 5-8 giờ.

Phân tích dược động học/dược lực học quần thể đã được tiến hành ở 211 bệnh nhân bị tăng acid uric máu và bệnh gút, được điều trị bằng febuxostat 40-240 mg, 1 lần/ngày. Nói chung, các thông số dược động học của febuxostat được ước tính bằng các phân tích này phù hợp với các thông số dược động học đạt được từ các đối tượng khỏe mạnh cho thấy các đối tượng khỏe mạnh là đại diện cho sự đánh giá dược động học/dược lực học ở nhóm bệnh nhân bị bệnh gút.

Hấp thu: Febuxostat được hấp thu nhanh (t_{max} 1,0-1,5 giờ) và được hấp thu tốt (ít nhất là 84%). Sau khi dùng đơn liều và đa liều 80 mg và 120 mg, 1 lần/ngày, C_{max} khoảng 2,8-3,2 $\mu\text{g/mL}$ đối với liều 80mg, 1 lần/ngày và 5,0-5,3 $\mu\text{g/mL}$ đối với liều 120mg, 1 lần/ngày.

Sau khi dùng đa liều 80 mg, 1 lần/ngày hoặc đơn liều 120 mg cùng với một bữa ăn có nhiều chất béo, có sự giảm C_{max} tương ứng 49% và 38% và giảm AUC tương ứng 18% và 16%. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ acid uric huyết không có ý nghĩa lâm sàng được quan sát trong thử nghiệm (dùng đa liều 80 mg). Như vậy, febuxostat có thể sử dụng mà không liên quan đến bữa ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (V_{ss}/F) của febuxostat khoảng 29-75 lít sau khi uống các liều 10-300 mg. Febuxostat gắn kết với protein huyết tương khoảng 99,2% (chủ yếu là với albumin) và không đổi khi dùng liều trong khoảng 80 mg và 120 mg. Liên kết protein của chất chuyển hóa có hoạt tính trong khoảng từ 82% đến 91%.

Chuyển hóa: Febuxostat được chuyển hóa mạnh do sự liên hợp thông qua hệ thống enzym uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UDPGT) và sự oxy hóa thông qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). 4 chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính dược lý đã được xác định, trong đó 3 chất có trong huyết tương người. Các nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy những chất chuyển hóa oxy hóa trên được hình thành chủ yếu bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 hoặc CYP2C9 và febuxostat glucuronid được hình thành chủ yếu bởi UGT 1A1, 1A8 và 1A9.

Thải trừ: Febuxostat được thải trừ qua cả hai đường gan và thận. Sau khi uống một liều 80 mg febuxostat có đánh dấu ^{14}C , khoảng 49% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng febuxostat không thay đổi (3%), acyl acglucuronid của hoạt chất (30%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và các chất liên hợp (13%) và các chất chuyển hóa khác chưa được biết (3%). Ngoài sự bài tiết qua nước tiểu, khoảng 45% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới

dạng febuxostat không thay đổi (12%), acyl glucuronid của hoạt chất (1%), các chất chuyển hóa oxy hóa đã biết của nó và các chất liên hợp (25%) và các chất chuyển hóa khác chưa được biết (7%).

Suy thận: Sau khi dùng đa liều febuxostat 80 mg ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng, C_{max} của febuxostat không thay đổi so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Tổng AUC trung bình của febuxostat tăng khoảng 1,8 lần từ 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$ ở nhóm có chức năng thận bình thường đến 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$ ở nhóm rối loạn chức năng thận nặng. C_{max} và AUC của các chất chuyển hóa lần lượt tăng 2 và 4 lần. Tuy nhiên, không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Suy gan: Sau khi dùng đa liều febuxostat 80 mg ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) hoặc trung bình (Child-Pugh loại B), C_{max} và AUC của febuxostat và các chất chuyển hóa của nó không thay đổi đáng kể so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Tuổi: Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về AUC của febuxostat hoặc các chất chuyển hóa của nó sau khi dùng đa liều febuxostat ở các đối tượng cao tuổi so với các đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh.

Giới tính: Sau khi dùng đa liều febuxostat, C_{max} cao hơn 24% ở nữ so với ở nam và AUC cao hơn 12% ở nữ so với ở nam. Tuy nhiên, C_{max} và AUC được điều chỉnh theo khối lượng là tương tự nhau giữa các giới tính. Không cần thiết điều chỉnh liều dựa theo giới tính.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vi x 10 viên, Hộp 4 vi x 7 viên.

Điều kiện bảo quản:

Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng

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

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM

Địa chỉ : Khu Công Nghiệp Quế Võ, Xã Phương Liễu, Huyện Quế Võ, Tỉnh Bắc Ninh

Điện thoại : 024 13617888 Fax : 024 13617789

Bắc Ninh, ngày 21 tháng 04 năm 2024

**CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH
DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM**

Giám đốc nhà máy



GIÁM ĐỐC

Dặng Văn Hoài