

福避痛® 膜衣錠 80毫克

Feburic® 80 mg, film - coated tablets
(Registered trademark of Teijin Pharma Ltd. Tokyo, Japan.)

[適應症]

治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者。

[用法用量]

本藥須由醫師處方使用

建議劑量

治療痛風患者的高尿酸血症，FEBURIC的建議劑量是40 mg或80 mg每天一次。建議起始劑量是40 mg每天一次。對於使用40 mg 二週後血清尿酸濃度(sUA)未低於6 mg/dL的患者，建議使用FEBURIC 80 mg。服用FEBURIC無須顧慮食物或制酸劑的使用 [見臨床藥理學]。

特殊族群

輕度至中度腎功能不全的患者服用FEBURIC無須調整劑量 [見特定族群使用和臨床藥理學]。FEBURIC的建議起始劑量為40 mg每天一次。對於使用40 mg二週後血清尿酸濃度(sUA)未低於6 mg/dL的患者，建議使用FEBURIC 80 mg。輕度至中度肝功能不全的患者服用FEBURIC無須調整劑量 [見特定族群使用和臨床藥理學]。

尿酸濃度

早在開始FEBURIC治療2週後，便可檢驗血清尿酸值是否低於6 mg/dL的目標。

痛風發作

開始使用FEBURIC後，由於血清尿酸濃度改變導致尿酸鹽從組織沉積移轉，痛風可能會發作。開始使用FEBURIC時，建議用非類固醇抗發炎藥(NSAID)或秋水仙素(colchicine)預防痛風發作。預防性治療效益達6個月 [見臨床試驗]。如果在FEBURIC治療過程中痛風發作，不需要停止FEBURIC。當對個別患者適當時，應同時處理痛風發作[見警語及注意事項]。

[劑型與含量]

80 mg錠，淺黃至黃色膠囊形膜衣錠，一面刻上“80”。

[禁忌]

正在使用azathioprine或mercaptopurine的患者禁用FEBURIC [見藥物交互作用]。

[警告及注意事項]

痛風發作

開始使用FEBURIC後，經常觀察到痛風發作增加，這是由於血清尿酸濃度降低，尿酸鹽從組織沉積移轉所致。為了防止痛風發作，建議開始使用FEBURIC時，同時給予非類固醇抗發炎藥(NSAID)或秋水仙素的預防性治療[見用法用量]。

心血管事件

在隨機對照中，使用FEBURIC治療的患者，心血管血栓栓塞事件(心血管死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性中風)的發生率(每100位患者年0.74 (95% 信賴區間) (CI) 0.36-1.37)]比使用allopurinol者較高[每100患者年0.60 (95% CI 0.16-1.53)] [見不良反應]。此與FEBURIC的關連性尚未確立。應觀察心肌梗塞(MI)和中風的徵象和症狀。

肝臟酵素升高

在隨機對照期間，觀察到轉氨酶升高超過3倍正常值上限(ULN) (在FEBURIC治療組和allopurinol治療組的發生率分別是AST：2%，2%；ALT：3%，2%)。未觀察到這些轉氨酶升高的劑量效應關係。建議檢驗肝功能，例如在開始FEBURIC治療後2和4個月，此後定期檢查。

[不良反應]

臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在差異很大的條件下進行的，一種藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，而且可能不會反映在臨床上觀察到的發生率。

在臨床試驗中，共有2757位高尿酸血症和痛風的受試者，每天服用FEBURIC 40 mg或80 mg治療。FEBURIC 40 mg方面，559位患者治療≥6個月。FEBURIC 80 mg方面，1377位患者治療≥6個月，674位患者治療≥1年，515位患者治療≥2年。

最常見的不良反應

在三項為期6至12個月的隨機對照臨床試驗中(試驗1，2和3)，下列不良反應是治療醫師通報為與試驗藥物有關。表1摘要不良反應，FEBURIC治療組中通報發生率至少1%，並且至少高於安慰劑組0.5%的不良反應。

表1：在對照試驗中，接受FEBURIC治療的患者中不良反應發生率≥1%，並且比接受安慰劑者的發生率至少大0.5%

試驗2將患者隨機分成：安慰劑組，FEBURIC每天80 mg組，FEBURIC 每天120 mg 組，FEBURIC每天240 mg或allopurinol組(基線血中肌酸酐≤1.5 mg/dL的患者，每天300 mg；基線血中肌酸酐高於1.5 mg/dL且≤2-mg/dL的患者，每天100 mg)。試驗2為期6個月。

試驗3為期一年，將患者隨機分成：FEBURIC每天80 mg組，FEBURIC每天120 mg組，或allopurinol每天300 mg組。完成試驗2和試驗3的受試者有資格進入一項第三期長期延伸試驗，接受FEBURIC治療三年以上。

在這三項試驗中，為了預防痛風發作，受試者接受naproxen 250 mg每天二次或秋水仙素 0.6 mg每天一次或二次；在試驗1，預防治療為期6個月；在試驗2和試驗3，預防治療為期8週。

還有一項4週劑量範圍評價FEBURIC的療效，該試驗將患者隨機分成：安慰劑組，FEBURIC每天40 mg治療組，FEBURIC每天80 mg治療組，或FEBURIC每天120 mg治療組。完成本試驗的受試者有資格進入長期延伸試驗，接受FEBURIC治療達5年。這些試驗的患者代表欲使用FEBURIC的患者群。表2摘要了進入這些 試驗的受試者的人口統計學和基線特徵。

表2：試驗1、試驗2和試驗3患者的人口統計學和基線特徵	
男性	95%
種族：白種人 非裔美國人	80% 10%
族群：西班牙裔/拉丁美洲裔	7%
飲酒者	67%
輕度至中度腎功能不全[預估Clcr小於90 mL/min的百分比]	59%
高血壓病史	49%
高脂血症病史	38%
BMI ≥ 30 kg/m²	63%
平均BMI	33 kg/m²
基線sUA ≥ 10 mg/dL	36%
平均基線sUA	9.7 mg/dL
前一年經歷過痛風發作	85%

期末追蹤時血清尿酸濃度低於6 mg/dL：在期末追蹤時，FEBURIC 80 mg使血清尿酸濃度降至低於6 mg/dL的能力優於allopurinol。每天FEBURIC 40 mg雖然不比allopurinol優異，但在期末追蹤時能有效使血清尿酸濃度降至6mg/dL以下(表3)。

表3：期末追蹤時血清尿酸濃度低於6 mg/dL的患者比例						
試驗*	FEBURIC 每天 40 mg	FEBURIC 每天 80 mg	allopurinol	安慰劑	比例差異(95% CI)	
					FEBURIC 40 mg 比 allopurinol	FEBURIC 80 mg 比 allopurinol
試驗1 (6個月) (N=2268)	45%	67%	42%		3% (-2%, 8%)	25% (20%, 30%)
試驗2 (6個月) (N=643)		72%	39%	1%		33% (26%, 42%)
試驗3 (12個月) (N=491)		74%	36%			38% (30%, 46%)

*治療組間隨機分配平衡，除了在試驗2中被隨機分到各種極治療組的患者是安慰劑組的2倍以上。

在第二週診察時，FEBURIC 80 mg治療組有76%的患者血清尿酸濃度降至低於6 mg/dL。這些患者有83%在整個治療期間平均血清尿酸濃度始終維持在6 mg/dL或以下。

在所有治療組中，基線血清尿酸濃度較高(≥ 10 mg/dL)和/或有痛風石的受試者，在期末診察時達到血清尿酸濃度降至低於6 mg/dL目標的比較少；然而，使用FEBURIC 80 mg達到血清尿酸濃度低於6 mg/dL目標的比例比較高於使用FEBURIC 40 mg或allopurinol。

試驗1有評估在輕度至中度腎功能不全的患者(即基線預估Clcr低於90 mL/min)中之療效。表4顯示在這個患者子群組的結果。

表4：有輕度或中度腎功能不全的患者在期末診察時血清尿酸濃度低於6 mg/dL的患者比例				
FEBURIC 每天40 mg (N=479)	FEBURIC 每天80 mg (N=503)	allopurinol* 每天300 mg (N=501)	比例差異(95% CI)	
			FEBURIC 40 mg 比 allopurinol	FEBURIC 80mg 比 allopurinol
50%	72%	42%	7% (1%, 14%)	29% (23%, 35%)

* 預估Clcr ≥ 30 mL/min及Clcr ≤ 59 mL/min的allopurinol組患者(N=145)每天服用200 mg。

[儲存條件]

請儲存於30°C以下。

[包裝]

2~1000 錠鋁箔盒裝。

製造廠

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin, Jallieu
FRANCE

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司
台北市民生東路三段10號5樓

不良反應	安慰劑	FEBURIC		allopurinol*
	(N=134)	每天40 mg (N=757)	每天80 mg (N=1279)	(N=1277)
肝功能異常	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
噁心	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
關節痛	0%	1.1%	0.7%	0.7%
皮疹	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

*在服用allopurinol的受試者中，根據腎功能不良的程度，10位服用100 mg，145位服用200 mg，1122位服用300 mg。

最常導致停止治療的不良反應是肝功能異常，發生率為：FEBURIC 40 mg治療組1.8%，FEBURIC 80 mg治療組1.2%，allopurinol治療組0.9%。除了表1所列的不良反應之外，接受FEBURIC治療的受試者中，頭暈的報告超過1%，然而和安慰劑組相比未超過0.5%。

不常見的不良反應

在第二期和第三期臨床試驗中，下列不良反應發生在低於1%的受試者，並且發生在不止一位使用FEBURIC 40 mg 至240 mg的受試者。這份清單還包括來自警語及注意事項，與器官系統相關的不良反應(低於1%的受試者)。

血液和淋巴系統的異常：貧血、特發性血小板減少性紫斑症、白血球增多/白血球減少、嗜中性白血球減少、全部血細胞減少、脾腫大、血小板減少。心臟方面的異常：心絞痛、心房纖維顫動/撲動、心臟雜音、心電圖異常、心悸、竇性心搏徐緩、心搏過速。

耳朵和內耳方面的異常：耳聾、耳鳴、眩暈。

眼睛視力方面的異常：視力模糊。

胃腸消化系統的異常：腹脹、腹痛、便秘、口乾、消化不良、脹氣、大便頻繁、胃炎、胃食道逆流疾病、胃腸道不適、牙齦疼痛、吐血、胃酸過多、便血、口腔潰瘍、胰臟炎、消化性潰瘍、嘔吐。

全身性的障礙(如體溫改變)和投藥部位狀況：無力、胸部疼痛/不適、水腫、疲勞、感覺異常、步態不穩、流感樣症狀、腫塊、疼痛、口渴。

肝膽系統的異常：膽結石/膽囊炎、脂肪肝、肝炎、肝腫大。

免疫系統的異常：過敏。

感染和寄生蟲感染：帶狀皰疹。

因醫療處理造成的併發症：挫傷。

代謝和營養方面的異常：厭食、食慾減退/增加、脫水、糖尿病、高膽固醇血症、血糖過高、高血脂症、高三酸甘油酯血症、低鉀血症、體重減輕/增加。

肌肉骨骼和結締組織方面的異常：關節炎、關節僵硬、關節腫脹、肌肉痙攣/抽搐/緊張/乏力、肌肉與骨骼疼痛/僵硬、肌肉酸痛。

神經系統的異常：味覺改變、平衡障礙、腦血管意外、Guillain-Barré 症候群、頭痛、偏癱、感覺遲鈍、嗅覺減退、腔隙性腦梗塞、嗜睡、精神障礙、偏頭痛、感覺異常、嗜睡、短暫性腦缺血發作、震顫。

精神方面異常：情緒激動、焦慮、抑鬱、失眠、煩躁、性慾減退、緊張、恐慌發作、人格改變。

腎臟和泌尿系統的異常：血尿、腎結石、頻尿、蛋白尿、腎衰竭、腎不全、尿急、尿失禁。

生殖系統和乳房發生異常：乳房疼痛、勃起功能障礙、男性女乳症。

呼吸道、胸部和縱膈發生異常：支氣管炎、咳嗽、呼吸困難、流鼻血、鼻腔乾燥、副鼻窦分泌過多、咽水腫、呼吸道充血、打噴嚏、喉部刺激、上呼吸道感染。

皮膚和皮下組織產生異常：脫髮、血管水腫、皮膚炎、皮膚剝脫症、痧斑、濕疹、頭髮顏色改變、頭髮生長異常、多汗、脫皮、出血點、光敏感、搔癢、紫斑、皮膚

變色/色素沉著改變、皮膚損傷、皮膚氣味異常、蕁麻疹。

血管的異常：潮紅、潮熱紅、高血壓、低血壓。

實驗室參數：活化的部份凝血酵素時間(activated partial thromboplastin time)延長、肌酸升高、重碳酸鹽降低、鈉升高、腦電圖異常、血糖升高、膽固醇升高、三酸甘油酯升高、澱粉酶升高、鉀升高、甲促素(TSH)升高、血小板計數減少、血比容降低、血紅素下降、MCV增加、紅血球減少、肌酸酐升高、血中尿素升高、血中尿素氮/肌酸酐比值升高、肌酸磷酸激酶(CPK)升高、鹼性磷酸酶升高、LDH升高、PSA升高、尿量增加/減少、淋巴球計數減少、嗜中性白血球計數減少、白血球增多/減少、凝血試驗異常、低密度脂蛋白(LDL)增加、凝血酶原時間延長、尿圓柱體、尿中白血球和蛋白質呈陽性反應。

心血管安全性
在隨機對照和長期延伸試驗中，心血管事件和死亡被判定為來自抗血小板試驗聯合報告(Antiplatelet Trialists’ Collaboration, APTC)的預定終點之一(心血管死亡，非致死心肌梗塞，和非致死中風)。在第三期隨機對照試驗中，被判定為APTC事件每100患者年暴露的發生率是：安慰劑0 (95% CI 0.00-6.16)，FEBURIC 40 mg 0 (95% CI 0.00-1.08)，FEBURIC 80 mg 1.09 (95% CI 0.44-2.24)，allopurinol 0.60 (95% CI 0.16-1.53)。

在長期延伸試驗中，被判定為APTC事件的發生率為：FEBURIC 80 mg 0.97 (95% CI 0.57-1.56)，allopurinol 0.58 (95% CI 0.02-3.24)。總體而論，接受FEBURIC治療的患者觀察到的APTC事件發生率比接受allopurinol治療的患者較高。此與FEBURIC的關連性尚未確立。觀察MI和中風的徵象和症狀。

上市後的經驗
下列不良反應是在核准FEBURIC上市使用後確認的。因為這些反應是由不確定大小的族群主動通報的，所以未必能可靠地預測其頻率或確立與藥品使用的關連性。

免疫系統的異常：過敏性、過敏性反應。

肌肉骨骼和結締組織方面的異常：橫紋肌溶解。

精神方面異常：精神病行爲，包括攻擊性思想

腎臟和泌尿系統的異常：腎小管間質性腎炎。

皮膚和皮下組織產生異常：全身性皮疹、史蒂文生氏強生症候群、過敏性皮膚反應。

[藥物交互作用]
黃嘌呤氧化酶受質藥物
FEBURIC是一種黃嘌呤氧化酶(XO)抑制劑。根據一項對健康受試者進行的藥物交互作用研究顯示，febuxostat會改變theophylline (XO的受質) 在人體的代謝[見臨床藥理學]。因此，同時給予FEBURIC和theophylline時須小心。

尚未進行FEBURIC與其他被XO代謝的藥物(如mercaptopurine和azathioprine)的藥物交互作用。FEBURIC對XO的抑制作用可能導致這些藥物的血漿濃度增加而引起毒性[見臨床藥理學]，正在使用azathioprine或mercaptopurine治療的患者禁止使用FEBURIC[見禁忌]。

細胞毒化療藥物
尚未進行FEBURIC與細胞毒化療藥物的交互作用。沒有在細胞毒化療期間使用FEBURIC的安全性資料。

體內藥物交互作用
根據在健康受試者進行的藥物交互作用，FEBURIC與秋水仙素(colchicine)、naproxen、indomethacin、hydrochlorothiazide、warfarin或desipramine交互作用不具臨床意義 [見臨床藥理學]。因此，FEBURIC可以與這些藥物同時使用。

[特殊族群使用]
懷孕
懷孕用藥分級C級：對懷孕婦女並未進行適當且有良好對照的試驗。懷孕期間只有當潛在效益超過對胎兒的潛在風險時方可使用FEBURIC。在大鼠和兔子的器官形成期，給予高達48 mg/kg的febuxostat口服劑量 (以相等的體表面積計算，分別是80 mg/day人體血漿暴露量的40和51倍)無致畸胎作用。然而，當懷孕的大鼠在器官形成期和整個哺乳期接受高達48 mg/kg的口服劑量(80 mg/day人體血漿暴露量的40倍)，觀察到新生鼠死亡率增加和幼鼠體重增加會減少。

哺乳母乳
Febuxostat會分泌至大鼠乳汁中。不知道此藥是否會分泌至人類乳汁中。因為許多藥物會分泌至人類乳汁中，所以當FEBURIC用於哺乳婦女應小心。

兒童使用
尚未確立用於18歲以下兒童患者的安全性和有效性。

老年人使用
老年患者無須調整劑量。在FEBURIC臨床試驗的總體受試者中，16%年紀在65歲及65歲以上，4%年紀在75歲及75歲以上。比較不同年齡的受試者，未觀察到在安全性和有效性方面臨床上有意義的差異，但不能排除有些老年人較為敏感。對老年受試者(≥ 65歲)多次口服FEBURIC後， febuxostat的 C_{max} 和AUC₂₄ 和比較年輕的受試者(18 - 40歲)相似[見臨床藥理學]。

腎功能不全
有輕度或中度腎功能不全(C_{lcr} 30-80 mL/min)的患者無須調整劑量。FEBURIC的建議

起始劑量是40 mg每天一次。對於服用40 mg，2週後未達到sUA 低於6 mg/dL目標的患者，建議使用FEBURIC 80 mg。

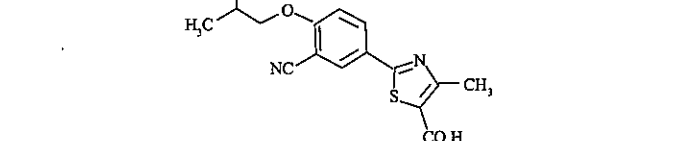
嚴重腎功能不全(C_{lcr} 小於30 mL/min)患者使用的資料不充分，所以用於這些患者應小心[見臨床藥理學]。

肝功能不全
有輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh分類A級或B級)的患者無須調整劑量。尚未對有嚴重肝功能不全(Child-Pugh分類C級)的患者進行試驗過；所以用於這些患者應小心給藥[見臨床藥理學]。

次發性高尿酸血症
未曾對次發性高尿酸血症患者進行臨床試驗(包括接受器官移植者)；對於尿酸鹽形成率大增的患者(例如惡性病及其治療，Lesch-Nyhan症候群)，不建議使用FEBURIC。罕見有病例尿液中的黃嘌呤濃度升高到足以沉積在泌尿道中。

[過量]
曾在健康受試者以FEBURIC達每天300 mg的劑量給藥7天，未發現因毒性而限制劑量的證據。臨床試驗沒有藥物過量的報告。服藥過量的患者應針對症狀加以治療，並給予支持性照護。

[描述]
FEBURIC (febuxostat)是一種黃嘌呤氧化酶抑制劑。FEBURIC中的活性成分是 2-[3-cyano4-(2-methylpropoxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid，分子量 316.38。分子式為C16H16N2O3S。化學結構式：



</