GMP G-13958 衛部藥製字第 061186 號

飛悅®膜衣錠 40 毫克
Feuri® F.C. Tablets 40 mg

本藥須由醫師處方使用　　綱號:E347

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Each F.C. tablet contains：Febuxostat…..…… 40 mg

1.2 賦形劑：Lactose monohydrate、Avicel 101、Aerosil 200 uncompressed、Hydroxypropyl cellulose、Croscarmellose sodium、Magnesium stearate、Pharmacoat 603 (HPMC)、P.E.G 3350、Titanium Dioxide、Talc、Sicopharm yellow 10。

1.3 劑型：膜衣錠。

1.4 藥品外觀：淺黃至黃色圓形膜衣錠。

2. 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。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量

治療痛風病人的高尿酸血症，Febuxostat 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 的病人，建議使用 Febuxostat 80 mg。

服用 Febuxostat 無須顧慮食物或制酸劑的使用【見藥理特性】。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

輕度至中度腎功能不全的病人服用 Febuxostat 無須調整劑量【見特定族群使用和藥理特性】。Febuxostat 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 的病人，建議使用 Febuxostat 80 mg。Febuxostat 對於嚴重腎功能不全（Clcr 小於 30 mL/min）病人之安全性及有效性尚未建立。

肝功能不全

輕度至中度肝功能不全的病人無須調整劑量【見特定族群使用和藥理特性】。Febuxostat 對於嚴重肝功能不全病人之安全性及有效性尚未建立。

尿酸濃度

早在開始 Febuxostat 治療二週後，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 Febuxostat 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 Febuxostat 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 Febuxostat 治療過程中痛風發作，不需要停止 Febuxostat。當對個別病人適當時，應同時處理痛風發作【見警語及注意事項】。

4. 禁忌(依文獻記載)

對 Febuxostat 及本品之賦形劑過敏者禁用。

正在使用 Azathioprine 或 Mercaptopurine 的病人禁用 Febuxostat【見交互作用】。

5. 警語及注意事項(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

痛風發作

開始使用 Febuxostat 後，經常觀察到痛風發作增加，這是由於血清尿酸濃度降低，尿酸鹽從組織沉積轉移所致。

為了防止痛風發作，建議開始使用 Febuxostat 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 Febuxostat 治療的病人，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 位病人年 0.74（95%信賴區間（CI）0.36～1.37）]比使用 Allopurinol 者較高[每 100 位病人年 0.60（95% CI 0.16～1.53）]【見不良反應】。此與 Febuxostat 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。

心血管相關死亡

在一項評估心血管相關風險的臨床試驗（CARES 試驗）結果顯示，本身其有心血管疾病的痛風病人使用 Febuxostat 相較於使用 Allopurinol，會有較高的心血管相關死亡發生率。該試驗是一項隨機分派、雙盲、與 Allopurinol 對照之非劣性研究，評估痛風病人使用 Febuxostat 發生重大心血管事件（MACE）之風險。該試驗納入其有重大心血管疾病、腦血管疾病或糖尿病併有小／大血管疾病病史的病人，主要試驗終點為重大心血管事件（MACE）的複合性指標，包含心血管相關死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風或不穩定心絞痛需緊急進行冠狀動脈血管重建之首次發生時間。試驗之非劣性標準為主要試驗終點之罹病風險比（Hazard ratio，HR）的單邊信賴區上限小於預設臨界值（1.3）。試驗結果顯示 Febuxostat 與 Allopurinol 相比並未增加重大心血管事件複合性指標之風險；然而 Febuxostat 相較於 Allopurinol 顯著增加心血管相關死亡風險及全死因風險，其心血管死亡事件中又以心因性猝死為主要原因。在非致命性心肌梗塞、非致命性中風或不穩定心絞痛需緊急進行冠狀動脈血管重建的試驗終點，Febuxostat 與 Allopurinol 有相似的試驗結果。

建議於處方或持續使用 Febuxostat 時須考量其風險及效益，醫師及病人應注意使用含 febuxostat 成分藥品的病人是否出現心血管相關不良反應症狀或徵候。病人應被告知嚴重心血管事件的症狀及事件發生時應立即尋求緊急醫療協助。

肝臟效應

曾有服用 Febuxostat 的病人發生致死性與非致死性肝衰竭的上市後報告，然而這些報告所含資料不足以確立可能的原因。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 Febuxostat 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【見藥物動力學】。

開始 Febuxostat 治療之前，檢驗肝功能（血清丙氨酸轉氨酶[ALT]、天門冬氨酸轉氨酶[AST]和總膽紅素）作為基準值。

對於通報症狀可能表示有肝損傷的病人，包括疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深或黃疸，立即檢驗肝功能。在此種臨床狀況，如果發現病人肝功能異常（ALT 超過 3 倍參考範圍上限），應中止 Febuxostat 治療並作檢查以確立可能的原因。若肝功能檢驗異常沒有其他原因，不應重新使用 Febuxostat。

血清 ALT 超過 3 倍參考範圍，而且血清總膽紅素超過 2 倍參考範圍，但沒有其他病因的病人，有發生嚴重藥物性肝損傷的風險。不應重新使用 Febuxostat。血清 ALT 或膽紅素升高幅度較小，且有其他可能原因的病人，則可謹慎使用 Febuxostat。

6. 特殊族群注意事項(依文獻記載)

6.1 懷孕

Febuxostat 使用在孕婦的資料數據有限。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 Febuxostat。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。在產前和產後發育的研究中，對懷孕大鼠在器官形成期和整個哺乳期給予 Febuxostat，在暴露量約為 MRHD 的 11 倍時，沒有觀察到不良發育作用（參見數據）。

指定族群的主要先天性缺陷和流產的估計背景風險是未知的。所有的懷孕都有先天性缺陷，流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般大眾，臨床認定懷孕的主要先天性缺陷和流產的估計背景風險分別為 2～4%和 15～20%。

數據

動物數據：在胚胎胎兒發育的研究中，對懷孕大鼠從懷孕第 7～17 天的器官形成期給予 Febuxostat，在暴露量高達約 MRHD 的 40 倍時（以 AUC 計算，母體的口服劑量高達 48 mg/kg/day），不影響胎兒發育或存活。在胚胎胎兒發育的研究中，對懷孕兔子從懷孕第 6～18 天的器官形成期給予 Febuxostat，在暴露量達約 MRHD 的 51 倍時（以 AUC 計算，母體的口服劑量達 48 mg/kg/day），無致畸性也不影響胎兒發育。

在產前和產後發育研究中，對懷孕雌大鼠從懷孕第 7 天直到哺乳期第 20 天給予 Febuxostat 口服劑量，在劑量約為 MRHD 的 11 倍時（以 AUC 計算，母體的口服劑量為 12 mg/kg/day），對分娩或幼仔的生長發育沒有影響。然而，在劑量約為 MRHD 的 40 倍時（以 AUC 計算，母體口服劑量為 48 mg/kg/day），觀察到有母體的毒性，新生鼠死亡率增加和幼鼠體重的增加會減少。口服給予懷孕的大鼠後，Febuxostat 通過胎盤屏障，並在胎兒組織中被檢測到。

6.2 哺乳

風險摘要

沒有關於 Febuxostat 存在於人類乳汁、對乳兒的影響、或影響乳汁製造的數據。Febuxostat 會存在於大鼠的乳汁中。哺餵母乳對發育和健康的益處，應該與母親對 Febuxostat 的臨床需求，以及 Febuxostat 或母親的潛在狀況對乳兒的任何潛在不良影響一起考慮。

數據

動物數據：口服給予的 Febuxostat，在濃度約高達血漿濃度的 7 倍時，在授乳大鼠的乳汁中被檢測到。

6.4 小兒：尚未確立用於 18 歲以下兒童病人的安全性和有效性。

6.5 老年人：老年病人無須調整劑量。在 Febuxostat 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 Febuxostat 後，Febuxostat 的 Cmax 和 AUC24 和比較年輕的受試者（18～40 歲）相似【見藥理特性】。

6.6 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）的病人無須調整劑量。尚未對有嚴重肝功能不全（Child-Pugh 分類 C 級）的病人進行試驗過；所以用於這些病人應小心給藥【見藥理特性】。

6.7 腎功能不全

有輕度或中度腎功能不全（Clcr 30～80 mL/min）的病人無須調整劑量。Febuxostat 用於治療痛風病人高尿酸血症，建議的起始劑量是 40 mg 每天一次。對於服用 40 mg，二週後未達到 sUA 低於 6 mg/dL 目標的病人，建議使用 Febuxostat 80 mg。

嚴重腎功能不全（Clcr 小於 30 mL/min）病人使用的資料不充分，所以用於這些病人應小心【見藥理特性】。

6.8 其他族群

次發性高尿酸血症

與其他降尿酸藥物一樣，對於尿酸鹽形成率大增的病人（例如惡性病及其治療，Lesch-Nyhan 症候群），極少數病例尿液中的黃嘌呤濃度升高到足以沉積在泌尿道中。在 Febuxostat 的腫瘤溶解症候群樞紐性臨床研究（Florence）未觀察到黃嘌呤沉積。由於沒有使用 Febuxostat 的經驗，故不建議將其用於其他次發性高尿酸血症病人（包括接受器官移植者和 Lesch-Nyhan 症候群）。

7. 交互作用(依文獻記載)

黃嘌呤氧化酶受質藥物

Febuxostat 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【見藥理特性】。因此，同時給予 Febuxostat 和 Theophylline 時須小心。

尚未進行 Febuxostat 與其他被 XO 代謝的藥物（如 Mercaptopurine 和 Azathioprine）的藥物交互作用。Febuxostat 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【見藥理特性】。正在使用 Azathioprine 或 Mercaptopurine 治療的病人禁止使用 Febuxostat【見禁忌】。

細胞毒化療藥物

尚未進行 Febuxostat 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 Febuxostat 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，Febuxostat 與秋水仙素（colchicine）、naproxen、indomethacin、hydrochlorothiazide、warfarin 或 desipramine 交互作用不具臨床意義【見藥理特性】。因此，Febuxostat 可以與這些藥物同時使用。

Febuxostat 對其他藥物的影響

黃嘌呤氧化酶（XO）受質藥物－Azathioprine、Mercaptopurine 和 Theophylline：

Febuxostat 是 XO 抑制劑。一項在健康受試者中評估 Febuxostat 對 Theophylline（XO 的受質）藥動學之影響的藥物交互作用研究顯示，同時給予 Febuxostat 和 Theophylline 造成 Theophylline 的主要代謝產物 l-methylxanthine 在尿液中的排泄量增加近 400 倍。因為人體長期暴露於 1-methylxanthine 的安全性不明，所以同時給予 Febuxostat 和 Theophylline 時須小心。

未曾進行 Febuxostat 與其他被 XO 代謝藥物（如 mercaptopurine 和 Azathioprine）的藥物交互作用。XO 被 Febuxostat 抑制可能使這些藥物的血漿濃度升高而引起毒性。正在使用 Azathioprine 或 Mercaptopurine 治療的病人禁止使用 Febuxostat【見禁忌和藥物交互作用】。

Azathioprine 和 Mercaptopurine 經由三條主要代謝路徑進行代謝，其中之一由 XO 介導。雖未進行 Febuxostat 與 Azathioprine 和 Mercaptopurine 的藥物交互作用，但曾有報告指出，同時給予 Allopurinol[一種黃嘌呤氧化酶抑制劑]與 Azathioprine 或 Mercaptopurine 會大量地提高這些藥物的血漿濃度。因為 Febuxostat 是一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，可能抑制 XO 介導的 Azathioprine 和 Mercaptopurine 代謝，導致 Azathioprine 或 Mercaptopurine 的血漿濃度升高，可能造成嚴重的毒性。

P450 受質藥物：體外試驗顯示，Febuxostat 在有臨床意義的濃度時，不會抑制 P450 酵素 CYP1A2、2C9、2C19、2D6 或 3A4，也不會誘導 CYP1A2、2B6、2C9、2C19 或 3A4。如此，Febuxostat 和被這些 CYP 酵素代謝的藥物之間不大可能發生藥物動力學交互作用。

其他藥物對 Febuxostat 的影響

Febuxostat 經由多種代謝酵素進行共軛結合和氧化代謝。各種酵素同功酶的相對貢獻不清楚。一般不認為 Febuxostat 會和抑制或誘導某一種特殊酵素同功酶的藥物發生交互作用。

體內藥物交互作用

Theophylline：與 Febuxostat 同時給藥時，無須調整 Theophylline 的劑量。Febuxostat（80mg 每天一次）與 Theophylline 併服導致的 Theophylline 的 Cmax 增加 6%，AUC 增高 6.5%；一般不認為這些變化具有臨床統計意義。然而該研究也顯示，Febuxostat 對 XO 的抑制作用導致 1-methylxanthine（是 Theophylline 的主要代謝產物之一）在尿液中的排泄量增加近 400 倍。因為尚未評估長期暴露於 1-methylxanthine 的安全性，所以在決定是否要併用 Febuxostat 和 Theophylline 時，應該考慮此點。

秋水仙素：同時給予 Febuxostat 及秋水仙素時，無須調整 Febuxostat 或秋水仙素的劑量。Febuxostat（40 mg 每天一次）與秋水仙素（0.6 mg 每天二次）併服導致 Febuxostat 的 Cmax 增加 12%，AUC24 增高 7%。此外，秋水仙素（0.6 mg 每天二次）與 Febuxostat（每天 120 mg）併服導致秋水仙素在上午和下午兩次劑量的 Cmax 或 AUC 出現小於 11%的變化；一般不認為這些變化具有臨床意義。

Naproxen：同時給予 Febuxostat 及 Naproxen 時，無須調整 Febuxostat 或 Naproxen 的劑量。Febuxostat（80 mg 每天一次）與 Naproxen（500 mg 每天二次）併服導致 Febuxostat 的 Cmax 增加 28%，AUC 增加 40%；一般不認為這些增加有臨床意義。此外，Naproxen 的 Cmax 或 AUC 沒有顯著變化（小於 2%）。

Indomethacin：同時給予 Febuxostat 及 Indomethacin 時，無須調整 Febuxostat 或 Indomethacin 的劑量。Febuxostat（80 mg 每天一次）與 Indomethacin（50 mg 每天二次）併服不會使 Febuxostat 或 Indomethacin 的 Cmax 或 AUC 產生顯著的變化（小於 7%）。

Hydrochlorothiazide：與 Hydrochlorothiazide 同時給藥時，無須調整 Febuxostat 劑量。Febuxostat（80 mg）與 Hydrochlorothiazide（50 mg）併服不會使 Febuxostat 的 Cmax 或 AUC 產生有臨床意義的變化（小於 4%），對血清尿酸濃度也無實質影響。

Warfarin：與 Febuxostat 同時給藥時，無須調整 Warfarin 的劑量。在健康的受試者中，Febuxostat（80 mg 每天一次）與 Warfarin 併服對 Warfarin 的藥物動力學沒有影響。同時給予 Febuxostat 也不會影響 INR 和第七凝血因子的活性。

Desipramine：同時給予 Febuxostat 與 CYP2D6 受質（例如 Desipramine）預期不需要調整劑量。體外和體內試驗顯示，Febuxostat 是 CYP2D6 的弱抑制劑。Febuxostat（120 mg 每天一次）與 Desipramine（25 mg）併用會增加 Desipramine 的 Cmax（16%）和 AUC（22%），伴有 2-hydroxydesipramine 至 Desipramine 的代謝率降低 17%（根據 AUC）。

8. 副作用/不良反應 (依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/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 2,757 位高尿酸血症和痛風的受試者，每天服用 Febuxostat 40 mg 或 80 mg 治療。Febuxostat 40 mg 方面，559 位病人治療≧6 個月。Febuxostat 80 mg 方面，1,377 位病人治療≧6 個月，674 位病人治療≧1 年，515 位病人治療≧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，Febuxostat 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 Febuxostat 治療的病人中不良反應發生率≧1%，並且比接受安慰劑者的發生率至少大 0.5%

不良反應	安慰劑	Febuxostat		Allopurinol
	(N=134)	每天 40mg (N=757)	每天 80mg (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，1,122 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：Febuxostat 40 mg 治療組 1.8%，Febuxostat 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 Febuxostat 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 Febuxostat 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：帶狀疱疹。
- 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、副鼻竇分泌過多、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、皮膚劃紋症、瘀斑、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 病人年暴露的發生率是：安慰劑 0（95% CI 0.00～6.16），Febuxostat 40 mg 0（95% CI 0.00～1.08），Febuxostat 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：Febuxostat 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 Febuxostat 治療的病人觀察到的 APTC 事件發生率比接受 Allopurinol 治療的病人較高。此與 Febuxostat 的關連性尚未確立。觀察 MI 和中風的徵象和症狀。

8.3 上市後經驗

下列不良反應是在核准 Febuxostat 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。

肝膽方面的異常：肝衰竭（有些致死）、黃疸、肝功能檢驗結果異常的嚴重案例、肝炎患。

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：精神病行為，包指攻擊性思想。

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、毒性表皮溶解症、過敏性皮膚反應、藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀。

9. 藥物過量(依文獻記載)

曾在健康受試者以 Febuxostat 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。服藥過量的病人應針對症狀加以治療，並給予支持性照護。

10. 藥理特性（依文獻記載）

10.1 作用機轉：

Febuxostat 是一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，可降低血清尿酸達到治療作用。Febuxostat 在治療濃度時不會抑制參與在嘌呤和嘧啶合成與代謝過程中其他酵素的作用。

10.2 藥效藥理特性

對尿酸和黃嘌呤濃度的影響：在健康的受試者，Febuxostat 以與劑量相關的方式導致 24 小時平均血清尿酸濃度下降，以及 24 小時平均血清黃嘌呤濃度升高。此外，每天尿液中尿酸的總排泄量降低。每天尿液中黃嘌呤的總排泄量也會增加。在每天給予 40 mg 和 80 mg 劑量的暴露量時，24 小時平均血清尿酸濃度降低的百分比在 40%至 55%之間。

對心臟再極化的影響：Febuxostat 對心臟再極化的影響，是用 QTc 間期在正常的健康受試者和痛病人評估的。Febuxostat 的劑量達每天 300 mg，在穩定狀態時，對 QTc 間期沒有影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性：在 F344 大鼠和 B6C3F1 小鼠中進行 2 年致癌性研究。在接受 24 mg/kg（血漿濃度為人體最大建議劑量 80 mg/day 的 25 倍）的雄性大鼠和接受 18.75 mg/kg（血漿濃度為人體最大建議劑量 80 mg/day 的 12.5 倍）的雌性小鼠觀察到膀胱的移行細胞乳突瘤和癌變增多。膀胱腫瘤繼發於腎和膀胱結石。

致突變性：在中國倉鼠肺臟纖維母細胞株進行含有及不含代謝活化系統的體外染色體異常分析中，Febuxostat 呈現陽性致突變反應。在體外 Ames 試驗、使用人類周邊淋巴細胞和 L5178Y 小鼠淋巴瘤細胞株進行的染色體異常試驗，以及在小鼠微核、大鼠非預定 DNA 合成、和使用大鼠骨髓細胞進行的體內試驗中，Febuxostat 都呈現陰性反應。

生育力損害：Febuxostat 在高達 48 mg/kg/day 的口服劑量下（以 AUC 計算，在雄鼠和雌鼠分別約為 MRHD 的 31 倍和 40 倍），對雄性和雌性大鼠的生育力和生殖能力無影響。

動物毒理學

一項對米格魯獵犬進行 12 個月的毒性研究顯示，在 15 mg/kg 劑量下（約為 80 mg/day 人體血漿暴露量的 4 倍），腎臟有黃嘌呤結晶沉積和結石。一項為期 6 個月的研究發現到，大鼠在 48 mg/kg 劑量下（以 AUC 計算，在雄鼠和雌鼠分別約為 MRHD 的 31 倍和 40 倍）。由於黃嘌呤結晶沉積，而有類似的結石形成作用。

11. 藥物動力學特性（依文獻記載）

在健康受試者，單次和多次投與 10 mg 至 120 mg 後，Febuxostat 的最高血漿濃度（C_{max}）和暴露量（AUC）與劑量成比例的方式增加。每 24 小時給予治療劑量時沒有發生蓄積作用。Febuxostat 的擬似末相排除半衰期（$t_{1/2}$）約 5 至 8 小時。用族群藥物動力學分析估算 Febuxostat 的藥物動力學參數，高尿酸血症和痛風病人與健康受試者相似。

吸收：口服給與放射性標記 Febuxostat 後估計吸收至少 49%（根據尿中總放射性回收）。Febuxostat 的最高血漿濃度出現在給藥後 1 至 1.5 小時。多次口服 40 mg 和 80 mg 每天一次後，C_{max} 分別是約 1.6±0.6 μg/mL（N=30）和 2.6±1.7 μg/mL（N=227）。尚未研究 Febuxostat 錠的絕對生體可用率。

80 mg 每天一次的劑量與高脂飲食多次併服後，C_{max} 降低 49%，AUC 降低 18%。然而，血清尿酸濃度降低的百分比（進食 58%相較於空腹 51%）沒有臨床上有意義的變化。因此，服用 Febuxostat 可以不顧慮食物。

同時服用含有氫氧化鎂和氫氧化鋁的制酸劑與 Febuxostat 80mg 單一劑量，會延緩 Febuxostat 的吸收（將近 1 小時），並使 C_{max} 降低 31%，AUC∞降低 15%。因為與藥效相關的是 AUC 而不是 C_{max}，觀察到的 AUC 變化不認為有臨床意義，所以，服用 Febuxostat 時可以不顧慮制酸劑的使用。

分佈：Febuxostat 的平均擬似穩定狀態分佈體積（V_{ss}/F）約 50 L（CV～40%），Febuxostat 的血漿蛋白結合率約 99.2%（主要與白蛋白結合），並以 40 mg 和 80 mg 劑量達到的濃度範圍內保持恆定。

代謝：Febuxostat 通過尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶（uridine diphosphate glucuronosyltransferase，UGT）包括 UGTlAl、UGT1A3、UGT1A9 和 UGT2B7 的共軛結合作用，以及通過細胞色素 P450（CYP）包括 CYP1A2、2C8 和 2C9 和非 P450 酵素的氧化作用被廣泛地代謝。各種酵素同功酶在 Febuxostat 代謝的相對貢獻並不清楚。異丁基側鏈氧化產生四個有藥理活性的羥基代謝物，它們在人體血漿內的含量比 Febuxostat 低得多。

在尿液和糞便中，Febuxostat 的乙醯葡萄糖醛酸化物代謝物（劑量的～35%），和氧化代謝物 67M-1（劑量的～10%）、67M-2（劑量的～11%）、和 67M-I 的二級代謝物 67M-4（劑量的～14%）似乎是 Febuxostat 在體內的主要代謝物。

排除：Febuxostat 是由肝和腎路徑排除。口服 80 mg ^{14}C-標記的 Febuxostat 後，約有 49%的劑量在尿中以原型 Febuxostat（3%），藥物的乙醯葡萄糖醛酸化物（30%），已知的氧化代謝物及其結合物（13%），以及其他未知代謝物（3%）方式回收。除了尿液排泄之外，約有 45%的劑量在糞便中以原型 Febuxostat（12%），藥物的乙醯葡萄糖醛酸化物（1%），已知的氧化代謝物及其結合物（25%），以及其他未知代謝物（7%）方式回收。

Febuxostat 的平均最終排除半衰期（$t_{1/2}$）約 5 至 8 小時。

特殊族群

兒童使用：Febuxostat 在 18 歲以下病人的藥物動力學研究尚未建立。

老年人使用：老年受試者（≧65 歲），多次口服給予 Febuxostat 後，Febuxostat 及其代謝物的 C_{max} 和 AUC 與比較年輕的受試者（18～40 歲）相似。此外，在老年人和比較年輕的受試者之間，血清尿酸濃度降低的百分比相似。老年病人無須調整劑量【見特殊族群使用】。

腎功能不全：輕度（Clcr 50～80 mL/min），中度（Clcr 30～49 mL/min）或嚴重腎功能不全（Clcr10～29 mL/min）的健康受試者中，多次給予 80 mg 的 Febuxostat 後，與腎功能正常的受試者（Clcr 大於 80 mL/min）相比，Febuxostat 的 C_{max} 沒有變化。腎功能不全受試者與腎功能正常受試者相比，Febuxostat 的 AUC 和半衰期增加，但在三種腎功能不全組之間數值相似。腎功能不全受試者的平均 Febuxostat AUC 值比腎功能正常者高至 1.8 倍。以三種活性代謝物而言，平均 C_{max} 和 AUC 值分別增加至 2 和 4 倍。然而，腎功能不全受試者血清尿酸濃度降低的百分比與腎功能正常者相當（腎功能正常組 58%，嚴重腎功能不全組 55%）。

輕至中度腎功能不全的病人無須調整劑量【見用法用量和特殊族群使用】。Febuxostat 的建議起始劑量是 40 mg 每天一次，對服用 40 mg 二週後，sUA 未達到低於 6 mg/dL 目標的病人，建議使用 Febuxostat 80 mg。嚴重腎功能不全病人使用的資料尚不充分，這類病人使用時應小心【見特殊族群使用】。

未曾在接受透析的末期腎功能不全病人中進行使用 Febuxostat 的研究。

肝功能不全：輕度（Child-Pugh 分類 A 級）或中度（Child-Pugh 分類 B 級）肝功能不全的病人服用多次 80 mg 的 Febuxostat 劑量後，觀察到肝功能不全組與肝功能正常受試者相比，C_{max} 和 AUC_{24}（總量和未結合量）兩者平均增加 20～30%。此外，在不同肝功能不全組之間，血清尿酸濃度降低的百分比相當（健康組 62%，輕度肝功能不全組 49%，中度肝功能不全組 48%）。輕度或中度肝功能不全病人無須調整劑量。未在嚴重肝功能不全（Child-Pugh 分類 C 級）受試者中進行使用 Febuxostat 的研究；用於這些病人應小心【見特殊族群使用】。

性別：多次口服 Febuxostat 後，女性與男性相比，Febuxostat 的 C_{max} 和 AUC_{24} 分別高出 30%和 14%。然而，以體重校正的 C_{max} 和 AUC 性別之間相似。此外，性別之間血清尿酸濃度下降的百分比相似。無須依性別調整劑量。

種族：根據對日本健康男性志願者進行的第一期臨床試驗和對美國健康男性志願者進行的第一期臨床試驗結果，比較了日本和美國血漿 Febuxostat 的藥動學。其結果是，日本與美國相比，單次口服給藥後，Febuxostat 血漿濃度的 C_{max} 和 AUC 均較高；然而，兩組之間的體重校正劑量與 C_{max} 或 AUC 之間的關係並無大差異。

12. 臨床試驗資料（依文獻記載）

血清尿酸濃度低於 6 mg/dL 是抗高尿酸血症治療的目標，而且已被確定對痛風的治療是適當的。

痛風高尿酸血症的處理

三項針對高尿酸血症和痛風病人的隨機、雙盲、對照試驗證實了 Febuxostat 的療效。高尿酸血症的定義是基線血清尿酸濃度≧8 mg/dL。

試驗 1 將病人隨機分成：Febuxostat 每天 40 mg 治療組，Febuxostat 每天 80 mg 治療組，或 allopurinol 組（預估肌酐清除率（Clcr）≧60 mL/min 的病人，每天 300 mg；預估 Clcr≧30 mL/min 且≦59 mL/min 的病人，每天 200 mg）。試驗 1 為期 6 個月。

試驗 2 將病人隨機分成：安慰劑組，Febuxostat 每天 80 mg 組，Febuxostat 每天 120 mg 組，Febuxostat 每天 240 mg 或 Allopurinol 組每天 300 mg。（基線血中肌酸酐≦1.5 mg/dL 的病人，每天 300 mg；基線血中肌酸酐高於 1.5 mg/dL 且≦2 mg/dL 的病人，每天 100 mg）。試驗 2 為期 6 個月。

試驗 3 為期一年，將病人隨機分成：Febuxostat 每天 80 mg 組，Febuxostat 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 Febuxostat 治療 3 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，預防治療為期八週。

還有一項 4 週劑量範圍評價 Febuxostat 的療效，該試驗將病人隨機分成：安慰劑組，Febuxostat 每天 40mg 治療組，Febuxostat 每天 80 mg 治療組，或 Febuxostat 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 Febuxostat 治療達 5 年。這些試驗的病人代表欲使用 Febuxostat 的病人群。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 病人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/m^2	63%
平均 BMI	33 kg/m^2
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，Febuxostat 80 mg 使血清尿酸度降至低於 6 mg/dL 的能力優於 Allopurinol。每天 Febuxostat 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 6 mg/dL 以下（表 3）。

表 3：期末追縱時血清尿酸濃度低於 6 mg/dL 的病人比例

試驗*	Febuxostat 每天 40 mg	Febuxostat 每天 80 mg	Allopurinol	安慰劑	比例差異(95% CI) Febuxostat 40 mg 比 Allopurinol	比例差異(95% CI) Febuxostat 40 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 中被隨機分到各積極治療組的病人是安慰劑組的 2 倍以外。

在第二週診察時，Febuxostat 80 mg 治療組有 76%的病人血清尿酸濃度降至低於 6 mg/dL。這些病人有 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 Febuxostat 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 Febuxostat 40 mg 或 Allopurinol。

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

表 4：有輕度或中度腎功能不全的病人在期末診察時血清尿酸濃度低於 6 mg/dL 的病人比例

Febuxostat 每天 40 mg (N=479)	Febuxostat 每天 80 mg (N=503)	Allopurinol * 每天 300 mg (N=501)	比例差異(95% CI) Febuxostat 40 mg 比 Allopurinol	比例差異(95% CI) Febuxostat 40 mg 比 Allopurinol
50%	72%	42%	7% (1%，14%)	29% (23%，35%)

*預估 Clcr≧30 mL/min 及 Clcr≦59 mL/min 的 Allopurinol 組病人（N=145）每天服用 200 mg。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2～1,000 粒 PVDC-AL 鋁箔盒裝、HDPE 塑膠瓶裝。

13.2 效期：如外包裝所示。

13.3 儲存條件：請儲存於 30℃以下。

製造廠/藥商
中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 Ⓐ