

## 福避痛<sup>®</sup> 膜衣錠 80毫克

**Feburic<sup>®</sup> 80 mg film - coated tablets**  
(Registered trademark of Teijin Ltd. Tokyo, Japan.)

常(ALT超過3倍參考範圍上限)，應中止FEBURIC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FEBURIC。

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FEBURIC。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FEBURIC。

**【不良反應】**
因為疾病的特徵不同，用於痛風和腫瘤溶解症候群的不良事件是分別通報的。

**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。

**痛風：**
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位病人治療 ≥ 6個月。FEBURIC 80 mg方面，1377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，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	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、竇性心悸徐緩、心悸過速。

**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、低鈉血症、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。

每天一次和allopurinol每天200至600 mg(平均allopurinol日劑量[±標準差]：349.7±112.90 mg)控制血清尿酸濃度的效果。符合條件的病人必須是allopurinol治療的候選人或無法取得rasburicase的病人。主要療效指標是血清尿酸曲線下面積(AUC sUA<sub>1-8</sub>)和血清肌酸酐值(sC)二者從基線到第8天的變化。

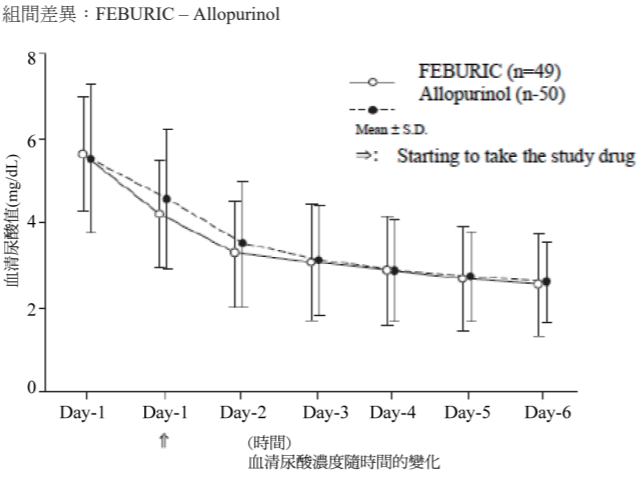
總體而論，納入了346名正在接受血液惡性疾病化療，且有中/高度風險發生腫瘤溶解症候群的病人。Febuxostat組的平均AUC sUA<sub>1-8</sub>(mgxh/dl)顯著較低(514.0±225.71對708.0±234.42；最小均方差[least square means difference]：-196.794 [95%信賴區間：-238.600; -154.988]；p< 0.0001)。此外，自治療的頭24小時起，以及之後任何時間點，febuxostat組的平均血清尿酸濃度都顯著較低。在febuxostat組和allopurinol組之間，平均血清肌酐變化(%)無顯著差異(-0.83±26.98對-4.92±16.70，p = 0.0903)。關於次要療效指標，實驗室腫瘤溶解症候群(laboratory TLS)的發生率(febuxostat組和allopurinol組分別為8.1%和9.2%；相對風險：0.875 [95%信賴區間：0.4408; 1.7369]；p = 0.8488)和臨床腫瘤溶解症候群(clinical TLS) (febuxostat組和allopurinol組分別為1.7%和1.2%；相對風險：0.994 [95%信賴區間：0.9691; 1.0199]；p = 1.0000)。

在febuxostat組和allopurinol組，治療後出現的病徵和症狀的總體發生率是67.6%對64.7%；藥物不良反應的總體發生率則是6.4%對6.4%。在FLORENCE研究中，febuxostat在計劃接受allopurinol的病人中顯示出比allopurinol更好的血清尿酸濃度控制。目前沒有比較febuxostat和rasburicase的數據。在急性嚴重腫瘤溶解症候群的病人中，例如其他降低尿酸的治療失敗的病人，febuxostat的療效和安全性尚未確立。

癌症化療相關的高尿酸血症(日本的臨床試驗)

在99名要接受化療的惡性腫瘤病人中進行了一項以allopurinol為對照的開放性隨機對照研究。FEBURIC每天60 mg或allopurinol每天300 mg[腎功能不全病人(30 ≤ eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)則為每天200 mg]從化療開始前24小時給藥6天。在開始給藥後6天內血清尿酸濃度的AUC(主要療效指標)顯示FEBURIC組相對於allopurinol組不劣性(non-inferiority)(劣性臨界值為150mg·h/dL)。再者，開始給予FEBURIC每天60 mg後6天內達成血清尿酸濃度降低。

組別	sUA AUC (ng/h/dL)	組間差異 [95% CI]
	最小平方平均值 ± 標準差	
Allopurinol 每天 200-300 mg (n = 50)	513.44 ±13.13	-33.61 [-70.67, 3.45]
FEBURIC 每天 60 mg (n = 49)	479.82 ±13.26	



**【臨床試驗】**
**痛風：**
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FEBURIC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：FEBURIC每天40 mg治療組，FEBURIC每天80 mg治療組，或allopurinol組(預估肌酸酐清除率(C<sub>cr</sub>)≥ 60 mL/min的病人，每天300 mg；預估C<sub>cr</sub>≥ 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，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：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，該試驗將病人隨機分成：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。

這些試驗的病人代表欲使用FEBURIC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	80%
非裔美國人	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C <sub>cr</sub> 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 <sup>2</sup>	63%
平均BMI	33 kg/m <sup>2</sup>
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6 mg/dL以下(表3)。

表3：期末追蹤時血清尿酸濃度低於6 mg/dL的病人比例						
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中被隨機分到各積極治療組的病人在安慰劑組的2倍以外。

在第二週診察時，FEBURIC 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病人(即基線預估C<sub>cr</sub>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					
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 80 mg 比allopurinol	
50%	72%	42%	7% (1%, 14%)	29% (23%, 35%)	

\* 預估C<sub>cr</sub> ≥ 30 ml/min及C<sub>cr</sub> ≤ 59 mL/min的allopurinol組病人(N=145)每天服用200 mg。

**腫瘤溶解症候群：**
Febuxostat預防及治療腫瘤溶解症候群的療效和安全性在FLORENCE(FLO-01)研究得到證實。Febuxostat降低尿酸鹽的效果比allopurinol更優越更快速。FLORENCE是一項隨機(1:1)、雙盲、第三期樞紐性試驗，比較febuxostat 120 mg

FET-I1802-06



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、癬斑、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/色素沉着改變、皮膚損傷、皮膚氣味異常、癩癧。

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、血小板容低、血紅素下降、MCV增加、紅血球減少、肌酸酐升高、血中尿酸升高、血中尿酸氮/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、尿管柱體、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)，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FEBURIC的關連性尚未確立。觀察MI和中風的徵象和症狀。

腫瘤溶解症候群：
安全性概況總結

在比較febuxostat和allopurinol的隨機、雙盲、第三期樞紐性FLORENCE (FO-01)研究中(346名因血液惡性疾病接受化療，且有中度至高度風險發生腫瘤溶解症候群的病人)，總體而論，僅22名病人(6.4%)出現不良反應，即每個治療組各有11例(6.4%)。大多數不良反應為輕度或中度。

整體而言，FLORENCE試驗在FEBURIC先前用於痛風的經驗之外，並未凸顯任何特別的安全性顧慮，以下三項不良反應除外(每一項都各為一事件，一案例)：

心臟方面的異常：

不常見：左束支傳導阻滯，竇性心搏過速

血管的異常：

不常見：出血

#### 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。

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、肝疾患。

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：全身性皮炎、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。

#### [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治療的病人禁止使用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；在腫瘤溶解症候群的樞紐性試驗中，將febuxostat每天120 mg給予接受幾種化療方案的病人，包括單株抗體。然而，本研究沒有探討藥物-藥物和藥物-疾病的交互作用。因此，不能排除同時使用任何細胞毒化療藥物會產生交互作用的可能性。

#### 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

本品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。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。

#### 哺乳母親

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FEBURIC的臨床需求，以及FEBURIC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。

#### 兒童使用

尚未確立用於18歲以下兒童病人的安全性和有效性。

#### 老年人使用

老年病人無須調整劑量。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<sub>max</sub>和AUC<sub>24</sub>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(Cler 30-89 mL/min)的病人無須調整劑量。FEBURIC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，2週後未達到sUA低於6 mg/dL目標的病人，建議使用FEBURIC 80 mg。

嚴重腎功能不全(Cler 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[見臨床藥理學]。

#### 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)。

#### [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。服藥過量的病人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-cyano-4-(2-methylpropxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid，分子量316.38。分子式為 C14H16N2O2S。化學結構式：

