

# Febuton Febuton Febuton

# 達理痛<sup>®</sup> 膜衣錠 80 毫克

# Febuton

F.C. Tablets 80 mg (Febuxostat)

衛部藥製字第 059185 號

**【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，Febuxostat 的建議劑量是 40mg 或 80mg 每天一次。建議起始劑量是 40mg 每天一次。對於使用 40mg 二週後血清尿酸濃度 (sUA) 未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 Febuxostat 80mg。服用 Febuxostat 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 Febuxostat 無須調整劑量 [ 見特定族群使用和臨床藥理學 ]。Febuxostat 的建議起始劑量為 40MG 每天一次。對於使用 40mg 二週後血清尿酸濃度 (sUA) 未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 Febuxostat 80mg。

輕度至中度肝功能不全的患者服用 Febuxostat 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 Febuxostat 治療 2 週後，便可檢驗血清尿酸值是否低於 6mg/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 ]。

如果再 Febuxostat 治療過程中痛風發作，不需要停止 Febuxostat。當對個別患者適當時，應同時處理痛風發作 [ 見醫語及注意事項 ]。

**【劑型與含量】**
80mg 錠，淺黃至黃色膠囊形膜衣錠，錠劑兩面分別刻有 "SD" 和 "980" 字樣。

**【禁忌】**〈依文獻記載〉
正在使用 azathioprine 或 mercaptopurine 的患者禁用 Febuxostat [ 見藥物交互作用 ]。

**【警告及注意事項】**〈依文獻記載〉
**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，同時給予用非類固醇抗發炎藥 (NSAID) 或秋水仙素的預防性治療 [ 見用法用量 ]。

**心血管事件**
在隨機對照研究中，使用 Febuxostat 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 患者年 0.74(95% 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 Febuxostat 的關聯性尚未確立。應觀察心肌梗塞 (MI) 和中風的徵象和症狀。

**肝臟效應**
曾有服用 Febuxostat 的患者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 和治療組和 Allopurinol 治療組的發生率分別是 AST：2%、2%，和 ALT：3%、2%)。未觀察到這些轉氨酶升高的劑量效應關係 [ 見臨床藥理學：藥動學 ]。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患者，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，如果發現患者肝功能異常 ( ALT 超過 3 倍參考範圍上限 )，應中止 Febuxostat 治療並做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，但沒有其他病因的患者，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患者，則可謹慎使用 Febuxostat。

**【不良反應】**〈依文獻記載〉
**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，而且可能不會反應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 Febuxostat 40mg 或 80mg 治療。Febuxostat 40mg 方面，559 位患者治療 ≥6 個月。Febuxostat 80mg 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 ) 中，下列不良反應是治療醫生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%

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 100mg，145 位服用 200mg，1122 位服用 300mg。最常導致停止治療的不良反應是肝功能異常，發生率為：Febuxostat 40mg 治療組 1.8%，Febuxostat 80mg 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%，然後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，並且發生在不只一位使用 Febuxostat 40mg 至 240mg 的受試者。這份清單還包括來自醫語及注意事項，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、胃食管逆流疾病、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、頭痛、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、男性乳房症。
**呼吸道、胸部和縱隔發生異常：**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 / 色素沉着改變、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：**活化的部分凝血酵素時間 (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、膽固醇生高、三酸甘油酯升高、澱粉酶增高、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、凝血酶前時間延長、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 Trialist’s 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)、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，被判決為 APTC 事件的發生率為：Febuxostat 80 mg 0.97(95% CI 0.57-1.56) 和 Allopurinol 0.58 (95% CI 0.02-3.24)。
**總體而論，**接受 Febuxostat 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 Febuxostat 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 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】**〈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 [ 見臨床藥理學 ]。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 [ 見臨床藥理學 ]，正在使用 azathioprine 或 mercaptopurine 治療的患者禁止使用 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。

**體內藥物相互作用研究**
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 [ 見臨床藥理學 ]。因此，Febuxostat 可以與這些藥物同時使用。

**【特殊族群使用】**〈依文獻記載〉
**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 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 ( 以相等的替表面積計算，分別是 80 mg/day 人體血漿暴露的 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。

**哺乳母體**
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 Febuxostat 用於哺乳婦女應小心。

**兒童使用**
尚未確定用於 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 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 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 ]。

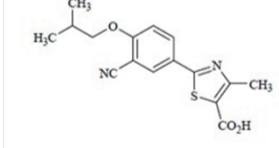
**腎功能不全**
有輕度或中度腎功能不全 (Clcr 30-80 mL/min) 的患者無須調整劑量。Febuxostat 的建議起始劑量是 40 mg 每天 1 次。對於服用 40 mg，2 週後未達到 sUA 低於 6 mg/dL 目標的患者，建議使用 Febuxostat 80 mg。嚴重腎損傷 (Clcr 小於 30 mL/min) 患者使用的資料不充分，所以用於這些患者應小心 [ 見臨床藥理學 ]。

**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 ) 的患者曾進行試驗過；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 Febuxostat。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】**〈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。臨床試驗沒有無藥物過量的報告。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】**〈依文獻記載〉
Febuxostat 是一種黃嘌呤氧化酶抑制劑。Febuxostat 中的活性成分是 2-[3-cyano4-(2-methylpropxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid，分子量 316.38。分子式為 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S。化學結構式：



Febuxostat 是一種不吸潮的白色結晶粉末，易溶於 dimethylformamide，絕對 dimethylsulfoxide，略溶於乙醇，微溶於甲醇和乙溶劑，幾乎不溶于水。熔點範圍 205°C 至 208°C。

**【臨床藥理學】**〈依文獻記載〉
**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它酵素的作用。

**藥物藥效學**
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減低。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減低的百分比在 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風患者評估的。Febuxostat 的劑量達每天 300 mg，在穩定狀態時，對 QTc 間期沒有影響。

**藥物動力學**
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<sub>max</sub>) 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 的擬似未相排除半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 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，高尿酸血症和痛風患者與健康受試者相似。

**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。每天口服 40 mg 和 80 mg 每天一次後，C<sub>max</sub> 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 錠的絕對生物可用率。80 mg 每天一次的劑量與高脂飲食多次併服後，C<sub>max</sub> 降低 49%，AUC 降低 18%。然而，血清尿酸濃度減低的百分比 ( 進食 58% 相較於空腹 51%) 沒有臨床上有意義的變化。因此，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 80 mg 單一劑量，會延緩 Febuxostat 的吸收（將近 1 小時），並使 C<sub>max</sub> 減低 31%，AUC ∞減低 15%。因為與藥效相關的是 AUC 而不是 C<sub>max</sub>，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<sub>d</sub>/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 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、和 UGT2B7 的共軛合作用，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 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-1 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。

消除：

Febuxostat 是由肝和腎路徑排除。口服 80 mg <sup>14</sup>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%)，已知的氧化代謝物和其結合物 (13%)，以及其它未知代謝物 (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%)，已知的氧化代謝物和其結合物 (25%)，以及其它未知代謝物 (7%) 方式回收。

Febuxostat 的平均最終排除半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 約 5 至 8 小時。

**特殊族群**

**兒童使用：**

Febuxostat 在 18 歲以下患者的藥物動力學研究尚未建立。

**老年人使用：**

老年受試者中（≥ 65 歲），多次口服給予 Febuxostat 後，Febuxostat 及其代謝物的 C<sub>max</sub> 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，血清尿酸濃度減低的百分比相似。老年患者無須調整劑量 [ 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) 或嚴重腎損傷 (Clcr 10-29 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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患者無須調整劑量 [ 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 1 次，對服用 40 mg 後二週，sUA 未達到低於 6 mg/dL 目標的患者，建議使用 Febuxostat 80 mg。嚴重腎功能不全患者使用的資料尚不充分：這些患者使用時應小心 [ 見特殊族群使用 ]。

未曾在接受透析的末期腎功能不全患者中進行使用 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) 肝功能不全的患者服用多次 80 mg 的 Febuxostat 後，觀察到肝功能不全組與肝功能正常受試者相比，C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>24</sub>（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，血清尿酸濃度減低的百分比相當（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患者無須調整劑量。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；用於這些患者應小心 [ 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<sub>max</sub> 和 AUC<sub>24</sub> 分別高出 30% 和 14%。然而，以體重校正的 C<sub>max</sub> 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：**未進行特定的藥物動力學，研究種族的影響。

**藥物交互作用**

**Febuxostat 對其它藥物的影響**

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 l-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 Azathiopurine) 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 治療的患者禁止使用 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 和 Mercaptopurine 會大量的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 的代謝，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，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。

**體內藥物相互作用研究**

**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 theophylline 的 C<sub>max</sub> 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 l-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 l-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 C<sub>max</sub> 增加 12% 和 AUC<sub>24</sub> 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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 增加 28%，AUC 增加 40%。一般不認為這些變化具有臨床意義。此外，Naproxen 的 C<sub>max</sub> 或 AUC 沒有顯著變化 ( 小於 2%)。

**Indomethathin：**

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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 或 AUC 產生有臨床意義的變化 ( 小於 4%)，而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 1 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 和第七凝血因數的活性。

**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 C<sub>max</sub>(16%) 和 AUC(22%)，伴有 2-hydroxydesipramine 至 Desipramine 的代謝率減低 17% ( 根據 AUC)。

**[ 非臨床毒理學 ] ( 依文獻記載 )**

**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推薦劑量 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 ( 約為 80 mg/day 下人體血漿暴露量的 35 倍 )，對雌性

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 ( 約為 80 mg/day 人體血漿暴露量的 35 倍 )，由於黃嘌呤結晶沉積，而有類似的結石形成作用。

**[ 臨床試驗 ] ( 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患者的隨機、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 將患者隨機分成：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 的患者，每天 300 mg；預估 Clcr ≥ 30 mL/min 且 ≤ 59 mL/min 的患者，每天 200 mg)。試驗 1 為期 6 個月。

試驗 2 將患者隨機分成：安慰劑組，Febuxostat 每天 80 mg 組，Febuxostat 每天 120 mg 組，Febuxostat 每天 240 mg 或 Allopurinol 組 ( 基線血中肌酐酞≤ 1.5 mg/dL 的患者，每天 300 mg；基線血中肌酐酞高於 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： 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 中，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 Febuxostat 的療效，該試驗將患者隨機分成：安慰劑組， Febuxostat 每天 40 mg 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。

這些試驗的患者代表欲使用 Febuxostat 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	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 Clcr 小於 90mL/ 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，Febuxostat 80 mg 使血清尿酸濃度降至低於 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：期末追蹤時血清尿酸濃度低於 6mg/dL 的患者比例						
試驗 *	Febuxostat 每天 40mg	Febuxostat 每天 80mg	Allopurinol	安慰劑	比例差異 (95%CI)	
					Febuxostat 40mg 比 Allopurinol	Febuxostat 80mg 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%)

\* 試驗組間隨機分配平衡，除了在試驗 2 中被隨機分到各積極治療組的患者是安慰劑組的 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 80mg 達到血清尿酸濃度低於 6 mg/dL 目標的比例高於使用 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 6mg/dL 的患者比例				
Febuxostat 每天 40mg(N=479)	Febuxostat 每天 80mg(N=503)	Allopurinol* 每天 300mg(N=501)	比例差異 (95%CI)	
			Febuxostat 40mg 比 Allopurinol	Febuxostat 80mg 比 Allopurinol
50%	72%	42%	7% (1%, 14%)	29% (23%, 35%)

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

**[ 賦形劑 ]**

Lactose、Microcrystalline Cellulose、Hydroxypropyl Cellulose-L、Sodium Croscarmellose、Magnesium Stearate、OPADRY 03B82459

**[ 貯存條件 ]**

請貯存於 25° C 以下。

**[ 包裝 ]**

2~1000 錠 HDPE 塑膠瓶裝、PVC 鋁箔盒裝、PVDC 鋁箔盒裝。

衛部藥製字 第 059185 號 G-12746



PIC/S GMP 藥廠

生達化學製藥股份有限公司

台南市新營區土庫里土庫 6 之 20 號