

在接受febuxostat口服劑量高達48 mg/kg/day(以AUC計算，在雄鼠和雌鼠分別約為MRHD的31倍和40倍)的雄性和雌性大鼠中，生育力和生殖能力不受影響。

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(以AUC計算，約為MRHD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。

【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_{cr})≥ 60 mL/min的病人，每天300 mg；預估Cl_{cr}≥ 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二期長期延伸試驗，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Cl _{cr} 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，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	FEBURIC	allopurinol	安慰劑	比例差異(95% CI)	
	每天40 mg	每天80 mg			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Cl_{cr}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Cl_{cr} ≥ 30 ml/min及Cl_{cr} ≤ 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 sUA₁₋₈)和血清肌酸酐值(sC)二者從基線到第8天的變化。

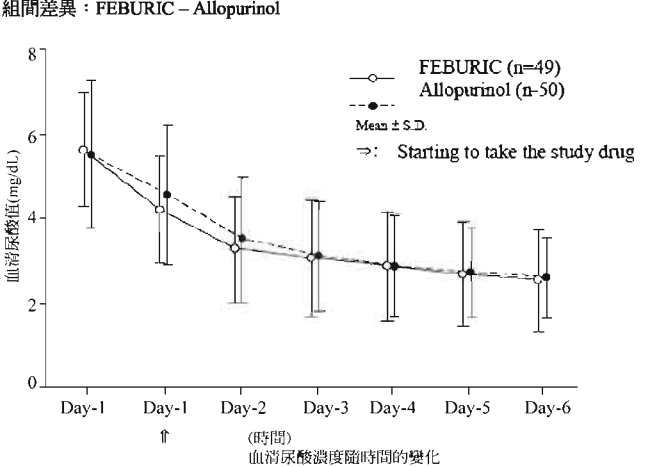
總體而論，納入了346名正在接受血液惡性疾病化療，且有中/高度風險發生腫瘤溶解症候群的病人。Febuxostat組的平均AUC sUA₁₋₈(mgxb/dl)顯著較低(514.0±225.71對708.0±234.42；最小均方差[least square means difference]：-196.794 [95%信賴區間：-238.600; -154.988]；p < 0.0001)。此外，自治療的頭24小時起，以及之後任何時間點，febuxostat組的平均血清尿酸濃度都顯著較低。在febuxostat組和allopurinol組之間，平均血清肌酐變化(%)無顯著差異(-0.83 ±26.98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liallopurinol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 m²)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)(不劣性臨界值為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+ 標準差 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	



【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

委託包裝廠

聯亞藥業股份有限公司新竹廠
新竹縣湖口鄉中興村光復北路45號

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

FET-11807-07



【適應症】
治療慢性痛風病人的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者。
用於因血液腫瘤接受化療，發生腫瘤溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome)的中度至高度風險成年病人，以預防和治療高尿酸血症。

【用法用量】
本藥須由醫師處方使用

建議劑量

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

腫瘤溶解症候群：FEBURIC的建議劑量是80 mg每天一次。FEBURIC應在細胞毒性藥物治療開始前二天開始用藥，並且繼續用藥最少7天；然而根據化療期間臨床判斷，治療可延長至9天。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

腎功能不全
痛風：輕度至中度腎功能不全的病人服用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的病人，建議使用FEBURIC 80 mg。FEBURIC對於嚴重腎功能不全(Cl_{cr} < 15 mL/min)病人之安全性及有效性尚未建立。
嚴重腎功能不全病人(Cl_{cr} < 15-29mL/min)的FEBURIC劑量限於40 mg每天一次[見特定族群使用和臨床藥理學]。

腫瘤溶解症候群：輕度至中度腎功能不全的病人服用FEBURIC無須調整劑量。FEBURIC對於嚴重腎功能不全(Cl_{cr}小於30 mL/min)病人之安全性及有效性尚未建立。

肝功能不全
痛風：輕度至中度肝功能不全的病人無須調整劑量[見特定族群使用和臨床藥理學]。FEBURIC對於嚴重肝功能不全病人之安全性及有效性尚未建立。
腫瘤溶解症候群：在第三期樞紐性試驗(FLORENCE)，僅重度肝功能不全病人被排除在外。收案的病人無須按照肝功能調整劑量。

尿酸濃度
痛風：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轉移，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。當對個別病人適當時，應同時處理痛風發作[見警語及注意事項]。

【劑型與含量】
每顆膜衣錠含有80毫克febuxostat。淺黃至黃色膠囊形膜衣錠，一面有折斷線，另一面刻有“80”。

【禁忌】
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，尿酸鹽從組織沉積轉移所致。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
痛風：在隨機對照中，使用FEBURIC治療的病人，心血管栓塞塞事件(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病人年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。
預防和治療有腫瘤溶解症候群風險病人的高尿酸血症：
因血液腫瘤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，使用FEBURIC治療應在臨床適當情況下接受心臟監測。

肝臟效應
曾有服用FEBURIC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[見臨床藥理學：藥動學]。
開始FEBURIC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或總紅素升高幅度較小，且有其他可能原因的病人，則可謹慎使用FEBURIC。

嚴重皮膚反應
已有服用FEBURIC的病人發生嚴重的皮膚和過敏反應的上市後報告，包括史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome)、藥物敏感症候群(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms，簡稱DRESS)和毒性表皮溶解症(TEN)。如果懷疑有嚴重的皮膚反應，則停用FEBURIC。這些病人當中有許多曾經通報以前對allopurinol產生過類似的皮膚反應。對於這些病人使用FEBURIC應謹慎。

【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病人，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的病人中，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治療的病人中，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%的病人，並且發生在不止一位使用FEBURIC 40 mg至240 mg的病人。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%的病人)。

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、大便秘塞、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、腔隙性脑梗塞、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、副鼻窦分泌物過多、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、滿疹、頭髮顏色改變、頭髮生長異常、多汗、脫皮、出血點、光敏症、瘙癢、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、第三期隨機性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。

血液和淋巴系統的異常：顆粒性白血球缺乏症、嗜伊紅性白血球增多。

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、毒性表皮溶解症、過敏性皮膚反應、多形性紅斑、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mercaptapurine和lazathioprine)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mercaptapurine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隨機性試驗中，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151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。

授乳

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臨床試驗的總體病人中，16%年紀在65歲及65歲以上，4%年紀在75歲及75歲以上。比較不同年齡的病人，未觀察到在安全性和有效性方面臨床上有有意義的差異，但不能排除有些老年人較為敏感。對老年病人(≥ 65歲)多次口服FEBURIC後，febuxostat的C_{max}和AUC₀₋₂₄和比較年輕的病人(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_{cr} 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。

對於嚴重腎功能不全(C_{cr} 15-29 mL/min)的病人，FEBURIC的劑量限於40 mg每天一次[見用法用量和臨床藥理學]。嚴重腎功能不全(C_{cr} < 15mL/min)病人之安全性及有效性尚未建立。

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

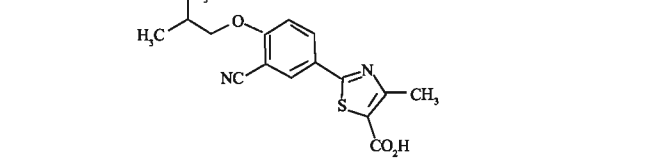
與其他降尿酸藥物一樣，對於尿酸鹽形成率大增的病人(例如惡性病及其治療，Lesch-Nyhan症候群)，極少數病例尿液中的黃嘌呤濃度升高到足以沉積在泌尿道中。在febuxostat的腫瘤溶解症候群樞紐性臨床研究(FLORENCE)未觀察到黃嘌呤沉積。由於沒有使用febuxostat的經驗，故不建議將其用於其他次發性高尿酸血症病人(包括接受器官移植者和Lesch-Nyhan症候群)。

[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。

[簡述]

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-methylpropxoy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxyiic acid，分子量316.38。分子式為C₁₆H₁₆N₂O₃S。化學結構式：



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

FEBURIC口服錠劑含活性成分febuxostat 80 mg。無活性成分包括Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose,Magnesium stearate, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodium, Silica, colloidal hydrated。FEBURIC 錠用黃色的 Opadry II 膜衣包覆。

[臨床藥理學]

作用機轉

FEBURIC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。FEBURIC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。

藥物藥效學

對尿酸和黃嘌呤濃度的影響：在健康的受試者，FEBURIC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180 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：FEBURIC對心臟再極化的影響，是用QtC間期在正常的

健康受試者和痛風病人評估的。FEBURIC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_{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的擬似未相排除半衰期(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180 mg每天一次後，C_{max}分別是約1.6 ± 0.6 μg/mL (N=30)和12.6 ± 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%)沒有臨床上有有意義的變化。因此，服用FEBURIC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FEBURIC 80 mg單一劑量，會延緩febuxostat的吸收(將近1小時)，並使C_{max}降低31%，AUC₀₋₂₄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FEBURIC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_d/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恒定。

代謝：

Febuxostat通過尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(uridine diphosphate glucuronosyl-transferase，UGT)包括UGT1A1、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。異丁基酮縮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。

排除：

Febuxostat是由肝和腎路徑排除。口服80 mg ¹⁴C-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：

FEBURIC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FEBURIC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：

在一項專門的第一期藥動學研究中，輕度(C_{cr} 50-80 mL/min)，中度(C_{cr} 30-49 mL/min)或嚴重腎功能不全(C_{cr} 10-29mL/min)的健康受試者中，多次給予80 mg的FEBURIC後，與腎功能正常的受試者(C_{cr}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14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%)。

根據群體藥動學分析，在有輕度(n = 334)、中度(n = 232)或嚴重功能不全(n = 34)的痛風病人中，給予多次FEBURIC 40 mg或80 mg的劑量後，febuxostat的平均口服清除率(CL/F)分別比腎功能正常的病人(n = 89)減少14%、34%和48%。對腎功能不全的病人投予40 mg劑量後，穩定狀態下相應的febuxostat中位AUC值分別比腎功能正常的病人提高了18%、49%和96%；投予80 mg劑量後，則分別增加了7%、45%和98%。未曾在接受透析的末期腎功能不全病人中進行使用FEBURIC的研究。

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FEBURIC劑量後，觀察到肝功能不全組與肝功能正常病人相比，C_{max}和AUC₀₋₂₄(總量和未結合物)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)病人中進行使用FEBURIC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FEBURIC後，女性與男性相比，febuxostat的C_{max}和AUC₀₋₂₄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Cmax和AUC均較高；然而，兩組之間的體重校正劑量與Cmax或AUC之間的關係並無大差異。

藥物交互作用

FEBURIC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FEBURIC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1-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FEBURIC與其他被XO代謝藥物(如mercaptapurine和lazathioprine)的藥物交互作用。XO被FEBURIC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mercaptapurine治療的病人禁止使用FEBURIC[見禁忌和藥物交互作用]。

Azathioprine和mercaptapurine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FEBURIC與azathioprine和mercaptapurine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mercaptapurine會大量地提高這些藥物的血漿濃度。因為FEBURIC是一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，可能抑制XO介導的azathioprine和mercaptapurine代謝，導致azathioprine或mercaptapurine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，FEBURIC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FEBURIC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FEBURIC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FEBURIC同時給藥時，無須調整theophylline的劑量。FEBURIC(80 mg每天一次)與theophylline併服導致 theophylline 的C_{max}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，FEBURIC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 FEBURIC 和 theophylline 時，應該考慮此點。

秋水仙素：

同時給予FEBURIC及秋水仙素時，無須調整FEBURIC或秋水仙素的劑量。FEBURIC(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_{max}增加12%，AUC₀₋₂₄增高7%。此外，秋水仙素(0.6 mg每天二次)與FEBURIC(每天120 mg)併服導致秋水仙素在上午和下午兩次劑量的C_{max}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FEBURIC及naproxen時，無須調整FEBURIC或naproxen的劑量。FEBURIC(80 mg每天一次)與naproxen(500 mg每天二次)併服導致febuxostat的C_{max}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C_{max}或AUC沒有顯著變化(小於2%)。

Indomethacin：

同時給予FEBURIC及indomethacin時，無須調整FEBURIC或indomethacin的劑量。FEBURIC(80 mg每天一次)與indomethacin(50 mg每天二次)併服不會使febuxostat或indomethacin的C_{max}或AUC產生顯著的變化(小於7%)。

Hydrochlorothiazide：

與 hydrochlorothiazide 同時給藥時，無須調整FEBURIC 劑量。FEBURIC (80 mg)與 hydrochlorothiazide (50 mg)併服不會使 febuxostat 的 C_{max} 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FEBURIC同時給藥時，無須調整 warfarin 的劑量。在健康的受試者中，FEBURIC (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FEBURIC也不會影響INR和第七凝血因子的活性。

Desipramine：

同時給予FEBURIC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。FEBURIC (120 mg每天一次)與desipramine (25 mg)併用會增加desipramine的C_{max} (16%)和AUC (22%)，伴有2-hydroxydesipramine至desipramine的代謝率降低17%(根據AUC)。

[非臨床毒理學]

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，以及在小鼠徵核、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。

在F344大鼠和B6C3F1小鼠中進行了兩年致癌性研究。在接受24 mg/kg(以AUC計算，MRHD的25倍)的雄性大鼠和接受18.75 mg/kg(以AUC計算，MRHD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。

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。在下列基因毒性試驗中，febuxostat都呈現陰性反應：體外Ames試驗、使用人類周邊淋巴細胞體外染色體異常試驗、L5178Y小鼠淋巴瘤細胞株試驗、體內小鼠徵核試驗、和大鼠非預定DNA合成試驗。