伏痛好® 膜衣錠80毫克

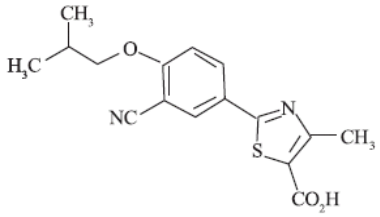
Forliton® F.C. Tablets 80 mg

衛部藥製字第 059209 號　　G. M.P.:G－12764

【成分】

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-methylpropoxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid，分子量316.37。分子式為$C_{16}H_{16}N_2O_3S$。

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，微溶於甲醇和乙腈，幾乎不溶於水。熔點範圍205°C至208°C。

【賦形劑】

Lactose monohydrate、Microcrystalline cellulose、Hydroxypropyl Cellulose、Croscarmellose Sodium、Colloidal Silicon Dioxide、Magnesium Stearate、Polyvinyl Alcohol、Polyethylene Glycol、Talc、Titanium Dioxide、Yellow Iron Oxide。

【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的患者，建議使用Febuxostat 80 mg。

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

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[見特定族群使用和臨床藥理學]。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30mL/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[見特定族群使用和臨床藥理學]。

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。當對個別患者適當時，應同時處理痛風發作[見警語及注意事項]。

【劑量與含量】

80mg 錠，淺黃至黃色膠囊形膜衣錠，錠劑兩面分別刻有 "NK" 和 "574" 字樣。

【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的患者禁用Febuxostat [見藥物交互作用]。

【警告及注意事項】

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。

【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Febuxostat 40 mg或80 mg治療。Febuxostat 40 mg方面，559位患者治療≧6個月。Febuxostat 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，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100mg，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：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】《依文獻記載》
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】《依文獻記載》
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。

【藥物交互作用】《依文獻記載》
<u>黃嘌呤氧化酶受質藥物</u>
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治療的病人禁止使用Febuxostat[見禁忌]。

<u>細胞毒化療藥物</u>
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。

<u>體內藥物交互作用</u>
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》
<u>懷孕</u>
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。

<u>哺乳母親</u>
<u>風險摘要</u>
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。
<u>兒童使用</u>
尚未確立用於18歲以下兒童患者的安全性和有效性。

<u>老年人使用</u>
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_{max}和AUC_{24}和比較年輕的受試者（18-40歲）相似[見臨床藥理學]。

<u>腎功能不全</u>
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目標的患者，建議使用Febuxostat 80 mg。
嚴重腎功能不全（Clcr小於30 mL/min）患者使用的資料不充分，所以用於這些病人應小心[見臨床藥理學]。

<u>肝功能不全</u>
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]。

<u>次發性高尿酸血症</u>
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的腫瘤溶解症候群福紐性臨床研究(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Febuxostat達每天300mg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。

【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，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。

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。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 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%，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50L（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 glucuronosyl-transferase，UGT）包括UGTIAl、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歲以下患者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）或嚴重腎功能不全（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_{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每天一次，對服用40 mg二週後，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，這類患者使用時應小心[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_{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Cmax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。

【藥物交互作用】《依文獻記載》

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C_{max}增加6%，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C_{max}增加12%，AUC_{24}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_{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_{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_{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Febuxostat劑量。Febuxostat（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】《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。

【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300mg。（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: 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，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 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：期末追蹤時血清尿酸濃度低於6 mg/dL的患者比例

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	Febuxostat 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

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	Febuxostat 80 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組患者(N=145)每天服用200 mg。

【包裝】
2~1000錠HDPE塑膠瓶裝、PVC/PVDC鋁箔盒裝。
【儲存】
請儲存於室溫30°C以下。

南光化學製藥股份有限公司
台灣．台南市新化區中山路1001號、1001-1號
TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845

082019-02
26200000000574