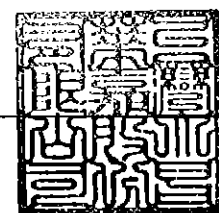


福避痛仿單內容變更比較表

原	新
<p>FEBURIC</p> <p>[警告及注意事項]</p> <p>無</p> <p>心血管事件</p> <p>痛風：</p> <p>在隨機對照中，使用 FEBURIC 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</p>	<p>Feburic</p> <p>[警語及注意事項]</p> <p>心血管相關死亡</p> <p>在一項評估心血管相關風險的臨床試驗(CARES 試驗)結果顯示，本身具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。該試驗納入具有重大心血管疾病、腦血管疾病或糖尿病併有小/大血管疾病病史的病人，主要試驗評估指標為重大心血管事件(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評估指標之罹病風險比(Hazard ratio, HR)的單邊信賴區間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評估指標，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。</p> <p>心血管事件</p> <p>刪除</p>



(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。

[不良反應]

無

臨床試驗經驗

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

無

不常見的不良反應

在第二期和第三期臨床試驗中，...

刪除

[不良反應]

以下嚴重不良反應在處方資訊的其他地方描述：

- 心血管死亡[見警告及注意事項]
- 肝臟效應[見警告及注意事項]
- 嚴重皮膚反應[見警告及注意事項]

臨床試驗經驗

痛風：

在第二期和第三期臨床試驗中，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。在 CARES 研究中，共有 3098 位病人每天接受 Feburic 40 mg 或 80 mg 治療；其中，2155 位病人治療 ≥ 1 年，1539 位病人治療 ≥ 2 年[見臨床試驗之心血管安全性試驗]。

最常見的不良反應

在 CARES 研究中，接受 Feburic 治療的病人中，肝功能異常和腹瀉的報告超過 1%，然而和 allopurinol 治療組相比未超過 0.5%。

不常見的不良反應

在臨床試驗中，...

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。

[特殊族群使用]

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 AUC_{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

無

對於嚴重腎功能不全(Cl_{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($Cl_{cr} < 15$ mL/min)病人之安全性及有效性尚未建立。

[特殊族群使用]

兒童使用

Feburic 用於兒童病人的安全性和有效性尚未確立。

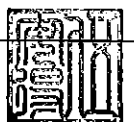
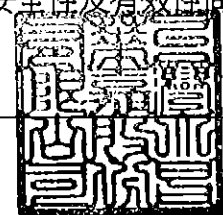
老年人使用

老年病人無須調整劑量。在第一、二、三期試驗(Feburic 治療痛風的臨床試驗)[見臨床試驗之痛風高尿酸血症的處理]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 AUC_{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

痛風:

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



藥物藥效學

藥物動力學

在健康受試者，單次和多次投與 10 mg 至 120 mg 後，...。

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：

腎功能不全：

性別：

藥物交互作用

[臨床試驗]

試驗 1 將病人隨機分成：...。

試驗 2 將病人隨機分成：...。

試驗 3 為期一年，...。

藥物藥效學

...(最大建議每日劑量的 3.75 倍)，...。

藥物動力學

在健康受試者，單次和多次投與 10 mg(最低建議劑量的 0.25 倍)至 120 mg(最大建議劑量的 1.5 倍)後，...。

特殊族群

兒童使用：

Feburic 兒童病人使用的安全性及有效性尚未建立。

老年病人：

腎功能不全病人：

肝功能不全病人

男性和女性病人：

藥物交互作用研究

[臨床試驗]

試驗 1(ClinicalTrials.gov 識別碼 NCT00430248)將病人隨機分成：...。

試驗 2(ClinicalTrials.gov 識別碼 NCT00174915)將病人隨機分成：...。

試驗 3(ClinicalTrials.gov 識別碼 NCT00102440)為期一年，...。

心血管安全性試驗

一項隨機，雙盲，以 allopurinol 為對照組的心血管結果試驗(CARES)評估了 Feburic 的心血管風險。該研究比較使用 Feburic 治療的病人(N = 3098)和使用 allopurinol 治療的病人(N = 3092)的 MACE 風險。主要評估指標是首次發生 MACE 的時間，定義為心血管死亡、非致死性心肌梗塞、非致死

性中風或不穩定型心絞痛合併緊急冠狀動脈再通術的複合評估指標。該研究旨在排除 MACE 風險比的預設的風險邊際 1.3。獨立的委員會根據確定 MACE 的預設標準(裁定)進行嚴重心血管不良事件的盲性評估。該試驗是事件驅動的，追蹤病人直到產生足夠數量的主要結果事件。中位試驗追蹤時間為 2.6 年。

隨機分配至 Feburic 組的病人最初接受 40 mg 每天一次，如果他們的 sUA 在第 2 週 ≥ 6 mg/dL，則增加至 80 mg 每天一次。隨機分配到 allopurinol 組的病人，腎功能正常或輕度腎功能不全者(估計肌酸酐清除率(eClcr) ≥ 60 至 <90 mL/minute)最初服用 300 mg 每天一次，每個月增加 100/天之劑量，直到 sUA < 6 mg/dL 或 allopurinol 的劑量達到 600 mg 每天一次；中度腎功能不全者(eClcr ≥ 30 至 <60 mL/minute)最初服用 200 mg 每天一次，每個月增加 100/天之劑量，直到 sUA < 6 mg/dL 或 allopurinol 的劑量達到 400 mg 每天一次。

受試族群的平均年齡為 65 歲(範圍:44 至 93 歲)。大多數病人為男性(84%)和白人(69%)。病人確診痛風約 12 年，平均基線 sUA 為 8.7 mg/dL，90% 在過去一年至少經歷一次痛風發作。心血管病史包括心肌梗塞(39%)、不穩定型心絞痛住院(28%)、心臟血管再通術(37%)和中風(14%)。

最常見的共病是高血壓(92%)、高脂血症(87%)、糖尿病(55%)、有微小血管或大血管疾病的糖尿病(39%)和腎功能不全[92%，eClcr 為 30-89 mL/minute]。各治療組心血管疾病藥物的使用均衡。基線心血管疾病藥物包括：ACE 抑制劑或 ARBs(70%)、血脂調節劑(74%)、aspirin(62%)、 β -受體阻斷劑(59%)、鈣通道阻斷劑(26%)和非 aspirin 抗血小板藥物(31%)。

表 5 顯示主要 MACE 複合評估指標及其各組分的研究結果。對於複合主要評估指標，Feburic 不劣於 allopurinol。非致死性心肌梗塞、中風和不穩定型心絞痛合併緊急冠狀動脈再通術的比率相似。使用 Feburic 治療的病人(134 例心血管死亡；每 100 病人年 1.5 例)的心血管死亡率高於 allopurinol 治療組病人(100 例心血管死亡；每 100 病人年 1.1 例)。心因性猝死在 Feburic 組被判定



為心血管死亡最常見的原因(3,098 例中 83 例；2.7%)，相較於 allopurinol 組(3,092 例中有 56 例；1.8%)。與 Feburic 相關的心血管死亡的生物學贊同性(biological plausibility)尚不清楚。

Feburic 組的所有原因死亡率(243 例死亡[7.8%]；每 100 病人年 2.6 例)高於 allopurinol 組(199 例死亡[6.4%]；每 100 病人年 2.2 例)[危險比：1.22，95% CI：1.01, 1.47]，乃因心血管死亡率較高所致。

表 5：CARES 試驗中有 MACE 的病人(痛風病人的心血管結果試驗)

	Feburic N=3098		Allopurinol N=3092		危險比
	發生事件病人數 (%)	比率每 100 PY*	發生事件病人數 (%)	比率每 100 PY*	95% CI
主要評估指標 MACE 複合評估指標	335 (10.8)	3.8	321 (10.4)	3.7	1.03 (0.89, 1.21)
心血管死亡	134 (4.3)	1.5	100 (3.2)	1.1	1.34 (1.03, 1.73)
非致死性心肌梗塞	111 (3.6)	1.2	118 (3.8)	1.3	0.93 (0.72, 1.21)
非致死性中風	71 (2.3)	0.8	70 (2.3)	0.8	1.01 (0.73, 1.41)
不穩定型心絞痛合併緊急冠狀動脈再通術	49 (1.6)	0.5	56 (1.8)	0.6	0.86 (0.59, 1.26)

* 病人年 (PY)