

通知書

親愛的客戶：

承蒙 貴客戶多年來鼎力協助，衷心感謝您的支持與愛護。

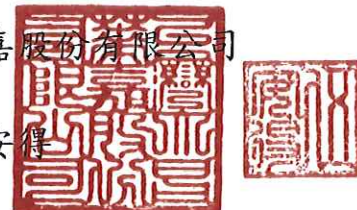
本公司物流經銷「台灣阿斯泰來製藥股份有限公司」產品『福避痛膜衣錠 80 毫克 (Feburic 80mg Film Coated Tablets)』仿單變更通知，敬請查照。

說明：

- 一. 本公司物流經銷「台灣阿斯泰來製藥股份有限公司」產品『福避痛膜衣錠 80 毫克 (Feburic 80mg Film Coated Tablets) /衛署藥輸字第 025427 號』，依原廠發文字號：製品管理課 (107) 字第0231號來函，本藥品自批號 8660 起仿單內容更新。變更內容詳見：仿單內容變更比較表。
- 二. 本次仿單變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1076010029 號辦理。該藥品之成分、健保代碼及健保核價均無改變。
- 三. 造成 貴司不便之處，敬祈 見諒。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得



中 華 民 國 107 年 12 月 17 日

台灣安斯泰來製藥股份有限公司 函

機關地址：台北市中山區民生東路三段 10 號 5 樓
聯絡方式：(02) 2507-5799 ext. 252 邱玉燕

受文者：台灣大昌華嘉股份有限公司
 聯合國際藥業股份有限公司

發文日期：中華民國 107 年 12 月 4 日
發文字號：製品管理課 (107) 字第 0231 號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：普通
附件：仿單內容變更比較表、衛生署核准公文影本

主旨：本公司產品『福避痛膜衣錠 80 毫克 (Feburic 80 mg Film Coated Tablets)』仿單變更通知，敬請查照。

說明：一、本公司進口並供應全國各級醫療單位之產品：

產品名	起始批號
福避痛膜衣錠 80 毫克 (Feburic 80 mg Film Coated Tablets)	8660

仿單變更通知要點如下：

自上述批號起仿單內容更新，變更內容詳見：仿單變更前後比較表。

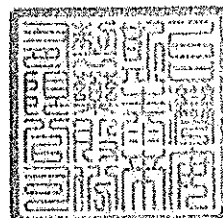
二、此次仿單變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1076010029 號辦理。

該藥品之成分、健保代碼及健保核價均無改變。

三、敬請發文通知 採購該藥品之醫院/診所/藥房。

董事長

張晉彰



福避痛仿單內容變更比較表

原	新	註解
<p>所有章節中“患者”</p> <p>[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。</p> <p>無</p> <p>[用法用量] 本藥須由醫師處方使用</p> <p>建議劑量 治療痛風患者的高尿酸血症，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 的患者，建議使用 FEBURIC 80 mg。</p> <p>無</p> <p>特殊族群 輕度至中度腎功能不全的患者服用 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 的患者，建議使用 FEBURIC 80 mg。</p>	<p>仿單中所有“患者”均改為“病人”。</p> <p>[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。</p> <p>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。</p> <p>[用法用量] 本藥須由醫師處方使用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	

<p>無</p> <p>輕度至中度肝功能不全的患者服用 FEBURIC 無須調整劑量 [見特定族群使用和臨床藥理學]。</p> <p>無</p> <p>尿酸濃度 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。</p> <p>[劑型與含量] 80 mg 錠，淺黃至黃色膠囊形膜衣錠，一面刻上“80”。</p> <p>[禁忌] 正在使用 azathioprine 或 mercaptopurine 的患者禁用 FEBURIC [見藥物交互作用]。</p> <p>[警告及注意事項] 心血管事件 在隨機對照中，…患者，…，…，患者…患者…。</p> <p>無</p>	<p>對於嚴重腎功能不全(Clcr 小於 30 mL/min)病人之安全性及有效性尚未建立。</p> <p>腫瘤溶解症候群：輕度至中度腎功能不全的患者服用 FEBURIC 無須調整劑量</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>[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”。</p> <p>[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]。</p> <p>[警告及注意事項] 心血管事件 痛風： 在隨機對照中，…病人，…，…，病人…病人…。</p> <p>預防和治療有腫瘤溶解症候群風險病人的高尿酸血症：</p>	
---	---	--

<p>[不良反應] 無</p> <p><u>臨床試驗經驗</u> 在臨床試驗中，共有 2757 位高尿酸血症和痛風的受試者，.....患者.....，.....患者.....，.....患者.....。</p> <p><u>不常見的不良反應</u> 無</p>	<p>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。</p> <p>[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。</p> <p><u>臨床試驗經驗</u> 痛風： 在臨床試驗中，共有 2757 位高尿酸血症和痛風的受試者，.....病人.....，.....病人.....，.....病人.....。</p> <p><u>不常見的不良反應</u> 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)：</p> <p>心臟方面的異常： 不常見：左束支傳導阻滯，竇性心搏過速</p> <p>血管的異常： 不常見：出血</p>	
--	--	--

<p>上市後的經驗 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、過敏性皮膚反應。</p> <p>[藥物交互作用] 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。</p> <p>[特殊族群使用] 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 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。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。</p>	<p>上市後的經驗 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。</p> <p>[藥物交互作用] 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。</p> <p>[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)。</p> <p>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%。</p> <p>數據 動物數據</p>	
---	---	--

<p>哺乳母親 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 FEBURIC 用於哺乳婦女應小心。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>	
--	---	--

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。FEBURIC 的建議起始劑量是 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 FEBURIC 80 mg。

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 FEBURIC。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。

[描述]

...

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, Hydroxypropyl cellulose, Croscarmellose sodium, Silica, colloidal hydrated。FEBURIC 錠用黃色的 Opadry II 膜衣包覆。

[臨床藥理學]

藥物動力學

特殊族群

種族：未進行特定的藥物動力學，研究種族的影響。

腎功能不全

有輕度或中度腎功能不全(Clcr 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。

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)。

[描述]

...

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]

藥物動力學

特殊族群

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 C_{max} 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。

<p>[非臨床毒理學] 致癌性，致突變性，生育力損害 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)，對雄性和雌性大鼠的生育力和生殖能力無影響。</p> <p>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。</p> <p>[臨床試驗] 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。</p> <p>無</p>	<p>[非臨床毒理學] 致癌性，致突變性，生育力損害 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。</p> <p>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。</p> <p>[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。</p> <p>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</p>	
---	--	--

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 (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)

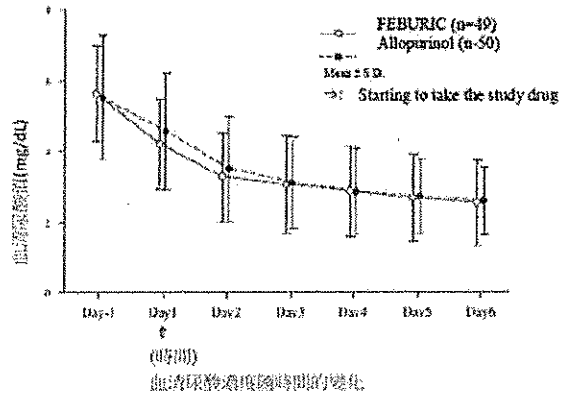
在 99 名要接受化療的惡性腫瘤病人中進行了一項以 allopurinol 為對照的開放性隨機對照研究。FEBURIC 每天 60 mg 或 allopurinol 每天 300 mg [腎功能不全病人 (30≤eGFR<45 mL/min/1.73 m²)則為每天 200 mg] 從化療開始前 24 小時給藥 6 天。在開始給藥後 6 天內血清尿酸濃度的 AUC (主要療效指標) 顯示 FEBURIC 組相對於

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 60mg 後 6 天內達成血清尿酸濃度降低。

開始治療後 6 天之血清尿酸濃度 AUC

組別	sUAAUC (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	

組間差異：FEBURIC - Allopurinol



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：02-27877498
聯絡人及電話：廖小姐02-2787-8253
電子郵件信箱：KATE3933@fda.gov.tw

10480

台北市中山區民生東路三段10號5樓

受文者：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

發文日期：中華民國107年6月22日

發文字號：衛授食字第1076010029號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請藥品許可證衛署藥輸字第025427號「福避痛膜衣錠80毫克」仿單變更一案（案號：1076010029），本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司107年3月8日藥品變更登記申請書及107年6月4日藥事開發107字第0091號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

正本：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

副本：

部長陳時中

裝

訂

線