

非布司他片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

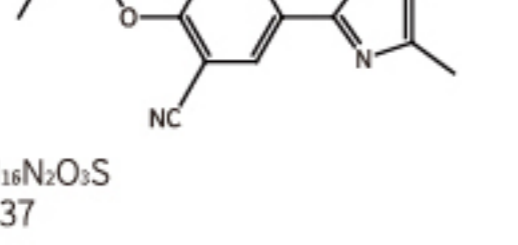


【药品名称】

通用名称: 非布司他片
英文名称: Febuxostat Tablets
汉语拼音: Feibusita Pian

【成份】

本品活性成份为非布司他。
化学名称: 2-[3-氟苯-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-羧酸。
化学结构式:



分子式: C₁₆H₁₅N₂O₂S
分子量: 316.37

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色片。

【适应症】

适用于痛风患者高尿酸血症的长期治疗。
不推荐用于无临床症状的高尿酸血症。

【规格】

(1) 40mg (2) 80mg

【用法用量】

在降尿酸药物治疗初期可能导致尿酸值急速降低诱发痛风性关节炎(痛风发作), 故推荐初始剂量为20mg每日1次, 且在给药开始4周后根据血尿酸值逐渐增加用量, 每次增量20mg, 每日最大剂量为80mg, 血尿酸值达标(<6mg/dL或<360μmol/L)后, 维持最低有效剂量。

给药时, 无需考虑食物和抗酸剂的影响。

【特殊人群】

肾功能不全者: 轻、中度肾功能不全(Child-Pugh A、B级)的患者无需调整剂量。尚未进行重度肾功能不全者(Child-Pugh C级)使用非布司他的疗效及安全性研究, 因此此类患者应慎用非布司他。

肾功能不全者: 轻、中度肾功能不全(C_{cr}30-89ml/min)的患者无需调整剂量。尚无严重肾功能不全(C_{cr}<30ml/min)患者的充足研究数据, 因此此类患者应慎用非布司他。

【不良反应】

由于本品为降尿酸药物, 在痛风性关节炎(痛风发作)发作时使用本品可使血尿酸值降低, 加重痛风性关节炎(痛风发作), 故在使用本品前有痛风性关节炎的患者, 在症状稳定前, 不可使用本品。另外, 在使用本品过程中发现有痛风性关节炎(痛风发作)时, 不可改变本品用量继续用药, 亦可根据具体症状合用秋水仙碱、非类固醇抗炎药、肾上腺皮质激素等药物。

【不良反应】

以下信息为国外文献报道:

1. 临床试验经验

由于临床试验是在广泛多样的条件下进行的, 所以在临床试验中观察到的某种药物的不良反应发生率不能与临床试验中的另一种药物进行比较, 也不能反映临床实践中的发生率。

在临床研究中, 2757例痛风的高尿酸血症患者分别接受每次40mg或80mg, 每日一次非布司他的治疗。40mg剂量组中, 559例患者治疗期>6个月, 80mg剂量组中, 1377例患者治疗期>6个月, 674例患者治疗期>1年, 515例患者治疗期>2年。

常见不良反应

三项随机对照临床试验中, 在持续6~12个月治疗期内, 医生判定与试验药物有关的不良反应如下:

表1 非布司他常见不良反应*

不良反应	非布司他		别嘌醇 [†]	
	安慰剂 (N=134)	40 mg/d(N=757)	80 mg/d(N=1279)	(N=1277)
肝功能异常	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
恶心	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
关节痛	0%	1.1%	0.7%	0.7%
皮疹	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

* 常见不良反应: 非布司他治疗组发生率至少为1%, 并且高于安慰剂组至少0.5%的不良反应。

[†] 根据肾功能不全的情况分别给予不同剂量的别嘌醇, 其中100mg/10例, 200mg/145例, 300mg/1122例。

导致中止治疗最常见的不良反应是肝功能异常, 中止治疗发生率分别为: 非布司他40mg组1.8%、80mg组1.2%、别嘌醇组0.9%。

除了表1中的不良反应, 尽管头量在非布司他治疗组中发生率超过了1%, 但高于安慰剂组不足0.5%。

偶见以下不良反应

在I期和III期临床研究中, 在给药剂量40~240mg范围内, 以下不良反应在受试者中发生率低于1%:

血液和淋巴系统: 贫血、低发性血小板减少性紫癜、白细胞增多/减少、中性粒细胞减少、全血细胞减少、脾肿大、血小板减少。

心脏: 心动过缓、心房颤动/心房扑动、心脏杂音、心电图异常、心悸、窦性心动过速、心动过速。

耳和迷路: 耳聩、耳鸣、眩晕。

眼: 视力模糊。

胃肠道: 腹胀、腹痛、便秘、口干、消化不良、肠胃胀气、大便频繁、胃脘不适、胃炎、胃食管反流病、牙龈痛、咯血、胃酸过多、便血、口腔溃疡、胰腺炎、消化不良、腹泻、呕吐。

全身和给药部位: 虚弱、胸痛/胸部不适、水肿、疲劳、感觉异常、步态异常、流行性感冒类症状、肿块、疼痛、口渴。

肝胆系统: 胆结石/胆囊炎、脂肪肝变性、肝炎、肝肿大。

感染系统: 过敏反应。

免疫: 带状疱疹。

并发症: 挫伤。

代谢及营养: 厌食、食欲降低/增加、脱水、糖尿病、高胆固醇血症、高血糖、高血脂、高甘油三酯血症、低钾血症、体重减轻/增加。

肌肉骨骼和结缔组织: 关节炎、关节僵硬、关节肿胀、肌肉痉挛/抽搐/紧张/无力、骨酸痛/僵硬、肌痛。

神经系统: 味觉异常、平衡异常、脑血管意外、Guillain-Barré综合征、头痛、轻偏瘫、感觉迟钝、嗅觉减退、腔隙性脑梗死、昏睡、精神障碍、偏头痛、感觉异常、嗜睡、短暂性脑缺血发作、震颤。

精神疾病: 烦躁、焦虑、抑郁、失眠、易怒、性欲减退、神经过敏、急性焦虑症、人格改变。

泌尿系统: 血尿症、肾结石、尿频、蛋白尿、肾功能衰竭、肾功能不全、尿急、尿失禁。

生殖系统和乳房: 乳房疼痛、勃起功能障碍、男性乳房发育症。

呼吸、胸、纵膈: 支气管炎、咳嗽、呼吸困难、鼻衄、鼻腔干燥、鼻窦分泌物过多、咽部水肿、呼吸道充血、喷嚏、咽喉炎、上呼吸道感染。

皮肤: 皮疹。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

其他: 视力模糊。

皮肤及皮下组织: 脱发、血管性水肿、皮炎、皮肤划痕症、疱疹、湿疹、毛发颜色改变、毛发生长异常、多汗症、脱皮、瘀点、光过敏、瘙痒症、紫癜、皮肤变色/色素沉着、皮损、皮肤气味异常、荨麻疹。

血管: 面红、热潮红、高血压、低血压。

实验室指标: 活化部分凝血活酶时间延长、肌酸升高、碳酸氢盐减少、钠增多、脑电图异常、血糖升高、胆固醇升高、甘油三酯升高、淀粉酶升高、钾增多、促甲状腺激素升高、血小板计数降低、红细胞比容降低、血红蛋白降低、红细胞平均体积增加、红细胞减少、肌酐升高、血尿素氮升高、血尿素氮/肌酐比值升高、肌酸磷酸激酶增加、碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶升高、前列腺特异性抗原增加、尿量增多/减少、淋巴细胞计数减少、嗜中性粒细胞计数减少、白细胞升高/降低、凝血试验异常、低密度脂蛋白增高、凝血酶原时间延长、管型尿、尿白蛋白阳性、尿蛋白阳性。

心血管风险

在随机对照及长期扩展性研究中, 心血管事件和死亡是APTC(Anti-Platelet Thrombotic Collaborators)预先确定的终点(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)。在随机对照的III期试验中, 每100例患者一年APTC事件的发生率分别是: 安慰剂组0.95% (CI 0.00~6.16)、非布司他40mg组0.95% (CI 0.00~1.08)、非布司他80mg组1.09(95% CI 0.44~2.24)、别嘌醇组0.60(95% CI 0.16~1.53)。

在长期扩展性研究中, APTC事件的发生率分别是: 非布司他80mg组0.97(95% CI 0.57~1.56), 和别嘌醇组0.58(95% CI 0.02~3.24)。

总之, 相比于别嘌醇组, 非布司他治疗组具有较高的APTC事件发生率, 但与非布司他的因果关系尚未确定。服药时应监测心肌梗死和脑卒中的症状和体征。

在伴有心血管疾病的痛风患者中进行了一项上市后心血管结局研究(双盲非劣性临床试验)(CARES), 评估非布司他的心血管(CV)风险。非布司他治疗组3098名患者, 别嘌醇治疗组3092名患者, 研究的中位随访时间为2.6年。结果表明非布司他组主要终点(由心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中和行紧急冠状动脉血运重建术的不稳定型心绞痛组成的复合终点) 非劣于别嘌醇组。但次要终点之一的心血管死亡发生率, 非布司他组和别嘌醇组分别为4.3% (1.34, 3.098)和3.2%(1.003, 0.992), 非布司他组风险较高(HR 1.34, 95% CI 1.03-1.73)。在心血管死亡中, 两组最常见的原因均为心源性猝死(非布司他组2.7%(83/3,098), 别嘌醇组1.8%(56/3,092))。此外, 全因死亡的发生率非布司他组和别嘌醇组分别为7.8%(243/3,098)和6.4%(199/3,092), 非布司他组风险也较高(HR 1.22, 95% CI 1.01-1.47)。

2. 产品上市后经验

对非布司他上市后使用中的不良反应进行了甄别。由于这些不良反应是从未知数量的患者中自发报告的, 因此不可能准确评估其发生率或判定其与药物的因果关系。

肝肾功能: 肝功能衰竭(有些是致命的)、黄疸、肝功能检查结果严重异常、肝性脑病。

免疫系统: 过敏反应。

肌肉骨骼和结缔组织: 横纹肌溶解症。

精神异常: 包括攻击性倾向的精神病行为。

泌尿系统: 肾小管间质性肾炎。

皮肤和皮下组织: 全身性皮疹, Stevens Johnson综合征, 皮肤过敏反应。

【禁忌】

1) 对本品成份有过敏史的患者

2) 本品禁用于正在接受唑啉类、咪唑啉类治疗的患者。

【注意事项】

1) 由于使用经验少尚未确立本品在有重度肾损害患者中的安全性, 应慎用药物。

2) 已有患者服用非布司他后出现致死性和非致死性肝衰竭的上市后报告, 但这些报告中的信息尚不足以确定与本品的因果关系。在随机对照研究中, 观察到氨基转移酶可升高至正常范围上限(ULN)的3倍以上(非布司他和别嘌醇组天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高: 2%, 2%; 丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高: 3%, 2%)。这些氨基转移酶升高无剂量-效应关系。

首次使用非布司他之前患者应该进行一次肝功能测试(血清ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素), 将此结果作为基线水平。

对报告有疲乏、食欲减退、右上腹不适、酱油色尿或黄疸等可能表明肝损害症状的患者应及时进行肝功能检测。在临床方面, 如果患者被发现有肝功能异常(ALT超过参考范围上限的3倍以上), 应中止服药, 并调查以确定与药物的因果关系。非布司他不应用于这些肝功能检查异常且没有其他合理解释的患者。

若患者的血清ALT超过参考范围的3倍以上, 并且其血清总胆红素超过参考范围2倍以上, 同时排除其他的原因, 则患者此时正处于严重的药物诱发性肝损害的危险之中, 这些患者不应再重新使用非布司他。对于那些血清ALT或胆红素升高幅度较小且有其他合理解释的患者, 采用非布司他治疗需谨慎。

3) 在随机对照研究中, 相比使用别嘌醇, 使用非布司他治疗的患者发生心血管血栓事件(包括心肌梗死、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)的概率较高, 其中非布司他为0.74/100例患者·年(95% CI: 0.36~1.37), 别嘌醇为0.60/100例患者·年(95% CI: 0.16~1.53)。尚未确定非布司他与心血管血栓事件的因果关系。用药时注意监测心肌梗死和脑卒中的症状及体征。

在以伴有心血管疾病的痛风患者为目标人群的CARES研究中, 与别嘌醇组相比, 非布司他组中心血管死亡的发生率较高。因此, 伴有心血管疾病的痛风患者应慎用本品。如经临床医生评估患者使用本品的获益大于风险, 使用本品期间应密切关注原有心血管病恶化和新发心血管病, 一旦发生以上情况应及时进行医疗救治。

4) 由于本品为降尿酸药物, 在痛风性关节炎(痛风发作)发作时使用本品可使血尿酸值降低, 加重痛风性关节炎(痛风发作), 故在使用本品前有痛风性关节炎的患者, 在症状稳定前, 不可使用本品。另外, 在使用本品过程中发现有痛风性关节炎(痛风发作)时, 不可改变本品用量继续用药, 亦可根据具体症状合用秋水仙碱、非类固醇抗炎药、肾上腺皮质激素等药物。

5) 已有患者服用非布司他后出现严重的皮肤反应和过敏反应的报告, 包括Stevens-Johnson综合征、嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物反应(DRESS)和中毒性表皮坏死脱落症(TEN)。如怀疑发生严重的皮肤反应, 应中止使用非布司他。许多这样的患者曾在服用别嘌醇时报告过类似的皮肤反应。在这些患者中应慎用非布司他。

6) 尚无本品应用于继发性高尿酸血症患者(包括器官移植受体)的研究, 因此不建议将本品应用于尿酸盐大量升高的患者(如急性疾病、Lesch-Nyhan综合征)。少数病例显示, 尿中黄嘌呤浓度明显升高后可在尿沉渣中沉积。

7) 本品使用过程中观察有无症状相关症状, 发现异常时, 需进行甲状腺功能相关的检查。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1) 孕妇或可能怀孕的妇女应在确认治疗上的益处大于危险性的情况下方可给药(有关怀孕用药的安全性尚未确立)。

2) 哺乳期妇女使用本品给药期间应停止哺乳。

【儿童用药】

尚未确定本品治疗18岁以下患者的安全性和有效性。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。据国外文献报道, 在非布司他临床研究中, 65岁及以上者占受试者总数的16%, 75岁及以上者占4%。比较不同年龄的受试者, 在有效性和安全性方面无临床显著性差异, 但不排除有些老年患者对本品较敏感。老年受试者(65岁及以上)多次口服非布司他, C_{max}、AUC_{0-24hr}与年轻受试者(18~40岁)相似。

【药物相互作用】

1. 磺胺噻唑、磺胺嘧啶

由于非布司他同类药物(别嘌醇)可抑制黄嘌呤氧化酶, 非布司他与磺胺噻唑或磺胺嘧啶同服会使磺胺噻唑的血药浓度升高, 从而导致其骨髓抑制等不良反应增强。因此非布司他禁用于正在接受磺胺噻唑或磺胺嘧啶治疗的患者。

2. 茶碱

非布司他同类药物(别嘌醇)可抑制黄嘌呤氧化酶。根据一项在健康受试者上开展的药物相互作用研究, 非布司他改变茶碱(黄嘌呤氧化酶的底物)在人体内的代谢。因此, 非布司他与茶碱联用时应谨慎。

3. 阿糖胞苷

由于非布司他同类药物(别嘌醇)可抑制黄嘌呤氧化酶, 非布司他与阿糖胞苷(黄嘌呤氧化酶的底物)同服时可能导致幻觉、震颤、神经障碍等阿糖胞苷不良反应增强。因此, 非布司他与阿糖胞苷合用时应谨慎。

4. 去羟肌苷

由于非布司他同类药物(别嘌醇)可抑制黄嘌呤氧化酶。根据一项在健康受试者和HIV患者开展的药物间相互作用研究, 非布司他可使去羟肌苷(黄嘌呤氧化酶底物)的C_{max}和AUC升高。因此与本品合用时, 应注意去羟肌苷的给药量。

5. 细胞毒类化疗药物

未进行非布司他与细胞毒类化疗药物的相互作用研究。用细胞毒类药物化疗期间使用非布司他的安全性数据未知。

6. 体内药物相互作用研究

基于在健康受试者体内进行的药物相互作用研究, 非布司他与秋水仙碱、替普生、吡喹酮、氢氯噻嗪、华法林、地昔帕明合用时无显著相互作用。因此, 非布司他可与这些药物联用。

【药物过量】

对健康受试者的研究表明, 在连续服用300mg/d的非布司他7天时未发生剂型限制性毒性。临床研究中尚无本品过量的报道。如病人服用本品过量应接受对症治疗以及支持疗法。

【药理毒理】

药理作用

非布司他为2-芳基噻唑衍生物, 是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂, 通过抑制尿酸合成降低血尿酸浓度。非布司他常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶。

毒理学

重复给药毒性: 在12个月Beagle犬毒性试验中, 15mg/kg剂量时(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的4倍)在肾脏中有黄嘌呤结晶沉积及结石。类似的情况也出现在大鼠6个月试验中, 在48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的35倍)剂量时有黄嘌呤结晶沉积。

遗传毒性: 非布司他他在有或无代谢活化时, CHL细胞染色体畸变试验结果阳性。非布司他Ames试验、体外血淋巴细胞染色体畸变试验、L5178Y小鼠淋巴瘤细胞染色体畸变试验、小鼠微核染色体畸变试验、DNA合成试验、大鼠骨髓细胞微核试验结果均为阴性。

生殖毒性: 非布司他经口给药剂量达48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的35倍)时, 对雄鼠大鼠生育力和生殖行为未见明显影响。

妊娠大鼠与兔器官形成期经口给予非布司他剂量达到48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量40-51倍), 未见致畸作用。妊娠大鼠围产期经口给予48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量40-51倍), 可见幼仔出生死亡率增加、体重降低。

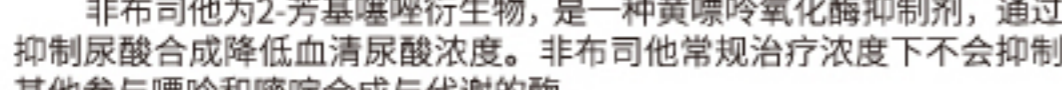
致癌性: F344大鼠和B6C3F1小鼠为期两年的致癌试验中, 雄性大鼠和雌性小鼠分别在剂量为24mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的25倍)和18.75mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的12.5倍)时可见移行细胞乳头状癌和膀胱癌。膀胱癌是肾脏和膀胱结石所继发的。

【药代动力学】

据国内外文献报道:

1. 血药浓度

(1) 日本健康成年男性30例, 在禁食状态下单次口服非布司他10、20、40和80mg时, 血浆中非布司他的浓度变化及药代动力学参数如下所示。



用量	AUC _{0-24hr} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
10 mg (N=6)	1537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20 mg (N=6)	3296.2±1751.9	1088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40 mg (N=8)	7085.2±3434.2	2270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80 mg (N=6)	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0