

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Feburik 80 mg omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg febuxostat (als hemihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 46,32 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Oker langwerpige omhulde tablet met een breukstreep (lengte 17 mm).

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van chronische hyperuricemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis van, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht arthritis).

Feburik is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Jicht: De aanbevolen orale dosering van Feburik is 80 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. Als de urinezuurwaarde in het serum na 2 tot 4 weken > 6 mg/dl (357 µmol/l) is, kan toediening van eenmaal daags Feburik 120 mg worden overwogen.

Voor de dosering van 120 mg, zal anderhalve tablet gebruikt moeten worden.

Feburik werkt snel genoeg zodat men na 2 weken opnieuw testen van de urinezuurwaarde in het serum kan uitvoeren. Het therapeutische doel is de urinezuurwaarde in het serum te verlagen naar en te handhaven op minder dan 6 mg/dl (357 µmol/l).

Het is aanbevolen om gedurende minimaal 6 maanden een profylactische behandeling tegen jichtaanvallen te geven (zie rubriek 4.4).

Bejaarden

Bij bejaarden is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) werden de werkzaamheid en de veiligheid niet volledig geevalueerd (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) werden de werkzaamheid en veiligheid van febuxostat niet onderzocht.

De aanbevolen dosering bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie is 80 mg. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie is beperkte informatie beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Feburik bij kinderen jonger dan de leeftijd van 18 jaar werden niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Feburik dient via de mond te worden ingenomen en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hart- en bloedvataandoeningen

Behandeling met febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ischemische hartziekte of congestief hartfalen.

Een numeriek grotere incidentie van door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC voorvallen (gedefinieerde eindpunten van de Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) inclusief cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA) werden waargenomen in de totale febuxostatgroep in vergelijking met de allopurinolgroep in de APEX- en FACT-studies (1,3 vs. 0,3 voorvallen per 100 patient-jaren), maar niet in de CONFIRMS-studie (zie rubriek 5.1 voor gedetailleerde kenmerken van de studies). De incidentie van de door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC voorvallen in de gecombineerde Fase 3-studies (APEX-, FACT- en CONFIRMS-studies) bedroegen 0,7 versus 0,6 voorvallen per 100 patientjaren. In de langetermijn extensiestudies bedroegen de incidenties van de door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC voorvallen 1,2 en 0,6 voorvallen per 100 patientjaren voor febuxostat en allopurinol, respectievelijk. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden en er werd geen causaal verband met febuxostat vastgesteld. De geïdentificeerde risicofactoren bij deze patiënten waren een medische voorgeschiedenis van atherosclerotische ziekte en/of myocardinfarct, of van congestief hartfalen.

Allergie/overgevoeligheid voor het geneesmiddel

Postmarketing werden zelden meldingen van ernstige allergische/overgevoeligheidsreacties, inclusief levensbedreigend Stevens-Johnsonsyndroom, Toxische epidermale necrolyse en acute anafylactische reactie/shock, verzameld. In de meeste gevallen traden deze reacties op tijdens de eerste maand van de behandeling met febuxostat. Sommige, maar niet al deze patiënten, rapporteerden nierinsufficiëntie en/of eerdere overgevoeligheid voor allopurinol. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) werden in sommige gevallen geassocieerd met koorts, hematologische afwijkingen en nier- of leveraantasting.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en nauwgezet opgevolgd te worden met betrekking tot symptomen van allergische/overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8). De behandeling met febuxostat moet onmiddellijk stopgezet worden indien ernstige allergische/overgevoeligheidsreacties, inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, optreden omdat een vroegtijdige stopzetting geassocieerd wordt met een betere prognose. Als de patient allergische/overgevoeligheidsreacties, inclusief Stevens-Johnsonsyndroom en acute anafylactische reactie/shock heeft ontwikkeld, mag de behandeling met febuxostat bij deze patient nooit meer opnieuw gestart worden.

Acute jichtaanvallen (jichtopflakkingen)

De behandeling met febuxostat mag pas worden begonnen als een acute jichtaanval volledig voorbij is. Jichtaanvallen kunnen tijdens het begin van de behandeling optreden als gevolg van de veranderende urinezuurwaarde in serum, welke kan resulteren in mobilisatie van uraat vanuit weefselafzettingen (zie rubriek 4.8 en 5.1). Bij aanvang van de behandeling met febuxostat wordt gedurende minimaal 6 maanden een profylactische behandeling met een NSAID of colchicine tegen jichtaanvallen aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Indien tijdens de behandeling met febuxostat een jichtaanval optreedt, dient de behandeling niet te worden gestaakt. De jichtaanval moet gelijktijdig worden behandeld op een voor de individuele patient geschikte wijze. Een continue behandeling met febuxostat vermindert de frequentie en intensiteit van jichtaanvallen.

Xanthinedepositie

Bij patiënten bij wie de snelheid van de urinezuurvorming in sterke mate is verhoogd (bijv. bij een maligne ziekte en de behandeling ervan, syndroom van Lesch-Nyhan) kan in zeldzame gevallen de absolute concentratie xanthine in de urine zodanig stijgen dat neerslag in de urinewegen mogelijk is. Aangezien geen ervaring werd opgedaan met febuxostat, wordt het gebruik ervan voor deze populaties niet aanbevolen.

Mercaptopurine / azathioprine

Het gebruik van febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig met mercaptopurine/azathioprine worden behandeld omdat de remming van xanthine-oxidase door febuxostat verhoogde plasmaconcentraties van mercaptopurine/azathioprine kan veroorzaken die kunnen leiden tot een ernstige toxiciteit. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd bij mensen. Wanneer de combinatie niet kan worden vermeden, wordt een verlaging van de dosis mercaptopurine/azathioprine aanbevolen. Op basis van modellering en simulatie-analyse van gegevens uit een preklinische studie in ratten dient, bij gelijktijdige toediening van febuxostat, de dosis mercaptopurine/azathioprine verlaagd te worden tot 20% of minder van de tevoren voorgeschreven dosis om mogelijke hematologische effecten te vermijden (zie rubriek 4.5 en 5.3).

De patiënten dienen nauwlettend opgevolgd te worden en de dosis mercaptopurine/azathioprine dient vervolgens aangepast te worden op basis van de evaluatie van het therapeutisch antwoord en het begin van eventuele toxische effecten.

Ontvangers van een orgaantransplantatie

Aangezien er geen ervaring is opgedaan bij ontvangers van een orgaantransplantatie, wordt het gebruik van febuxostat niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 5.1).

Theofylline

Gelijktijdige toediening van febuxostat 80 mg en een enkele dosis theofylline 400 mg bij gezonde personen toonde geen enkele farmacokinetische interactie aan (zie rubriek 4.5). Febuxostat 80 mg kan worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met theofylline zonder risico op verhoging van de theofyllineplasmawaarden. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor febuxostat 120 mg.

Leveraandoeningen

Gedurende de gecombineerde fase 3 klinische onderzoeken werden lichte afwijkingen in de leverfunctietests waargenomen bij patiënten die met febuxostat werden behandeld (5,0 %). Een leverfunctietest wordt aanbevolen voorafgaand aan het begin van de therapie met febuxostat en daarna periodiek op basis van klinisch oordeel (zie rubriek 5.1).

Schildklierandoeningen

In de lange termijn open-label extensieonderzoeken werden verhoogde TSH-waarden (> 5,5 µIE/ml) waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met febuxostat (5,5 %). Voorzichtigheid is geboden wanneer febuxostat wordt gebruikt bij patiënten met een veranderde schildklierfunctie (zie rubriek 5.1).

Lactose

Febuxostat tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mercaptopurine / azathioprine

Op basis van het werkingsmechanisme van febuxostat op de XO-remming wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen. XO-remming door febuxostat kan gestegen plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen veroorzaken die aanleiding kunnen geven tot toxiciteit. Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd bij mensen met febuxostat en geneesmiddelen (behalve theofylline) die door XO gemetaboliseerd worden.

Modelling en simulatie-analyse van gegevens uit een preklinische studie in ratten toont aan dat, in geval van gelijktijdige toediening met febuxostat, de dosis mercaptopurine/azathioprine verlaagd dient te worden tot 20% of minder van de tevoren voorgeschreven dosis (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Er is geen geneesmiddelinteractie-onderzoek uitgevoerd met febuxostat en andere cytotoxische chemotherapie. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de veiligheid van febuxostat tijdens een andere cytotoxische therapie.

Rosiglitazon/CYP2C8-substraten

Van febuxostat werd aangetoond dat het *in vitro* een zwakke remmer van CYP2C8 is. In een studie bij gezonde personen had de gelijktijdige toediening van eenmaal daags 120 mg febuxostat met een enkele orale dosis van 4 mg rosiglitazon geen effect op de farmacokinetiek van rosiglitazon en zijn metaboliet N-desmethylrosiglitazon, wat aantoont dat febuxostat *in vivo* geen CYP2C8-enzymremmer is. Daarom wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is bij gelijktijdige toediening van febuxostat met rosiglitazon of andere CYP2C8-substraten.

Theofylline

Een interactie-onderzoek met febuxostat werd verricht bij gezonde personen om na te gaan of de remming van XO een stijging van de circulerende theofyllinespiegels kan veroorzaken zoals gemeld met andere XO-remmers. De resultaten van de studie toonden aan dat de gelijktijdige toediening van eenmaal daags 80 mg febuxostat met een enkele dosis theofylline 400 mg geen effect heeft op de farmacokinetiek of veiligheid van theofylline. Daarom wordt geen bijzondere voorzichtigheid geadviseerd bij gelijktijdige toediening van febuxostat 80 mg en theofylline. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor febuxostat 120 mg.

Naproxen en andere remmers van glucuronidering

Het metabolisme van febuxostat is afhankelijk van de uridine glucuronosyltransferase (UGT)-enzymen. Geneesmiddelen die de glucuronidering remmen, zoals NSAID's en probenecid, zouden in theorie de eliminatie van febuxostat kunnen beïnvloeden. Bij gezonde proefpersonen werd gelijktijdig gebruik van febuxostat en tweemaal daags naproxen 250 mg in verband gebracht met een stijging van de blootstelling aan febuxostat (C_{max} 28 %, AUC 41 % en $t_{1/2}$ 26 %). In klinische studies was het gebruik van naproxen of andere NSAID's/Cox-2-remmers niet gerelateerd aan enige klinisch significante toename van de bijwerkingen.

Febuxostat kan gelijktijdig worden toegediend met naproxen zonder dat een dosisaanpassing van febuxostat of naproxen noodzakelijk is.

Inductoren van glucuronidering

Krachtige inductoren van de UGT-enzymen kunnen mogelijk leiden tot een stijging van het metabolisme en een afname van de werkzaamheid van febuxostat. Daarom is opvolging van de serum urinezuur spiegel aanbevolen 1-2 weken na de start van een behandeling met een krachtige inductor van de glucuronidering. Daarentegen kan het stoppen van de behandeling met een inductor leiden tot verhoogde plasmaspiegels van febuxostat.

Colchicine/indometacine/hydrochloorthiazide/warfarine

Febuxostat kan gelijktijdig worden toegediend met colchicine of indometacine zonder dat een dosisaanpassing van febuxostat of de gelijktijdig toegediende werkzame stof noodzakelijk is.

Bij toediening samen met hydrochloorthiazide is geen dosisaanpassing van febuxostat noodzakelijk.

Bij toediening samen met febuxostat is geen dosisaanpassing van warfarine noodzakelijk. Toediening van febuxostat (eenmaal daags 80 mg of 120 mg) samen met warfarine had geen effect op de farmacokinetiek van warfarine bij gezonde personen. De INR en activiteit van Factor VII werden ook niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van febuxostat.

Desipramine/CYP2D6-substraten

Van febuxostat werd aangetoond dat het *in vitro* een zwakke remmer is van CYP2D6. In een studie met gezonde proefpersone resulteerde de toediening van eenmaal daags 120 mg febuxostat in een gemiddelde toename van 22% van de AUC van desipramine, een CYP2D6-substraat, wat wijst op een potentieel zwak remmend effect van febuxostat op het CYP2D6-enzym *in vivo*. Daarom wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is bij gelijktijdige toediening van febuxostat met andere CYP2D6- substraten.

Antacida

Er werd aangetoond dat een gelijktijdige inname van een antacidum, dat magnesiumhydroxide en aluminiumhydroxide bevat, de absorptie van febuxostat vertraagt (met ongeveer 1 uur) en dat het een daling van de C_{max} veroorzaakt met 32 %, maar er werd geen significante verandering in de AUC waargenomen. Daarom mag febuxostat zonder rekening te houden met het gebruik van antacid worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over een zeer beperkt aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap hebben geen nadelige effecten van febuxostat op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind aangetoond. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Febuxostat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of febuxostat in de moedermelk wordt uitgescheiden. De resultaten van dieronderzoek hebben aangetoond dat de werkzame stof in de moedermelk wordt uitgescheiden en de ontwikkeling van zogende pups wordt verstoord. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Febuxostat mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij dieren heeft reproductieonderzoek tot maximum 48 mg/kg/dag geen dosisafhankelijke nadelige effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Het effect van Feburik op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Slaperigheid, duizeligheid, paresthesieën en wazig zicht werden gemeld bij gebruik van febuxostat. Patiënten moeten voorzichtigheid betrachten bij het besturen van voertuigen, het bedienen van machines of het deelnemen aan gevaarlijke activiteiten totdat zij er redelijkerwijs zeker van zijn dat febuxostat geen negatieve invloed heeft op hun prestaties.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek (4.072 personen behandeld met ten minste een dosis van 10 mg tot 300 mg) en postmarketing ervaring zijn jichtaanvallen, leverfunctiestoornissen, diarree, misselijkheid, hoofdpijn, rash en oedeem. Deze bijwerkingen waren meestal licht tot matig ernstig. Zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties op febuxostat, waarvan sommige geassocieerd werden met systemische symptomen, kwamen voor in de postmarketing ervaring.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder worden de vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) voorkomende bijwerkingen vermeld die optraden bij patiënten die werden behandeld met febuxostat.

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen in gecombineerde fase 3-, langetermijnnextensiestudies en postmarketingervaring

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zelden</u> Pancytopenie, trombocytopenie, agranulocytose*
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Zelden</u> Anafylactische reactie*, overgevoeligheid voor het geneesmiddel*
Endocriene aandoeningen	<u>Soms</u> Verhoging van het thyroïdstimulerende hormoon in het bloed
Oogaandoeningen	<u>Zelden</u> Wazig zien
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Vaak***</u> Jichtaanvallen <u>Soms</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, verminderde eetlust, gewichtstoename <u>Zelden</u> Gewichtsafname, toegenomen eetlust, anorexia
Psychische stoornissen	<u>Soms</u> Verminderd libido, slapeloosheid <u>Zelden</u> Nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> Hoofdpijn <u>Soms</u> Duizeligheid, paresthesiën, hemiparese, slaperigheid, verandering van smaak, hypo-esthesie, hyposmie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Zelden</u> Tinnitus
Hartaandoeningen	<u>Soms</u> Atriumfibrilleren, palpitaties, afwijkend EKG
Bloedvataandoeningen	<u>Soms</u> Hypertensie, blozen, warmteopwellingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Soms</u> Dyspneu, bronchitis, infecties van de bovenste luchtwegen, hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> Diarree**, misselijkheid <u>Soms</u> Buikpijn, abdominale distensie, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, droge mond, dyspepsie, constipatie, frequente stoelgang, flatulentie, maagdarmklachten <u>Zelden</u> Pancreatitis, mondzweren

Lever- en galaandoeningen	<u>Vaak</u> Leverfunctieafwijkingen** <u>Soms</u> Cholelithiase <u>Zelden</u> Hepatitis, geelzucht*, leverschade*
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Huiduitslag (waaronder verscheidene types van huiduitslag die minder frequent voorkomen, zie onder) <u>Soms</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, huidverkleuring, huidlaesie, petechieën, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag <u>Zelden</u> Toxische epidermale necrolyse*, Stevens-Johnsonsyndroom*, angio-oedeem*, geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen*, veralgemeende huiduitslag (ernstig)*, erytheem, exfoliatieve huiduitslag, folliculaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, pustulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag*, erythemateuze huiduitslag, morbiliforme huiduitslag, alopecie, hyperhidrosis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<u>Soms</u> Artralgie, artritis, myalgie, skeletspierstelselpijn, spierzwakte, spierspasmen, spierspanning, bursitis <u>Zelden</u> Rabdomyolyse*, stramme gewrichten, skeletspierstramheid
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Soms</u> Nierfalen, nefrolithiase, hematurie, pollakisurie, proteinurie <u>Zelden</u> Tubulo-interstitiele nefritis*, mictiedrang
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Soms</u> Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Vaak</u> Oedeem <u>Soms</u> Vermoeidheid, pijn op de borst, ongemak op de borst <u>Zelden</u> Dorst
Onderzoeken	<u>Soms</u> Stijging van de amylasewaarde in het bloed, daling van de trombocytentelling, daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal lymfocyten, stijging van de creatinewaarde in het bloed, stijging van de creatinewaarde in het bloed, daling van de hemoglobine-waarde, stijging van de ureumwaarde in het bloed, stijging van de triglyceridenwaarde in het bloed, stijging van de cholesterolwaarde in het bloed, daling van de hematocrietwaarde, stijging van de lactaatdehydrogenasewaarde in het bloed, stijging van de kaliumwaarde in het bloed <u>Zelden</u> Stijging van de bloedglucosewaarde, verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, daling van de rodebloedceltelling, stijging van de alkalinefosfatase-waarde in het bloed, stijging van de creatinekinasewaarde in het bloed*

* Bijwerkingen komende uit postmarketing ervaring

** Behandelingserelateerde niet-infectieuze diarree en afwijkende leverfunctietests in de gecombineerde fase 3-onderzoeken kwamen frequenter voor bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met colchicine.

*** Zie rubriek 5.1 voor de incidentie van jichtaanvallen in de individuele fase 3 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties met febuxostat, inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en anafylactische reactie/shock, traden op in de postmarketing ervaring. Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse worden gekenmerkt door progressieve huiduitslag geassocieerd met blaren of slijmvliesletsels en oogirritatie. Overgevoeligheidsreacties op febuxostat kunnen geassocieerd zijn met de volgende symptomen: huidreacties gekenmerkt door een geïnfiltreerde maculopapulaire eruptie, gegeneraliseerde of exfoliatieve huiduitslag, maar ook huidlaesies, oedeem van het gezicht, koorts, hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en eosinofilie, en aantasting van een of meerdere organen (lever en nieren inclusief tubulo-interstitiele nefritis) (zie rubriek 4.4).

Jichtaanvallen werden vaak waargenomen kort na het begin van de behandeling en tijdens de eerste maanden. Daarna neemt de frequentie van jichtaanvallen op tijdsafhankelijke wijze af. Profylaxe van jichtaanvallen wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Patiënten met een overdosis moeten worden behandeld met symptomatische en ondersteunende verzorging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antijichtpreparaten, preparaten die de urinezuurproductie remmen.
ATC-code: M04AA03

Werkingsmechanisme

Urinezuur is het eindproduct van het purinemetabolisme bij de mens en wordt gegenereerd in de cascade hypoxanthine → xanthine → urinezuur. In de bovenstaande transformaties worden beide stappen gekatalyseerd door xanthineoxidase (XO). Febuxostat is een 2-arylthiazoolderivaat dat het therapeutische effect bereikt van het verminderen van het urinezuur in het serum door het selectief remmen van XO. Febuxostat is een krachtige, niet-purine, selectieve remmer van XO (NP-SIXO) met een *in vitro* inhibitie K_i -waarde van minder dan een nanomolair. Van febuxostat is aangetoond dat het zowel de geoxideerde als de gereduceerde vormen van XO krachtig remt. Bij therapeutische concentraties remt febuxostat geen andere enzymen die betrokken zijn bij het purine- of

pyrimidinemetabolisme, namelijk guanine-deaminase, hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase, orotaatfosforibosyltransferase, orotidinemonofosfaat-decarboxylase of purinenucleosidefosforylase.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van febuxostat werd aangetoond in drie Fase 3 pivotale onderzoeken (de twee pivotale APEX- en FACT-onderzoeken en het bijkomende CONFIRMS-onderzoek die hieronder worden beschreven) die werden verricht bij 4.101 patiënten met hyperuricemie en jicht. In elk fase 3 pivotaal onderzoek toonde febuxostat een superieur vermogen tot het verlagen en handhaven van urinezuurwaarden in het serum in vergelijking met allopurinol. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in de APEX- en FACT-onderzoeken was de proportie patiënten waarvan de laatste 3 maandelijkse urinezuurwaarden in het serum lager waren dan 6,0 mg/dl (357 µmol/l). In het bijkomende fase 3 CONFIRMS-onderzoek, waarvan de resultaten beschikbaar werden vlak nadat de vergunning voor het in de handel brengen van febuxostat werd afgeleverd, was het primaire eindpunt voor werkzaamheid de proportie patiënten waarvan de serumuraatwaarde < 6,0 mg/dl was bij het laatste bezoek. Aan deze onderzoeken hebben geen patiënten deelgenomen die een orgaantransplantatie hadden ondergaan (zie rubriek 4.2).

APEX-onderzoek: Het APEX-onderzoek (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) was een Fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, 28 weken durend onderzoek in meerdere centra. Duizendtweeënzeventig (1.072) patiënten werden gerandomiseerd: placebo (n = 134), eenmaal daags febuxostat 80 mg (n = 267), eenmaal daags febuxostat 120 mg (n = 269), eenmaal daags febuxostat 240 mg (n = 134) of allopurinol (eenmaal daags 300 mg [n = 258] bij patiënten met een uitgangswaarde voor creatinine in het serum van ≤ 1,5 mg/dl of eenmaal daags 100 mg [n = 10] bij patiënten met een uitgangswaarde voor creatinine in het serum van > 1,5 mg/dl en ≤ 2,0 mg/dl). Tweehonderdveertig mg febuxostat (tweemaal de aanbevolen hoogste dosis) werd gebruikt als een veiligheidsevaluatiedosis.

Uit het APEX-onderzoek bleek een statistisch significante superioriteit van zowel de behandelingsgroepen met eenmaal daags febuxostat 80 mg als met eenmaal daags febuxostat 120 mg *versus* de behandelingsgroep met de conventioneel gebruikte doseringen allopurinol van 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) bij het verlagen van de sUA tot beneden de 6 mg/dl (357 µmol/l) (zie tabel 2 en afbeelding 1).

FACT-onderzoek: Het FACT-onderzoek (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) was een Fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, 52 weken durend onderzoek in meerdere centra. Zevenhonderdzestig (760) patiënten werden gerandomiseerd: Eenmaal daags febuxostat 80 mg (n = 256), eenmaal daags febuxostat 120 mg (n = 251), of eenmaal daags allopurinol 300 mg (n = 253).

Uit het FACT-onderzoek bleek een statistisch significante superioriteit van zowel de behandelingsgroepen met eenmaal daags febuxostat 80 mg als met eenmaal daags febuxostat 120 mg *versus* de behandelingsgroep met de conventioneel gebruikte dosis allopurinol van 300 mg bij het verlagen en handhaven van de sUA tot beneden de 6 mg/dl (357 µmol/l).

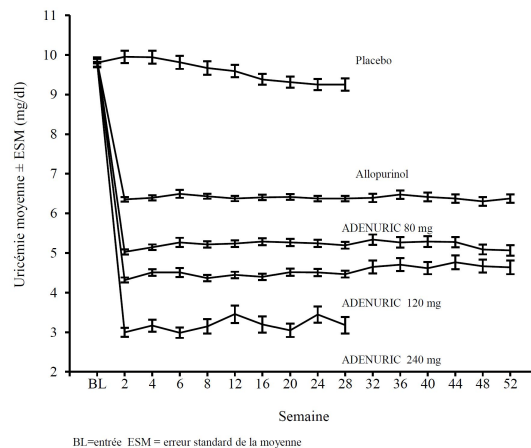
In tabel 2 worden de resultaten op de primaire eindpunten voor werkzaamheid samengevat:

Tabel 2:			
Proportie patiënten met een urinezuurwaarde in het serum van < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)			
Laatste driemaandelijke bezoeken			
Onderzoek	Febuxostat eenmaal daags 80mg	Febuxostat eenmaal daags 120mg	Allopurinol Eenmaal daags 300/100 mg ¹
APEX (28 weken)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 weken)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Gecombineerde resultaten	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ de resultaten van proefpersonen die eenmaal daags 100 mg (n = 10: patiënten met een creatinewaarde in het serum van > 1,5 en ≤ 2,0 mg/dl) of eenmaal daags 300 mg (n = 509) ontvingen, werden voor analyses gecombineerd.
* p < 0,001 vs allopurinol, #p < 0,001 vs 80 mg

Febuxostat was in staat de urinezuurspiegels in het serum meteen en blijvend te verlagen. Een daling van de urinezuurwaarde in het serum tot < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) werd opgemerkt bij het bezoek in week 2 en werd gedurende de gehele behandeling gehandhaafd. De gemiddelde serum urinezuurwaarden van de twee pivotale Fase 3-onderzoeken worden getoond in de loop van de tijd in Afbeelding 1.

Afbeelding 1 Gemiddelde serum urinezuurwaarden in de gecombineerde pivotale fase 3-onderzoeken



Let op: 509 patiënten ontvingen eenmaal daags allopurinol 300 mg; 10 patiënten met een creatinewaarde in het serum van > 1,5 en < 2,0 mg/dl ontvingen een dosis van eenmaal daags 100 mg (10 van de 268 patiënten in het APEX-onderzoek). Voor het beoordelen van de veiligheid van febuxostat bij tweemaal de aanbevolen hoogste dosis werd 240 mg febuxostat gebruikt.

CONFIRMS-onderzoek: Het CONFIRMS-onderzoek was een fase 3, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek van 26 weken om de veiligheid en werkzaamheid van febuxostat 40 mg en 80 mg te evalueren in vergelijking met die van allopurinol 300 mg of 200 mg bij patiënten met jicht en hyperuricemie. Tweeduizend tweehonderdnegenenzestig (2.269) patiënten werden gerandomiseerd naar: Febuxostat 40 mg eenmaal daags (n = 757), febuxostat 80 mg eenmaal daags (n = 756), of allopurinol 300/200 mg eenmaal daags (n = 756). Minstens 65 % van de patiënten had een lichte tot matige nierinsufficiëntie (met een creatinineklaring van 30-89 ml/min). Tijdens de periode van 26 weken was profylaxe tegen jichtaanvallen verplicht.

De proportie patiënten met serumwaarden < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) bij het laatste bezoek, bedroeg respectievelijk 45 % voor febuxostat 40 mg, 67 % voor febuxostat 80 mg en 42 % voor allopurinol 300/200 mg.

Primair eindpunt in de subgroep van patiënten met nierinsufficiëntie

In het APEX-onderzoek werd de werkzaamheid beoordeeld bij 40 patiënten met nierinsufficiëntie (d.w.z. een uitgangscreeatininewaarde in het serum van > 1,5 mg/dl en ≤ 2,0 mg/dl). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis die werden gerandomiseerd voor allopurinol, werd de dosis gelimiteerd tot eenmaal daags 100 mg. Met febuxostat werd het primaire eindpunt voor werkzaamheid bereikt bij 44 % (eenmaal daags 80 mg), 45 % (eenmaal daags 120 mg) en 60 % (eenmaal daags 240 mg) van de patiënten in vergelijking met 0 % in de groep met eenmaal daags allopurinol 100 mg en de groep placebo.

Er waren geen klinisch significante verschillen in de daling van het percentage van de urinezuurconcentratie in het serum bij gezonde proefpersonen ongeacht hun nierfunctie (58 % bij de groep met een normale nierfunctie en 55 % bij de groep met een ernstige nierfunctiestoornis).

Een analyse bij patiënten met jicht en nierinsufficiëntie was prospectief gedefinieerd in het CONFIRMS-onderzoek en toonde aan dat febuxostat de serumuraatwaarden significant doeltreffender verlaagde tot < 6 mg/dl dan allopurinol 300 mg/200 mg bij patiënten met jicht en lichte tot matige nierinsufficiëntie (65 % van de bestudeerde patiënten).

Primair eindpunt in de subgroep van patiënten met een sUA \geq 10 mg/dl

Ongeveer 40 % van de patiënten (waarbij APEX en FACT waren gecombineerd) had een uitgangswaarde voor het sUA van \geq 10 mg/dl. In deze subgroep bereikte febuxostat het primaire eindpunt voor werkzaamheid (sUA < 6,0 mg/dl bij de laatste 3 bezoeken) bij 41 % (eenmaal daags 80 mg), 48 % (eenmaal daags 120 mg) en 66 % (eenmaal daags 240 mg) van de patiënten in vergelijking met 9 % in de groep met eenmaal daags allopurinol 300 mg/100 mg en 0 % in de placebogroepen.

In het CONFIRMS-onderzoek was de proportie patiënten die het primaire eindpunt voor de werkzaamheid (sUA < 6,0 mg/dl bij het laatste bezoek) bereikte voor patiënten met een uitgangswaarde voor uraat in het serum \geq 10 mg/dl behandeld met eenmaal daags 40 mg febuxostat, met eenmaal daags 80 mg febuxostat en met eenmaal daags 300 mg/200 mg allopurinol, respectievelijk 27 % (66/249), 49 % (125/254) en 31 % (72/230).

Klinische resultaten: proportie patiënten die behandeling nodig heeft voor een jichtaanval

APEX-onderzoek: Tijdens de profylaxeperiode van 8 weken had in de behandelingsgroep met febuxostat 120 mg een grotere proportie proefpersonen (36 %) een behandeling nodig voor een jichtaanval in vergelijking met febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) en placebo (20 %). De aanvallen namen toe na de profylaxeperiode en verminderden geleidelijk na verloop van tijd. Van week 8 tot week 28 kreeg tussen 46 % en 55 % van de proefpersonen een behandeling voor jichtaanvallen. Tijdens de 4 laatste weken van het onderzoek (weken 24-28) werden jichtaanvallen waargenomen bij 15 % (febuxostat 80, 120 mg), 14 % (allopurinol 300 mg) en 20 % (placebo) van de proefpersonen.

FACT-onderzoek Tijdens de profylaxeperiode van 8 weken had in de behandelingsgroep met febuxostat 120 mg een grotere proportie proefpersonen (36 %) een behandeling nodig voor een jichtaanval vergeleken met de behandelingsgroepen met febuxostat 80 mg (22 %) en allopurinol 300 mg (21 %). De incidentie van aanvallen nam toe na de profylaxeperiode van 8 weken en verminderde geleidelijk na verloop van tijd (64 % en 70 % van de proefpersonen kreeg van week 8-52 een behandeling voor jichtaanvallen). Bij 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) en 11% (allopurinol 300 mg) van de proefpersonen werden tijdens de laatste 4 weken van het onderzoek (week 49-52) jichtaanvallen waargenomen.

De proportie proefpersonen die behandeling nodig had voor een jichtaanval (APEX- en FACT-onderzoek) was numeriek lager in de groepen die na de uitgangswaarde een gemiddelde urinezuurspiegel bereikten van < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl of < 4,0 mg/dl in vergelijking met de groep die na de uitgangswaarde een gemiddelde urinezuurspiegel bereikte van \geq 6,0 mg/dl gedurende de laatste 32 weken van de behandelingsperiode (de week 20-24 tot week 49-52-intervallen).

Tijdens het CONFIRMS-onderzoek had 31 % van de patiënten uit de groep met febuxostat 80 mg en 25 % uit de groep met allopurinol een behandeling nodig voor jichtaanvallen (dag 1 tot en met maand 6). Tussen de 80mg en 40mg febuxostatgroepen werd geen verschil waargenomen in de proportie patiënten die een behandeling nodig had voor jichtaanvallen.

Open-label, langetermijnextensieonderzoeken

EXCEL-onderzoek (C02-021): Het Excelonderzoek was een Fase 3, open-label, multicentrisch, gerandomiseerd, allopurinol gecontroleerd veiligheidsextensie onderzoek van drie jaar voor patiënten die de pivotale Fase 3-onderzoeken (APEX of FACT) hadden voltooid. In totaal namen 1.086 patiënten deel aan het onderzoek: Eenmaal daags febuxostat 80 mg (n = 649), eenmaal daags febuxostat 120 mg (n = 292) en eenmaal daags allopurinol 300/100 mg (n = 145). Ongeveer 69 % van de patiënten hadden geen verandering van de behandeling nodig om uiteindelijk een stabiele behandeling te bereiken. Patiënten met 3 opeenvolgende sUA-waarden > 6,0 mg/dl werden uit het onderzoek uitgesloten.

De serum uraatwaarden bleven na verloop van tijd gehandhaafd (d.w.z. 91 % en 93 % van de patiënten die initieel werden behandeld met respectievelijk febuxostat 80 mg en 120 mg had een sUA < 6 mg/dl na 36 maanden).

Uit drie jaar gegevens toonde een daling in de incidentie van jichtaanvallen aan waarbij minder dan 4 % van de patiënten behandeling voor een jichtaanval nodig had (d.w.z. dat meer dan 96 % geen behandeling voor een jichtaanval nodig had) in maand 16-24 en in maand 30-36.

Bij 46 % en 38 % van de patiënten onder een uiteindelijk stabiele behandeling met eenmaal daags febuxostat 80 of 120 mg verdween de primaire palpabele jichtknobbel volledig tussen het baseline en het laatste bezoek.

Het FOCUS-onderzoek (TMX-01-005) was een Fase 2, open-label, multicentrisch, veiligheidsextensie onderzoek van 5 jaar voor patiënten die de 4 weken met febuxostat van dubbelblinde dosering in het onderzoek TMX-00-004 hadden voltooid.

116 patiënten werden in het onderzoek opgenomen en kregen initieel eenmaal daags febuxostat 80 mg. Bij 62 % van de patiënten hoefde de dosis niet te worden aangepast om een sUA < 6 mg/dl te handhaven en bij 38 % van de patiënten moest de dosis worden aangepast om een uiteindelijk stabiele dosis te bereiken.

De proportie patiënten met serumuraatwaarden < 6,0 mg/dl (357 µmol/L) bij het laatste bezoek was hoger dan 80 % (81-100 %) bij elke dosis febuxostat.

Tijdens de fase 3 klinische onderzoeken werden lichte afwijkingen van de leverfunctietests waargenomen bij patiënten die met febuxostat werden behandeld (5,0 %). Deze percentages waren nagenoeg gelijk aan de percentages gemeld met allopurinol (4,2 %) (zie rubriek 4.4). In de open-label langetermijn extensieonderzoeken werden verhoogde TSH-waarden (> 5,5 µE/ml) waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met febuxostat (5,5 %) en bij patiënten die werden behandeld met allopurinol (5,8 %) (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen stegen de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) en de oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdscurve (AUC) van febuxostat op dosisproportionele wijze na enkelvoudige en meervoudige doseringen van 10 mg tot 120 mg. Voor doseringen tussen 120 mg en 300 mg werd voor febuxostat een meer dan dosisproportionele stijging van de AUC waargenomen. Er is geen merkbare accumulatie wanneer doseringen van 10 mg tot 240 mg elke 24 uur worden toegediend. Febuxostat heeft een klaarblijkelijk gemiddelde eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 5 tot 8 uur.

Farmacokinetische/farmacodynamische populatie-analyses werden verricht bij 211 patiënten met hyperuricemie en jicht welke werden behandeld met eenmaal daags 40-240 mg febuxostat. Over het algemeen zijn de farmacokinetische parameters van febuxostat, die via deze analyses zijn berekend, consistent met de farmacokinetische parameters die zijn verkregen bij gezonde proefpersonen, wat erop duidt dat gezonde proefpersonen representatief zijn voor een farmacokinetische/farmacodynamische beoordeling van de patiëntenpopulatie met jicht.

Absorptie

Febuxostat wordt snel (t_{max} van 1,0-1,5 uur) en goed geabsorbeerd (ten minste 84 %). Na een enkelvoudige of meervoudige orale toediening van de doseringen van 80 en 120 mg eenmaal daags is de C_{max} respectievelijk ongeveer 2,8-3,2 µg/ml en 5,0-5,3 µg/ml. De absolute biologische beschikbaarheid van de febuxostat tablet formulering werd niet onderzocht.

Na meervoudige orale toediening van doseringen van 80 mg eenmaal daags of een enkele dosis van 120 mg bij een vetrijke maaltijd werd een daling van respectievelijk 49 % en 38 % gezien van de C_{max} en een daling van respectievelijk 18 % en 16 % van de AUC. Daar waar dit getest werd, werd echter geen klinisch significante verandering waargenomen in het percentage daling van de urinezuurspiegel in het serum (80 mg meervoudige dosis). Daarom mag febuxostat onafhankelijk van voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het klaarblijkelijke steady-state distributievolume (V_{ss}/F) van febuxostat varieert van 29 tot 75 L na toediening van orale doseringen van 10-300 mg. De plasma-eiwitbinding van febuxostat is ongeveer 99,2 % (voornamelijk aan albumine) en is constant over het concentratiebereik dat werd bekomen bij doseringen van 80 en 120 mg. De plasma-eiwitbinding van de actieve metabolieten varieert van ongeveer 82 % tot 91 %.

Biotransformatie

Febuxostat wordt uitgebreid gemetaboliseerd door conjugatie *via* het uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UDPGT) enzymstelsel en door oxidatie *via* het cytochroom P450 (CYP)-stelsel. Vier farmacologisch actieve hydroxylmetabolieten werden geïdentificeerd, waarvan er drie bij de mens in plasma voorkomen. *In-vitro*-onderzoek met humane levermicrosomen toonde aan dat die oxidatieve metabolieten hoofdzakelijk werden gevormd door CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 of CYP2C9 en dat febuxostat glucuronide voornamelijk werd gevormd door UGT 1A1, 1A8 en 1A9.

Eliminatie

Febuxostat wordt zowel *via* de lever als *via* de nieren geëlimineerd. Na toediening van een orale dosis van 80 mg ¹⁴C-gelabeld febuxostat werd ongeveer 49 % van de dosis teruggevonden in de urine als ongewijzigd febuxostat (3 %), de acylglucuronide van de werkzame stof (30 %), zijn bekende oxidatieve metabolieten en hun conjugaten (13 %), en andere onbekende metabolieten (3 %). In aanvulling op de uitscheiding *via* de urinewegen werd ongeveer 45 % van de dosis teruggevonden in de faeces als ongewijzigd febuxostat (12 %), de acylglucuronide van de werkzame stof (1 %), zijn bekende oxidatieve metabolieten en hun conjugaten (25 %), en andere onbekende metabolieten (7 %).

Nierinsufficiëntie

Na toediening van meervoudige doseringen van 80 mg febuxostat bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie, veranderde de C_{max} van febuxostat niet in vergelijking met die van proefpersonen met een normale nierfunctie. De gemiddelde totale AUC van febuxostat steeg met ongeveer een factor 1,8 van 7,5 $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$ in de groep met een normale nierfunctie tot 13,2 $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$ in de groep met een ernstige nierfunctiestoornis. De C_{max} en AUC van de actieve metabolieten stegen respectievelijk met factor 2 en 4. Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is echter geen dosisaanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

Na toediening van meervoudige doseringen van 80 mg febuxostat bij patiënten met een lichte (Child-Pughklasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie, veranderden de C_{max} en AUC van febuxostat en zijn metabolieten niet significant in vergelijking met die van proefpersonen met een normale leverfunctie. Er werd geen onderzoek verricht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).

Leeftijd

Na toediening van meervoudige orale doseringen febuxostat aan bejaarden werden geen significante veranderingen waargenomen in de AUC van febuxostat of zijn metabolieten in vergelijking met jongere gezonde proefpersonen.

Geslacht

Na toediening van meervoudige orale doseringen febuxostat waren de C_{max} en AUC respectievelijk 24 % en 12 % hoger bij vrouwen dan bij mannen. Na correctie van het gewicht waren de C_{max} en AUC tussen de geslachten gelijkaardig. Op basis van geslacht is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische studies werden in het algemeen effecten waargenomen bij blootstelling hoger dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

Farmacokinetische modellering en simulatie van gegevens bij ratten suggereert dat, bij gelijktijdige toediening van febuxostat, de klinische dosis mercaptopurine/azathioprine verlaagd dient te worden tot 20% of minder van de tevoren voorgeschreven dosis om mogelijke hematologische effecten te vermijden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Carcinogenese, mutagenese, fertiliteitsstoornissen

Bij mannetjesratten werd alleen in de groep die een hoge dosis ontving, bij ongeveer 11 maal de blootstelling bij de mens, een statistisch significante stijging van het aantal urineblaastumoren (overgangsepitheelpapilloma en -carcinoma) gevonden in combinatie met xanthinestenen. Er deed zich geen significante stijging van een andere tumortype voor bij mannetjes- of vrouwtjesmuizen of -ratten. Deze bevindingen worden gezien als een consequentie van het soortspecifiek purinemetabolisme en urinesamenstelling en hebben geen relevantie voor het klinisch gebruik.

Een standaardreeks genotoxiciteitstesten toonde geen biologisch relevant genotoxisch effect van febuxostat aan.

Van febuxostat bij orale doseringen tot aan maximaal 48 mg/kg/dag werd gezien dat dit geen effect had op de fertiliteit en de reproductieve werking van mannetjes- en vrouwtjesratten.

Er waren geen aanwijzingen voor een fertiliteitsstoornis, voor teratogene effecten of voor schade aan de foetus als gevolg van het gebruik van febuxostat. Bij hoge doseringen werd bij ongeveer 4,3 maal de menselijke blootstelling maternale toxiciteit gezien, die gepaard ging met een daling van de zoogindex en met een achtergebleven ontwikkeling van het nageslacht bij ratten. Teratologisch onderzoek, verricht bij drachtige ratten, met ongeveer 4,3 maal de blootstelling bij de mens en bij drachtige konijnen met ongeveer 13 maal de blootstelling bij de mens liet geen teratogene effecten zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Lactose monohydraat
Microkristallijn cellulose (E460)
Crosscarmellosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat (E470b)

Tablet omhulling:

Hypromellose (E464)
Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Doorzichtig PCTFE/PVC/aluminium blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 omhulde tabletten.

Verpakkingsgrootte: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 140, 180, 200, 280 of 300 omhulde tabletten.

Doorzichtig PCTFE/PVC/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:

Verpakkingsgrootte: 50, 56, 98, 100, 200, 280 of 300 omhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
Tel. +32 2 411 48 28

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE544382

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/08/2019

Datum van laatste verlenging: 17/07/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG :
<https://www.fagg-afmps.be>.