

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Febuxostat Teva 80 mg filmomhulde tabletten
Febuxostat Teva 120 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 80,00 mg febuxostat (als febuxostat hemihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 107,09 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 120,00 mg febuxostat (als febuxostat hemihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 160,63 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, biconvexe, capsulevormige, filmomhulde tablet, met de inscriptie "A275" aan één zijde en "80" aan de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn 16 mm x 7 mm.

Gele, biconvexe, capsulevormige, filmomhulde tablet, met de inscriptie "A265" aan één zijde en "120" aan de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn 19 mm x 8,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Febuxostat Teva is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht).

Febuxostat Teva is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten die chemotherapie ondergaan voor hematologische maligniteiten met intermediair tot hoog risico op tumorlyssyndroom (TLS).

Febuxostat Teva is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Febuxostat Teva werkt snel genoeg om na 2 weken opnieuw testen van de urinezuurwaarde in serum mogelijk te maken. De therapeutische target is om de urinezuurwaarde in serum te verlagen en te handhaven tot beneden 6 mg/dl (357 µmol/l).

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

Tumorlyssyndroom: De aanbevolen orale dosering van Febuxostat Teva is 120 mg eenmaal daags met of zonder voedsel.

Febuxostat Teva moet 2 dagen voor aanvang van de cytotoxische therapie worden gestart en moet gedurende minimaal 7 dagen worden voortgezet; de behandeling mag echter verlengd worden tot 9 dagen, afhankelijk van de duur van de chemotherapie, op basis van het klinisch oordeel.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet volledig geëvalueerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min, zie rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een milde of matige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

De werkzaamheid en veiligheid van febuxostat zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Klasse C).

Jicht: De aanbevolen dosering bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is 80 mg. Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over het gebruik bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

Tumorlyssyndroom: in de pivotale Fase III studie (FLORENCE) werden enkel proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis uitgesloten van deelname aan de studie. Voor de deelnemende patiënten was er geen dosisaanpassing vereist op basis van de leverfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van febuxostat bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Febuxostat Teva moet via de mond worden ingenomen en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hart- en vaataandoeningen

Behandeling van chronische hyperurikemie

Behandeling met febuxostat moet vermeden worden bij patiënten met reeds bestaande majeure cardiovasculaire aandoeningen (bv. myocardinfarct, hersenberoerte of instabiele angina pectoris), tenzij er geen andere therapeutische opties geschikt zijn.

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) werd waargenomen in de febuxostat totale groep in vergelijking met de allopurinol groep in de APEX en FACT studies (1,3 vs. 0,3 voorvallen per 100 patiënt-jaren (PJ)), maar niet in de CONFIRMS studie (zie rubriek 5.1 voor gedetailleerde kenmerken van de studies). De incidentie van door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC-voorvallen in de gecombineerde Fase 3 studies (APEX, FACT en CONFIRMS studies) was 0,7 vs. 0,6 voorvallen per 100 PJ. In de langetermijn extensiestudies bedroegen de incidenties van door de onderzoeker gerapporteerde APTC-voorvallen 1,2 en 0,6 voorvallen per 100 PJ voor febuxostat en allopurinol, respectievelijk. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen 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. In het CARES-onderzoek na registratie (zie rubriek 5.1 voor gedetailleerde kenmerken van de studie) was het percentage van MACE-voorvallen gelijkaardig in patiënten behandeld met febuxostat versus allopurinol (HR 1,03; 95% BI 0,87-1,23), maar er werd een hoger percentage van cardiovasculaire sterfgevallen waargenomen (4,3% vs. 3,2% van de patiënten; HR 1,34; 95% BI 1,03-1,73).

Preventie en behandeling van hyperurikemie bij patiënten met risico op TLS

Patiënten die chemotherapie ondergaan voor hematologische maligniteiten met intermediair tot hoog risico op tumorlysisyndroom en die behandeld worden met febuxostat, moeten, indien klinisch aangewezen, hartbewaking krijgen.

Allergie/overgevoeligheid voor het geneesmiddel

Tijdens postmarketing ervaring zijn zeldzame meldingen verzameld van ernstige allergische/overgevoeligheidsreacties, inclusief het levensbedreigende Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en acute anafylactische reactie/shock. In de meeste gevallen traden deze reacties op tijdens de eerste maand van de behandeling met febuxostat. Sommige, maar niet al deze patiënten meldden nierfunctiestoornissen en/of eerdere overgevoeligheid voor allopurinol. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder geneesmiddel-gerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), waren in sommige gevallen geassocieerd met koorts, hematologische stoornissen, nier- of leveraantasting.

De patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen en moeten nauwgezet gecontroleerd worden op symptomen van allergische/overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8). De behandeling met Febuxostat moet onmiddellijk worden stopgezet indien ernstige allergische/overgevoeligheidsreacties, inclusief Stevens-Johnson syndroom, optreden omdat vroegtijdige stopzetting geassocieerd is met een betere prognose. Als de patiënt allergische/overgevoeligheidsreacties, inclusief Stevens-Johnson syndroom en acute anafylactische reactie/shock heeft ontwikkeld, mag de behandeling met febuxostat nooit meer opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Acute jichtaanvallen

De behandeling met febuxostat mag niet worden gestart totdat een acute jichtaanval volledig voorbij is. Jichtaanvallen kunnen tijdens initiatie van de behandeling optreden als gevolg van de verandering van de urinezuurwaarde in serum, die kan resulteren in de mobilisatie van uraat vanuit weefselafzettingen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Het is aanbevolen om bij opstarten van de behandeling met febuxostat gedurende minstens 6 maanden een profylactische behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID) of colchicine tegen jichtaanvallen te geven (zie rubriek 4.2).

Als een jichtaanval optreedt tijdens de behandeling met febuxostat, moet de behandeling niet worden gestaakt. De jichtaanval moet gelijktijdig worden behandeld zoals aangewezen voor de individuele patiënt. Een voortdurende behandeling met febuxostat vermindert de frequentie en de intensiteit van jichtaanvallen.

Xanthinedepositie

Bij patiënten bij wie de snelheid van uraatforming sterk verhoogd is (bijv. bij een maligne ziekte en de behandeling ervan, Lesch-Nyhan syndroom) kan, in zeldzame gevallen, de absolute concentratie van xanthine in de urine zo veel stijgen dat neerslag in de urinewegen mogelijk is. Dit werd niet waargenomen in de pivotale klinische studie met febuxostat bij het tumorlysisyndroom. Aangezien er geen ervaring is opgedaan met febuxostat, wordt zijn gebruik in <deze populaties>< patiënten met Lesch-Nyhan syndroom> niet aanbevolen.

Mercaptopurine/azathioprine

Het gebruik van febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig met mercaptopurine/azathioprine worden behandeld omdat remming van xanthine-oxidase door febuxostat verhoogde plasmaconcentraties van mercaptopurine/azathioprine kan veroorzaken die kunnen leiden tot 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 bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Theofylline

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

Leverstoornissen

Tijdens de gecombineerde fase 3 klinische studies werden lichte afwijkingen in de leverfunctietesten waargenomen bij patiënten die behandeld werden met febuxostat (5,0%). Leverfunctietesten worden aanbevolen voor aanvang van de behandeling met febuxostat en daarna periodiek op basis van het klinisch oordeel (zie rubriek 5.1).

Schildklierstoornissen

In de langetermijn open-label extensiestudies werden verhoogde TSH-waarden (>5,5 µE/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).

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mercaptopurine/azathioprine

Op basis van het werkingsmechanisme van febuxostat op de xanthine-oxidase (XO) remming wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen. XO-remming door febuxostat kan verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen veroorzaken, die leiden tot toxiciteit. Er is geen geneesmiddelinteractie-onderzoek uitgevoerd bij mensen met febuxostat en geneesmiddelen (behalve theofylline) die door XO worden gemetaboliseerd.

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 cytotoxische therapie.>

<In de pivotale studie bij het tumorlyssyndroom werd febuxostat 120 mg per dag toegediend aan patiënten die verschillende chemotherapieschema's kregen, waaronder monoclonale antilichamen. Er werd echter geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties en farmacodynamische interacties uitgevoerd tijdens deze studie. Daarom kunnen potentiële interacties met om het even welk gelijktijdig toegediend cytotoxisch geneesmiddel niet worden uitgesloten.>

Rosiglitazon/CYP2C8-substraten

Febuxostat bleek een zwakke remmer van CYP2C8 *in vitro* te zijn. In een studie bij gezonde personen had de gelijktijdige toediening van 120 mg febuxostat eenmaal daags (QD) met een enkelvoudige orale dosis van 4 mg rosiglitazon geen effect op de farmacokinetiek van rosiglitazon en zijn metaboliet N-desmethyl rosiglitazon, wat aantoont dat febuxostat geen CYP2C8-enzymremmer *in vivo* is. Daarom wordt niet verwacht dat de gelijktijdige toediening van febuxostat met rosiglitazon of andere CYP2C8-substraten een dosisaanpassing van deze stoffen vereist.

Theofylline

Een interactiestudie met febuxostat werd uitgevoerd bij gezonde personen om te evalueren of de remming van XO een verhoging van de circulerende theofyllinespiegels kan veroorzaken zoals werd gemeld met andere XO-remmers. De resultaten van de studie toonden aan dat de gelijktijdige toediening van febuxostat 80 mg QD met een enkelvoudige dosis theofylline 400 mg geen effect had op de farmacokinetiek of veiligheid van theofylline. Daarom wordt geen speciale voorzichtigheid

geadviseerd bij de gelijktijdige toediening van febuxostat 80 mg en theofylline. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor febuxostat 120 mg.

Naproxen en andere remmers van de glucuronidering

Het metabolisme van febuxostat is afhankelijk van Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT)-enzymen. Geneesmiddelen die de glucuronidering remmen, zoals NSAIDs en probenecid, kunnen in theorie de eliminatie van febuxostat beïnvloeden. Bij gezonde proefpersonen werd gelijktijdig gebruik van febuxostat en naproxen 250 mg tweemaal daags geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% en $t_{1/2}$ 26%). In klinische studies werd het gebruik van naproxen of andere NSAIDs/COX-2-remmers niet gerelateerd aan een klinisch significante toename van bijwerkingen.

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

Inductoren van de glucuronidering

Krachtige inductoren van UGT-enzymen kunnen potentieel leiden tot een toegenomen metabolisme en een verminderde werkzaamheid van febuxostat. Daarom wordt monitoring van de urinezuurwaarde in serum aanbevolen gedurende 1-2 weken na aanvang van de behandeling met een krachtige inductor van de glucuronidering. Daarentegen kan stopzetting 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.

Er is geen dosisaanpassing van febuxostat noodzakelijk bij gelijktijdige toediening met hydrochloorthiazide.

Er is geen dosisaanpassing van warfarine noodzakelijk bij gelijktijdige toediening met febuxostat. Toediening van febuxostat (80 mg of 120 mg eenmaal daags) samen met warfarine had geen effect op de farmacokinetiek van warfarine bij gezonde personen. De INR (international normalized ratio) en de activiteit van Factor VII waren evenmin beïnvloed door de gelijktijdige toediening van febuxostat.

Desipramine/CYP2D6-substraten

Febuxostat bleek een zwakke remmer van CYP2D6 *in vitro* te zijn. In een studie bij gezonde proefpersonen resulteerde de toediening van 120 mg febuxostat eenmaal daags in een gemiddelde stijging 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 gelijktijdige toediening van febuxostat met andere CYP2D6-substraten een dosisaanpassing van deze stoffen vereist.

Antacida

Gelijktijdige inname van een antacidum dat magnesiumhydroxide en aluminiumhydroxide bevat, bleek de absorptie van febuxostat te vertragen (met ongeveer een uur) en een daling van 32% van de C_{max} te veroorzaken, maar er werd geen significante verandering in de AUC waargenomen. Daarom mag febuxostat worden ingenomen zonder rekening te houden met het gebruik van antacida.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van een zeer beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen 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 wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of bevalling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Febuxostat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of febuxostat wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dieronderzoek heeft aangetoond dat de werkzame stof wordt uitgescheiden in de moedermelk en dat de ontwikkeling van zogende pups wordt verstoord. Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Febuxostat mag niet tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Slaperigheid, duizeligheid, paresthesie en wazig zicht werden gemeld bij gebruik van febuxostat. Patiënten moeten voorzichtigheid betrachten bij het besturen van een voertuig, het bedienen van machines of het deelnemen aan gevaarlijke activiteiten totdat ze er vrij zeker van zijn dat febuxostat geen nadelige invloed heeft op hun prestatievermogen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische studies (4072 proefpersonen, behandeld met minstens een dosis van 10 mg tot 300 mg) en postmarketing ervaring bij jichtpatiënten zijn jichtaanvallen, leverfunctiestoornissen, diarree, misselijkheid, hoofdpijn, huiduitslag en oedeem. Deze bijwerkingen waren meestal mild tot matig van ernst. Zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties op febuxostat, waarvan sommige geassocieerd werden met systemische symptomen, en zeldzame voorvallen van plotselinge hartdood, kwamen voor in de postmarketing ervaring.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) voorkomende bijwerkingen die optraden bij patiënten behandeld met febuxostat, worden hieronder vermeld.

De frequenties zijn gebaseerd op studies en postmarketing ervaring bij jichtpatiënten.

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen in de gecombineerde fase 3, langetermijn extensiestudies en postmarketing ervaring bij jichtpatiënten

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 TSH (thyroïd-stimulerend hormoon) in bloed
Oogaandoeningen	<u>Zelden</u> Wazig zicht
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Vaak***</u> Jichtaanvallen <u>Soms</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, verminderde eetlust, gewichtstoename <u>Zelden</u> Gewichtsverlies, toegenomen eetlust, anorexie
Psychische stoornissen	<u>Soms</u> Verminderde libido, slapeloosheid <u>Zelden</u> Zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> Hoofdpijn <u>Soms</u> Duizeligheid, paresthesie, hemiparese, slaperigheid, veranderde smaakzin, hypoesthesie, hyposmie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Zelden</u> Tinnitus
Hartaandoeningen	<u>Soms</u> Atriumfibrillatie, palpities, afwijkend ECG, linkerbundeltakblok (zie rubriek tumorlyssyndroom), sinustachycardie (zie rubriek tumorlyssyndroom) <u>Zelden</u> Plotselinge hartdood*
Bloedvataandoeningen	<u>Soms</u> Hypertensie, blozen, opvliegers, hemorragie (zie rubriek tumorlyssyndroom)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Soms</u> Dyspnoe, bronchitis, bovenste luchtweginfectie, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> Diarree**, misselijkheid <u>Soms:</u> Buikpijn, opgezette buik, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, droge mond, dyspepsie, constipatie, frequente stoelgang, flatulentie, maagdarmklachten <u>Zelden</u> Pancreatitis, mondulcera
Lever- en galaandoeningen	<u>Vaak</u> Afwijkende leverfunctietesten** <u>Soms</u> Cholelithiasis

	<p><u>Zelden</u> Hepatitis, geelzucht*, leverschade*</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Huiduitslag (inclusief verschillende types van huiduitslag gemeld met een lagere frequentie, zie hieronder) <u>Soms</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, huidverkleuring, huidlaesies, petechiën, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag <u>Zelden</u> Toxische epidermale necrolyse*, Stevens-Johnson syndroom*, angio-oedeem*, geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen*, veralgemeende huiduitslag (ernstig)*, erytheem, exfoliatieve huiduitslag, folliculaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, pustulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag*, erythemateuze huiduitslag, morbillifome huiduitslag, alopecia, hyperhidrosis</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<p><u>Soms</u> Artralgie, artritis, myalgie, musculoskeletale pijn, spierzwakte, spierspasmen, spierspanning, bursitis <u>Zelden</u> Rabdomyolyse*, gewrichtsstijfheid, musculoskeletale stijfheid</p>
Nier- en urinewegaandoeningen	<p><u>Soms</u> Nierfalen, nefrolithiasis, hematurie, pollakisurie, proteïnurie <u>Zelden</u> Tubulo-interstitiële nefritis*, mictiedrang</p>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<p><u>Soms</u> Erectiele disfunctie</p>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p><u>Vaak</u> Oedeem <u>Soms</u> Vermoeidheid, pijn op de borst, last op de borst <u>Zelden</u> Dorst</p>
Onderzoeken	<p><u>Soms</u> Stijging van amylase in bloed, daling van het aantal bloedplaatjes, daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal lymfocyten, stijging van creatine in bloed, stijging van creatinine in bloed, daling van hemoglobine, stijging van ureum in bloed, stijging van triglyceriden in bloed, stijging van cholesterol in bloed, daling van hematocriet, stijging van lactaatdehydrogenase in bloed, stijging van kalium</p>

	in bloed <u>Zelden</u> Stijging van bloedglucose, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, daling van het aantal rode bloedcellen, stijging van alkalisch fosfatase in bloed, stijging van creatinefosfokinase in bloed*
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Bijwerkingen afkomstig van postmarketing ervaring

** Therapie-gerelateerde niet-infectieuze diarree en afwijkende leverfunctietesten in de gecombineerde Fase 3 studies kwamen vaker voor bij de patiënten die gelijktijdig met colchicine werden behandeld.

*** Zie rubriek 5.1 voor de incidenties van jichtaanvallen in de individuele Fase 3 gerandomiseerde, gecontroleerde studies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties op febuxostat, inclusief Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en anafylactische reactie/shock, traden op tijdens postmarketing ervaring. Stevens-Johnson syndroom 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 geïnfiltreerde maculopapulaire eruptie, gegeneraliseerde of exfoliatieve huiduitslag, maar ook huidlaesies, oedeem van het gezicht, koorts, hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en eosinofilie, en aantasting van één of meerdere organen (lever en nieren inclusief tubulo-interstitiële nefritis) (zie rubriek 4.4).

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

Tumorlyssyndroom

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, Fase 3 pivotale FLORENCE (FLO-01) studie waarin febuxostat werd vergeleken met allopurinol (346 patiënten die chemotherapie ondergingen voor hematologische maligniteiten en intermediair tot hoog risico op TLS hadden), hadden slechts 22 (6,4%) patiënten in totaal bijwerkingen, met name 11 (6,4%) patiënten in elke behandelingsgroep. De meeste bijwerkingen waren mild of matig.

Globaal wees de FLORENCE studie niet op specifieke veiligheidsproblemen naast de eerdere ervaring met febuxostat bij jicht, met uitzondering van de drie volgende bijwerkingen (vermeld hierboven in tabel 1).

Hartaandoeningen:

Soms: Linkerbundeltakblok, sinustachycardie

Bloedvataandoeningen:

Soms: bloeding

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling

4.9 Overdosering

Patiënten met een overdosis moeten een symptomatische en ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-jicht preparaat, 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 van hypoxanthine → xanthine → urinezuur. Beide stappen in de bovenstaande transformaties worden gekatalyseerd door xanthine-oxidase (XO). Febuxostat is een 2-arylthiazool derivaat dat zijn therapeutisch effect van verlaging van serumurinezuur bereikt door selectief remmen van XO. Febuxostat is een krachtige, niet-purine, selectieve remmer van XO (NP-SIXO) met een *in vitro* inhibitie Ki-waarde van minder dan één nanomolair. Febuxostat bleek zowel de geoxideerde als de gereduceerde vormen van XO krachtig te remmen. In therapeutische concentraties remt febuxostat niet de andere enzymen die betrokken zijn bij het purine- of pyrimidinemetabolisme, met name guanine-deaminase, hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase, orotaat-fosforibosyltransferase, orotidine-monofosfaat-decarboxylase of purine-nucleoside-fosforylase.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Jicht

De werkzaamheid van febuxostat werd aangetoond in drie Fase 3 pivotale studies (de twee pivotale APEX en FACT studies en de bijkomende CONFIRMS studie die hieronder worden beschreven) die werden uitgevoerd bij 4101 patiënten met hyperurikemie en jicht. In elke fase 3 pivotale studie toonde febuxostat een superieur vermogen om de serumurinezuurspiegels te verlagen en te handhaven in vergelijking met allopurinol. Het primair werkzaamheidseindpunt in de APEX en FACT studies was het percentage patiënten bij wie de laatste 3 maandelijkse serumurinezuurspiegels < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) waren. In de bijkomende fase 3 CONFIRMS studie, waarvan de resultaten beschikbaar werden nadat de vergunning voor het in de handel brengen van febuxostat het eerst werd verleend, was het primaire werkzaamheidspunt het percentage patiënten bij wie de serumurinezuurspiegel < 6,0 mg/dl was bij het laatste bezoek. In deze studies werden geen patiënten ingesloten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan (zie rubriek 4.2).

APEX Studie: De Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) was een Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, 28 weken durende studie. Duizendtweeënzeventig (1072) patiënten werden gerandomiseerd: placebo (n = 134), febuxostat 80 mg QD (n = 267), febuxostat 120 mg QD (n = 269), febuxostat 240 mg QD (n = 134) of allopurinol (300 mg QD [n = 258] bij patiënten met een baseline serumcreatinine ≤1,5 mg/dl of 100 mg QD [n = 10] bij patiënten met een baseline serumcreatinine >1,5 mg/dl en ≤2,0 mg/dl). Tweehonderdveertig mg

febuxostat (2-maal de aanbevolen hoogste dosering) werd gebruikt als dosis voor evaluatie van de veiligheid.

De APEX studie toonde statistisch significante superioriteit van de febuxostat 80 mg QD en febuxostat 120 mg QD behandelingsarmen versus de behandelingsarm met de conventioneel gebruikte dosissen van allopurinol 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) in het verlagen van het serumurinezuur (serum uric acid, sUA) tot beneden 6 mg/dl (357 µmol/l) (zie Tabel 2 en Figuur 1).

FACT Studie: De Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) was een Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, 52 weken durende studie. Zevenhonderdzesentig (760) patiënten werden gerandomiseerd: febuxostat 80 mg QD (n = 256), febuxostat 120 mg QD (n=251) of allopurinol 300 mg QD (n=253).

De FACT studie toonde de statistisch significante superioriteit van de febuxostat 80 mg QD en febuxostat 120 mg QD behandelingsarmen versus de behandelingsarm met de conventioneel gebruikte dosis van allopurinol 300 mg in het verlagen en handhaven van sUA tot beneden 6 mg/dl (357 µmol/l).

Tabel 2 vat de resultaten voor het primair werkzaamheidseindpunt samen:

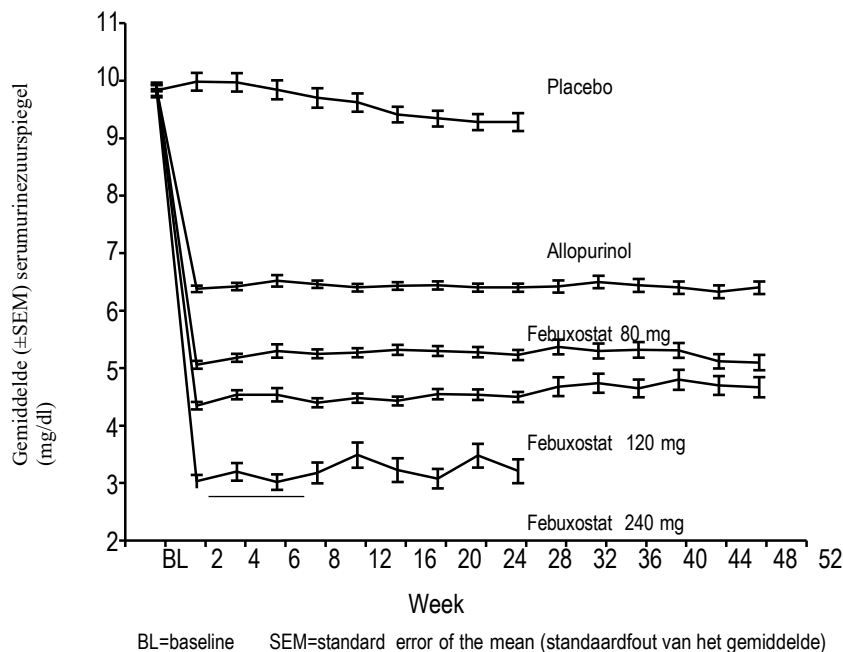
Tabel 2
Percentage patiënten met serumurinezuurspiegels <6,0 mg/ dl (357 µmol/ l)
Laatste drie maandelijks bezoeken

Studie	Febuxostat 80 mg QD	Febuxostat 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD 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 100 mg QD (n=10: patiënten met serumcreatinine >1,5 en ≤2,0 mg/dl) of 300 mg QD (n=509) kregen, werden gepoold voor de analyses.
* p < 0,001 vs allopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

Het vermogen van febuxostat om de serumurinezuurspiegels te verlagen, was onmiddellijk en persistent. Een verlaging van de serumurinezuurspiegel tot <6,0 mg/dl (357 µmol/l) werd waargenomen bij het bezoek in week 2 en bleef gehandhaafd gedurende de hele behandeling. De gemiddelde serumurinezuurspiegels in de loop van de tijd voor elke behandelingsgroep van de twee pivotale Fase 3 studies worden getoond in Figuur 1.

Figuur 1 Gemiddelde serumurinezuurspiegels in de gecombineerde pivotale Fase 3 studies



Nota: 509 patiënten kregen allopurinol 300 mg QD; 10 patiënten met serumcreatinine >1,5 en <2,0 mg/dl kregen een dosis van 100 mg QD (10 van de 268 patiënten in de APEX studie). 240 mg febuxostat werd gebruikt om de veiligheid van febuxostat bij tweemaal de aanbevolen hoogste dosering te evalueren.

CONFIRMS Studie: De CONFIRMS studie was een Fase 3, gerandomiseerde, gecontroleerde, 26 weken durende studie die de veiligheid en de werkzaamheid van febuxostat 40 mg en 80 mg vergeleek met deze van allopurinol 300 mg of 200 mg bij patiënten met jicht en hyperurikemie. Tweeduizend tweehonderdnegenenzestig (2269) patiënten werden gerandomiseerd naar: febuxostat 40 mg QD (n=757), febuxostat 80 mg QD (n=756), of allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Minstens 65% van de patiënten had een milde tot matige nierfunctiestoornis (met een creatinineklaring van 30-89 ml/min). Profylaxe tegen jichtaanvallen was verplicht over de 26 weken durende periode. Het percentage patiënten met serumuraatspiegels < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) bij het laatste bezoek was 45% voor febuxostat 40 mg, 67% voor febuxostat 80 mg en 42% voor allopurinol 300/200 mg, respectievelijk.

Primair eindpunt in de subgroep van patiënten met een nierfunctiestoornis

De APEX studie evalueerde de werkzaamheid bij 40 patiënten met een nierfunctiestoornis (d.w.z. baseline serumcreatinine >1,5 mg/dl en ≤2,0 mg/dl). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis die gerandomiseerd werden naar allopurinol, werd de dosering gelimiteerd tot 100 mg QD. Febuxostat bereikte het primair werkzaamheidseindpunt bij 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD) en 60% (240 mg QD) van de patiënten in vergelijking met 0% in de allopurinol 100 mg QD en placebo groepen.

Er waren geen klinisch significante verschillen in de procentuele verlaging van de serumurinezuurconcentratie bij gezonde proefpersonen ongeacht hun nierfunctie (58% in de groep met een normale nierfunctie en 55% in de groep met een ernstige nierfunctiestoornis).

Een analyse bij patiënten met jicht en een nierfunctiestoornis werd prospectief gedefinieerd in de CONFIRMS studie en toonde aan dat febuxostat significant werkzamer was in het verlagen van de

serumuraatspiegels tot < 6 mg/dl in vergelijking met allopurinol 300 mg/ 200 mg bij patiënten met jicht die een milde tot matige nierfunctiestoornis hadden (65% van de bestudeerde patiënten).

Primair eindpunt in de subgroep van patiënten met sUA ≥10 mg/dl

Ongeveer 40% van de patiënten (APEX en FACT gecombineerd) had een baseline sUA ≥10 mg/dl. In deze subgroep bereikte febuxostat het primair werkzaamheidseindpunt (sUA <6,0 mg/dl bij de laatste 3 bezoeken) bij 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD) en 66% (240 mg QD) van de patiënten in vergelijking met 9% in de allopurinol 300 mg/100 mg QD groep en 0% in de placebogroep.

In de CONFIRMS studie was het percentage patiënten die het primair werkzaamheidseindpunt (sUA <6,0 mg/dl bij het laatste bezoek) bereikten voor patiënten met een baseline serumuraatspiegel ≥10 mg/dl behandeld met febuxostat 40 mg QD, febuxostat 80 mg QD, en allopurinol 300 mg/200 mg QD, respectievelijk 27% (66/249), 49% (125/254) en 31% (72/230).

Klinische resultaten: percentage patiënten die een behandeling voor een jichtaanval nodig hadden

APEX studie: Tijdens de 8 weken durende profylaxeperiode had een groter percentage proefpersonen in de febuxostat 120 mg behandelingsgroep (36%) een behandeling nodig voor een jichtaanval vergeleken met febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) en placebo (20%). De aanvallen namen toe na de profylaxeperiode en verminderden geleidelijk in de loop van de tijd. Van week 8 tot week 28 kregen 46% en 55% van de proefpersonen een behandeling voor jichtaanvallen. Tijdens de laatste 4 weken van de studie (weken 24-28) werden jichtaanvallen waargenomen bij 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) en 20% (placebo) van de proefpersonen.

FACT studie: Tijdens de 8 weken durende profylaxeperiode had een groter percentage proefpersonen in de febuxostat 120 mg behandelingsgroep (36%) een behandeling nodig voor een jichtaanval vergeleken met de febuxostat 80 mg (22%) en allopurinol 300 mg (21%) behandelingsgroepen. Na de 8 weken durende profylaxeperiode nam de incidentie van aanvallen toe en ze verminderde geleidelijk in de loop van de tijd (64% en 70% van de proefpersonen kregen een behandeling voor jichtaanvallen van week 8-52). Tijdens de laatste 4 weken van de studie (weken 49-52) werden jichtaanvallen waargenomen bij 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) en 11% (allopurinol 300 mg) van de proefpersonen.

Het percentage proefpersonen die een behandeling voor een jichtaanval nodig hadden (APEX en FACT studie), was numeriek lager in de groepen die een gemiddelde post-baseline serumuraatspiegel < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl of < 4,0 mg/dl bereikten in vergelijking met de groep die een gemiddelde post-baseline serumuraatspiegel ≥6,0 mg/dl bereikte tijdens de laatste 32 weken van de behandelingsperiode (week 20-24 tot week 49-52 intervallen).

Tijdens de CONFIRMS studie waren de percentages patiënten die een behandeling voor jichtaanvallen nodig hadden (dag 1 tot en met maand 6), 31% en 25% voor de febuxostat 80 mg en allopurinol groepen, respectievelijk. Er werd geen verschil waargenomen in het percentage patiënten die een behandeling voor jichtaanvallen nodig hadden tussen de febuxostat 80 mg en 40 mg groepen.

Langetermijn, open-label extensiestudies

EXCEL Studie (C02-021): De Excel studie was een 3 jaar durende, Fase 3, open-label, multicentrische, gerandomiseerde, allopurinol-gecontroleerde, veiligheidsextensiestudie voor patiënten die de pivotale Fase 3 studies (APEX of FACT) hadden voltooid. In totaal werden 1086 patiënten ingesloten: febuxostat 80 mg QD (n=649), febuxostat 120 mg QD (n=292) en allopurinol 300/100 mg QD (n=145). Ongeveer 69% van de patiënten had geen verandering van de behandeling nodig om een finale stabiele behandeling te behalen. Patiënten met 3 opeenvolgende sUA spiegels >6,0 mg/dl, werden uit de studie gehaald.

De serumuraatspiegels bleven gehandhaafd in de loop van de tijd (d.w.z. 91% en 93% van de patiënten die initieel werden behandeld met febuxostat 80 mg en 120 mg, respectievelijk, hadden sUA <6 mg/dl op maand 36).

De gegevens over 3 jaar toonden een daling van de incidentie van jichtaanvallen waarbij minder dan 4% van de patiënten een behandeling nodig had voor een jichtaanval (d.w.z. dat meer dan 96% geen behandeling nodig had voor een jichtaanval) op maand 16-24 en op maand 30-36.

Bij 46% en 38% van de patiënten onder een finale stabiele behandeling met febuxostat 80 of 120 mg QD, respectievelijk, verdween de primaire palpabele jichtknobbel volledig tussen aanvang van de studie en het laatste bezoek.

De FOCUS Studie (TMX-01-005) was een 5 jaar durende, Fase 2, open-label, multicentrische, veiligheidsextensiestudie voor patiënten die de 4 weken durende, dubbelblinde dosering met febuxostat in studie TMX-00-004 hadden voltooid. 116 patiënten werden ingesloten en kregen initieel febuxostat 80 mg QD. Bij 62% van de patiënten moest de dosering niet worden aangepast om sUA <6 mg/dl te handhaven en bij 38% van de patiënten moest de dosering worden aangepast om een finale stabiele dosering te bereiken.

Het percentage patiënten met serumuraatspiegels <6,0 mg/dl (357 µmol/l) bij het laatste bezoek was groter dan 80% (81-100%) bij elke dosis febuxostat.

Tijdens de fase 3 klinische studies werden lichte afwijkingen in de leverfunctietesten waargenomen bij de patiënten die met febuxostat werden behandeld (5,0%). Deze percentages waren vergelijkbaar met de percentages gemeld bij gebruik van allopurinol (4,2%) (zie rubriek 4.4). In de langetermijn open-label extensiestudies werden verhoogde TSH-waarden (>5,5 µIE/ml) waargenomen bij de patiënten die langdurig werden behandeld met febuxostat (5,5%) en bij de patiënten die werden behandeld met allopurinol (5,8%) (zie rubriek 4.4).

Studies na het in de handel brengen op lange termijn

De CARES-studie was een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteitsonderzoek waarbij cardiovasculaire uitkomsten vergeleken werden bij het gebruik van febuxostat vs. allopurinol bij patiënten met jicht en antecedenten van een majeure cardiovasculaire aandoening, waaronder myocardinfarct, hospitalisatie voor instabiele angina pectoris, coronaire of cerebrale revascularisatieprocedure, hersenberoerte, een transient ischemic attack (TIA) met hospitalisatie, een perifere vasculaire aandoening, of diabetes mellitus met aanwezigheid van microvasculaire of macrovasculaire aandoening. Om een urinezuurwaarde in het serum te bereiken van minder dan 6 mg/dl werd de dosis van febuxostat getitreerd van 40 mg tot 80 mg (ongeacht de nierfunctie) en werd de dosis van allopurinol getitreerd in stappen van 100 mg, van 300 tot 600 mg bij patiënten met een normale nierfunctie en een lichte nierfunctiestoornis en van 200 tot 400 mg bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis.

Het primair eindpunt in CARES was de tijd tot het eerste voorval van MACE, een samenstelling van niet-fatale MI, niet-fatale beroerte, cardiovasculaire dood en instabiele angina pectoris met een coronaire spoedrevascularisatie.

De eindpunten (primair en secundair) werden geanalyseerd volgens de intention-to-treat (ITT) populatie, waarbij rekening gehouden werd met alle patiënten die gerandomiseerd waren en die minstens één dosis dubbelblinde studiemedicatie gekregen hadden.

In totaal heeft 56,6% van de patiënten de proefbehandeling prematuur onderbroken en heeft 45% van de patiënten niet alle studiebezoeken volbracht.

In totaal werden 6.190 patiënten opgevolgd gedurende een mediaan van 32 maanden en was de mediane duur van blootstelling 728 dagen voor de patiënten in de febuxostatgroep (n = 3.098) en 719 dagen voor de patiënten in de allopurinolgroep (n = 3.092).

Het primaire MACE-eindpunt is in gelijke mate opgetreden bij de febuxostat- en de allopurinolbehandelingsgroep (10,8 % vs. 10,4% van de patiënten, respectievelijk; Hazard ratio [HR] 1,03; tweezijdig herhaald 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,87 – 1,23).

In de analyse van de afzonderlijke componenten van MACE was het percentage cardiovasculaire doden hoger met febuxostat dan met allopurinol (4,3 % vs. 3,2% van de patiënten; HR 1,34%; 95%-BI 1,03-1,73). De percentages van de andere MACE-voorvallen waren gelijkaardig met febuxostat en allopurinol, d.w.z. niet-fatale MI (3,6% vs. 3,8% van de patiënten; HR 0,93; 95%-BI 0,72-1,21), nietfatale hersenberoerte (2,3% vs. 2,3% van de patiënten; HR 1,01; 95%-BI 0,73-1,41) en spoedrevascularisatie ten gevolge van een instabiele angina pectoris (1,6% vs. 1,8% van de patiënten; HR 0,86; 95%-BI 0,59-1,26). Het sterftecijfer door alle oorzaken was ook hoger met febuxostat dan met allopurinol (7,8 % vs. 6,4 % van de patiënten; HR 1,22; 95%-BI 1,01-1,47), vooral verkregen door het hoge aantal cardiovasculaire doden in die groep (zie rubriek 4.4).

De cijfers van de toegewezen hospitalisatie voor hartfalen, hospitaalopnames voor aritmieën die niet geassocieerd worden met ischemie, veneuze trombo-emboliën en hospitalisatie voor TIA's waren vergelijkbaar voor febuxostat en allopurinol.

Tumorlysisyndroom

De werkzaamheid en veiligheid van febuxostat in de preventie en behandeling van het tumorlysisyndroom werd geëvalueerd in de FLORENCE (FLO-01) studie. Febuxostat toonde een superieure en snellere uraatverlagende activiteit in vergelijking met allopurinol.

FLORENCE was een gerandomiseerde (1:1), dubbelblinde, Fase III, pivotale studie waarin febuxostat 120 mg eenmaal daags werd vergeleken met allopurinol 200 tot 600 mg per dag (gemiddelde dagelijkse dosis allopurinol [\pm standaarddeviatie]: 349,7 \pm 112,90 mg) in termen van controle van de serumurinezuurspiegel. Geschikte patiënten moesten kandidaten zijn voor behandeling met allopurinol of mochten niet in aanmerking komen voor behandeling met rasburicase. Primaire eindpunten waren de oppervlakte onder de curve voor serumurinezuur (AUC sUA₁₋₈) en verandering van de serumcreatinine (sC)-spiegel van baseline tot dag 8.

In totaal werden 346 patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie ondergingen en die een intermediair tot hoog risico op tumorlysisyndroom hadden, ingesloten. De gemiddelde AUC sUA₁₋₈ (mg x h/dl) was significant lager met febuxostat (514,0 \pm 225,71 vs 708,0 \pm 234,42; verschil tussen gemiddelden van kleinste kwadraten: -196,794 [95% betrouwbaarheidsinterval: -238,600 ; -154,988]; p <0,0001). Bovendien was de gemiddelde serumurinezuurspiegel significant lager met febuxostat vanaf de eerste 24 uur van de behandeling en op elk volgend tijdstip. Er was geen significant verschil in gemiddelde verandering van serumcreatinine (%) tussen febuxostat en allopurinol (-0,83 \pm 26,98 vs -4,92 \pm 16,70 respectievelijk; verschil tussen gemiddelden van kleinste kwadraten: 4,0970 [95% betrouwbaarheidsinterval: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Wat betreft de secundaire eindpunten, werd geen significant verschil waargenomen in termen van incidentie van laboratorium TLS (8,1% en 9,2% in febuxostat en allopurinol arm, respectievelijk; relatief risico: 0,875 [95% betrouwbaarheidsinterval: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) of klinisch TLS (1,7% en 1,2% in febuxostat en allopurinol arm, respectievelijk; relatief risico: 0,994 [95% betrouwbaarheidsinterval: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000). De incidentie van alle therapie-gerelateerde tekenen en symptomen en bijwerkingen was 67,6% vs 64,7% en 6,4% vs 6,4% met febuxostat en allopurinol respectievelijk. In de FLORENCE studie toonde febuxostat een superieure controle van de serumurinezuurspiegels in vergelijking met allopurinol bij patiënten waarbij gepland was dat ze dit laatste geneesmiddel zouden krijgen. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over febuxostat in vergelijking met rasburicase.

De werkzaamheid en veiligheid van febuxostat zijn niet vastgesteld bij patiënten met acuut ernstig TLS, bijv. bij patiënten die faalden onder andere uraatverlagende behandelingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen stegen de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) en de oppervlakte-onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) van febuxostat op dosis-proportionele wijze na enkelvoudige en meervoudige dosissen van 10 mg tot 120 mg. Voor dosissen tussen 120 mg en 300 mg werd een grotere dan dosis-proportionele stijging van de AUC waargenomen voor febuxostat. Er is geen noemenswaardige accumulatie wanneer dosissen van 10 mg tot 240 mg om de 24 uur worden toegediend. Febuxostat heeft een apparente gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 5 tot 8 uur.

Farmacokinetische/farmacodynamische populatie-analyses werden uitgevoerd bij 211 patiënten met hyperurikemie en jicht, die behandeld werden met 40-240 mg febuxostat QD. Over het algemeen zijn de farmacokinetische parameters van febuxostat die geschat werden via deze analyses, consistent met deze verkregen bij gezonde proefpersonen, wat erop wijst dat gezonde proefpersonen representatief zijn voor farmacokinetische/farmacodynamische evaluatie van de patiëntenpopulatie met jicht.

Absorptie

Febuxostat wordt snel (t_{max} van 1,0-1,5 uur) en goed geabsorbeerd (minstens 84%). Na toediening van enkelvoudige of meervoudige orale dosissen van 80 en 120 mg eenmaal daags is de C_{max} ongeveer 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ en 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$, respectievelijk. De absolute biologische beschikbaarheid van de febuxostat tabletformulering is niet onderzocht.

Na toediening van meerdere orale dosissen van 80 mg eenmaal daags of een enkelvoudige dosis van 120 mg bij een vetrijke maaltijd werd een daling van respectievelijk 49% en 38% in C_{max} en een daling van 18% en 16% in AUC waargenomen. Er werd echter geen klinisch significante verandering in de procentuele verlaging van de serumurinezuurspiegel waargenomen waar dit werd getest (80 mg meervoudige dosis). Daarom mag febuxostat onafhankelijk van voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het apparente steady-state distributievolume van febuxostat (V_{ss}/F) varieert van 29 tot 75 liter na orale dosissen van 10-300 mg. De plasma-eiwitbinding van febuxostat is ongeveer 99,2% (voornamelijk aan albumine), en is constant over het concentratiebereik dat werd bereikt met dosissen 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-enzymstelsel (UDPGT) en door oxidatie via het cytochroom P450 (CYP) systeem. Er zijn vier farmacologisch actieve hydroxylmetabolieten geïdentificeerd, waarvan er drie voorkomen in het plasma bij de mens. *In vitro* onderzoek met behulp van humane levermicrosomen toonde aan dat deze oxidatieve metabolieten primair 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 een orale dosis van 80 mg ^{14}C -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%). Naast de urinaire uitscheiding werd ongeveer 45% van de dosis teruggevonden in de feces als ongewijzigd febuxostat (12%), de acylglucuronide van de werkzame stof (1%), zijn bekende oxidatieve metabolieten en hun conjugaten (25%), en andere onbekende metabolieten (7%).

Nierfunctiestoornis

Na toediening van meerdere dosissen van 80 mg febuxostat aan patiënten met een milde, matige of ernstige nierfunctiestoornis was de C_{max} van febuxostat niet veranderd, ten opzichte van die van proefpersonen met een normale nierfunctie. De gemiddelde totale AUC van febuxostat steeg met ongeveer 1,8-maal van 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$ in de groep met een normale nierfunctie tot 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$ in de groep met een ernstige nierfunctiestoornis. De C_{max} en AUC van de actieve metabolieten stegen met respectievelijk 2- en 4-maal. Er is echter geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van meerdere dosissen van 80 mg febuxostat aan patiënten met milde (Child-Pugh Klasse A) of matige (Child-Pugh Klasse B) leverfunctiestoornis waren de C_{max} en AUC van febuxostat en zijn metabolieten niet significant veranderd, in vergelijking met die van proefpersonen met een normale leverfunctie. Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Klasse C).

Leeftijd

Na toediening van meerdere orale dosissen van febuxostat aan ouderen werden er geen significante veranderingen in de AUC van febuxostat of zijn metabolieten waargenomen in vergelijking met die bij jongere gezonde proefpersonen.

Geslacht

Na toediening van meerdere orale dosissen van febuxostat waren de C_{max} en AUC respectievelijk 24% en 12% hoger bij vrouwen dan bij mannen. Na correctie voor het gewicht waren de C_{max} en AUC bij mannen en vrouwen echter overeenkomstig. Op basis van geslacht is er geen dosisaanpassing nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden over het algemeen 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, een statistisch significante toename van urineblaastumoren (overgangsepitheelpapilloom en -carcinoom) in combinatie met xanthinestenen gevonden, bij ongeveer 11-maal de blootstelling bij de mens. Er was geen significante toename van een ander tumortype bij mannetjes- of vrouwtjesmuizen of -ratten. Deze bevindingen worden beschouwd als een gevolg van species-specifiek purinemetabolisme en urinesamenstelling en zijn niet relevant voor klinische doeleinden.

Een standaardbatterij van genotoxiciteitstesten toonde geen biologisch relevante genotoxische effecten van febuxostat.

Febuxostat in orale dosissen tot maximaal 48 mg/kg/dag bleek geen effect te hebben op de fertiliteit en de reproductieve werking van mannetjes- en vrouwtjesratten.

Er waren geen aanwijzingen voor fertiliteitsstoornissen, teratogene effecten of schade aan de foetus als gevolg van het gebruik van febuxostat. Bij hoge dosissen werd bij ongeveer 4,3-maal de menselijke blootstelling maternale toxiciteit gezien, die gepaard ging met een daling van de zoogindex en een achtergebleven ontwikkeling van het nageslacht bij ratten. Teratologische studies, uitgevoerd bij drachtige ratten bij ongeveer 4,3-maal de blootstelling bij de mens en bij drachtige konijnen bij ongeveer 13-maal de blootstelling bij de mens, toonden geen teratogene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC//Al blisterverpakkingen

PVC/PCTFE/PVC//Al blisterverpakkingen

HDPE flessen met LDPE sluiting en droogmiddel (HDPE cilinder met silicagel).

10, 10x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 98, 98x1 en 120, 120x1
filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16,
B-2610 Wilrijk

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

80 mg blisterverpakking: BE521875
80 mg fles: BE521884
120 mg blisterverpakking: BE521893
120 mg fles: BE521902

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/01/2018
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 05/05/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 12/2021.
Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 05/2022.