

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Febuxostat EG 120 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten van 18 mm x 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Febuxostat EG is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een voorgeschiedenis of aanwezigheid van jichtknobbels en/of jichtartritis).

Febuxostat EG is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten die chemotherapie ondergaan voor hematologische maligne aandoeningen met een middelmatig tot hoog risico op tumorlysisyndroom (TLS).

Febuxostat EG is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Jicht

De aanbevolen orale dosering van Febuxostat EG 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 Febuxostat EG 120 mg worden overwogen.

Febuxostat EG werkt snel genoeg om na 2 weken opnieuw testen van de urinezuurwaarde in het serum mogelijk te maken. 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 verdient aanbeveling gedurende minimaal 6 maanden een profylactische behandeling tegen jichtaanvallen te geven (zie rubriek 4.4).

Tumorlysisyndroom

De aanbevolen orale dosering van Febuxostat EG is 120 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. Febuxostat EG dient twee dagen voor het begin van een cytotoxische therapie opgestart te worden en gedurende minimum 7 dagen voortgezet te worden; de behandeling kan echter tot maximum 9 dagen verlengd worden naargelang de duur van de chemotherapie volgens de klinische beoordeling.

Bejaarden

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

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

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

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

Tumorlyssyndroom: In het pivotale fase III-onderzoek (FLORENCE) werden enkel proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Er was geen aanpassing van de dosering nodig bij deelnemende patiënten op basis van de leverfunctie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 van chronische hyperurikemie

Bij patiënten met reeds bestaande ernstige cardiovasculaire aandoeningen (bv. myocardinfarct, beroerte of instabiele angina pectoris) werd tijdens de ontwikkeling van het product en in één postregistratiestudie (CARES) een hoger aantal fatale cardiovasculaire voorvallen waargenomen met febuxostat in vergelijking met allopurinol.

In een latere postregistratiestudie (FAST) was febuxostat echter niet inferieur aan allopurinol wat betreft de incidentie van zowel fatale als niet-fatale cardiovasculaire voorvallen. De behandeling van deze patiëntengroep moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd en zij moeten regelmatig worden opgevolgd.

Zie rubriek 4.8 en rubriek 5.1 voor meer informatie over de cardiovasculaire veiligheid van febuxostat.

Preventie en behandeling van hyperurikemie bij patiënten met een risico op TLS

Patiënten die chemotherapie ondergaan voor hematologische maligne aandoeningen met een middelmatig tot hoog risico op tumorlyssyndroom en die behandeld worden met febuxostat dienen gemonitord te worden wat hun hart betreft naargelang klinisch aangewezen.

Allergie/overgevoeligheid voor het geneesmiddel

Postmarketing werden zeldzame 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, 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 patiënt allergische/overgevoeligheidsreacties inclusief stevens-johnsonsyndroom en acute anafylactische reactie/shock heeft ontwikkeld, mag de behandeling met febuxostat bij deze patiënt 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 initiatie van de behandeling optreden als gevolg van de verandering van de urinezuurwaarde in serum, die 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 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 patiënt geschikte wijze. Een voortdurende 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. Dit werd niet waargenomen in de pivotale klinische studie met febuxostat in het tumorlysisyndroom. 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 remming van xanthine-oxidase door febuxostat verhoogde plasmaconcentraties van mercaptopurine/azathioprine kan veroorzaken die kunnen leiden tot ernstige toxiciteit.

Wanneer de combinatie niet kan worden vermeden, wordt een verlaging van de dosis mercaptopurine/azathioprine tot 20% of minder van de tevoren voorgeschreven dosis aanbevolen 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

Tijdens 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 aan de hand van het klinisch oordeel (zie rubriek 5.1).

Schildklierandoeningen

In de lange termijn open-label extensieonderzoeken werden verhoogde TSH-waarden ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) 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

Febuxostat EG bevat 1,8 mg natrium (minder dan 1 mmol natrium (23 mg)) per 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 XO-remming wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen. XO-remming door febuxostat kan gestegen plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen veroorzaken die aanleiding geven tot myelotoxiciteit. In geval van gelijktijdige toediening met febuxostat, dient de dosis mercaptopurine/azathioprine verlaagd te worden tot 20% of minder van de tevoren voorgeschreven dosis (zie rubriek 4.4 en 5.3).

De geschiktheid van de voorgestelde dosisaanpassing, die gebaseerd was op een modellerings- en simulatieanalyse op basis van preklinische gegevens bij ratten, werd bevestigd door de resultaten van een klinisch onderzoek naar de interactie tussen geneesmiddelen bij gezonde vrijwilligers, die azathioprine 100 mg alleen en een verlaagde dosis azathioprine (25 mg) in combinatie met febuxostat (40 of 120 mg) kregen.

Geneesmiddeleninteractiestudies met febuxostat en andere cytotoxische chemotherapie werden niet verricht. In de pivotale studie met betrekking tot het tumorlyssyndroom werd dagelijks 120 mg febuxostat toegediend aan patiënten die verschillende chemotherapieregimes ondergingen, waaronder een behandeling met monoklonale antilichamen. Interacties tussen geneesmiddelen en tussen geneesmiddelen en ziekten werden niet onderzocht tijdens deze studie. Daarom kunnen mogelijke reacties met eender welk gelijktijdig toegediend cytotoxisch geneesmiddel niet worden uitgesloten.

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 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 UGT-enzymen kunnen mogelijk leiden tot een stijging van het metabolisme en een afname van de werkzaamheid van febuxostat. Daarom is het aanbevolen het urinezuur in het serum gedurende 1-2 weken na aanvang van de behandeling met een krachtige inductor van de glucuronidering te monitoren. 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 onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde eenmaal daags 120 mg febuxostat 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 een dosisaanpassing nodig is bij gelijktijdige toediening van febuxostat met andere CYP2D6-substraten.

Antacida

Van gelijktijdige inname van een antacidum dat magnesiumhydroxide en aluminiumhydroxide bevat, werd aangetoond dat het 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 worden ingenomen zonder rekening te houden met het gebruik van antacida.

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 wat de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling betreft (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 deze 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 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 EG. 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), postregistratie-veiligheidsstudies (FAST-studie: 3001 proefpersonen die werden behandeld met ten minste een dosis van 80 mg tot 120 mg) en postmarketingervaring bij jichtpatiënten zijn jichtaanvallen, leverfunctiestoornissen, diarree, misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, dyspneu, rash, pruritus, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, oedemen en vermoeidheid. Deze bijwerkingen waren meestal licht tot matig ernstig. Zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties op febuxostat, waarvan sommige geassocieerd werden met systemische symptomen, en zeldzame voorvallen van plotselinge hartdood, kwamen voor in de postmarketingervaring.

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. De frequenties zijn gebaseerd op studies en postmarketingervaring bij jichtpatiënten.

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen in gecombineerde fase 3-, langetermijnnextensiestudies, postregistratie veiligheidsstudies en postmarketingervaring bij jichtpatiënten

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden Pancytopenie, trombocytopenie, agranulocytose*, anemie [#]
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden Anafylactische reactie*, overgevoeligheid voor het geneesmiddel*
Endocriene aandoeningen	Soms Verhoging van het thyroïdstimulerende hormoon in het bloed, hypothyreoïdie [#]
Oogaandoeningen	Soms Wazig zien Zelden Occlusie van netvliesslagader [#]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak*** Jichtaanvallen Soms Diabetes mellitus, hyperlipidemie, verminderde eetlust, gewichtstoename Zelden Gewichtsafname, toegenomen eetlust, anorexia
Psychische stoornissen	Soms Verminderd libido, slaperigheid Zelden Nervositeit, depressieve gemoedstoestand [#] , slaapstoornis [#]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Hoofdpijn, duizeligheid

	<p><u>Soms</u> Paresthesie, hemiparese, slaperigheid, lethargie[#], veranderde smaakgebaarwordingen, hypo-esthesie, hyposmie</p> <p><u>Zelden</u> Ageusie[#], brandend gevoel[#]</p>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<p><u>Soms</u> Tinnitus</p> <p><u>Zelden</u> Vertigo[#]</p>
Hartaandoeningen	<p><u>Soms</u> Atriumfibrilleren, palpities, afwijkend eeg, linkerbundeltakblok (zie rubriek Tumorlyssyndroom), sinustachycardie (zie rubriek Tumorlyssyndroom), aritmie[#]</p> <p><u>Zelden</u> Plotselinge hartdood*</p>
Bloedvataandoeningen	<p><u>Soms</u> Hypertensie, blozen, warmteopwellingen, hemorragie (zie rubriek Tumorlyssyndroom)</p> <p><u>Zelden</u> Circulatoire collaps[#]</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Dyspneu</p> <p><u>Soms</u> Bronchitis, infecties van de bovenste luchtwegen, infecties van de lagere luchtwegen[#], hoesten, rhinorroe[#]</p> <p><u>Zelden</u> Pneumonie[#]</p>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Diarree**, misselijkheid</p> <p><u>Soms</u>: Buikpijn, pijn in de bovenbuik[#], abdominale distensie, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, droge mond, dyspepsie, constipatie, frequente stoelgang, flatulentie, maagdarmlachten, mondzweren, lipzwellings[#], pancreatitis</p> <p><u>Zelden</u> Gastrointestinale perforatie[#], stomatitis[#]</p>
Lever- en galaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Leverfunctieafwijkingen**</p> <p><u>Soms</u> Cholelithiase</p> <p><u>Zelden</u> Hepatitis, geelzucht*, leverschade*, cholecystitis[#]</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Huiduitslag (waaronder verscheidene types van huiduitslag die minder frequent voorkomen, zie onder), pruritus</p> <p><u>Soms</u> Dermatitis, urticaria, huidverkleuring, huidlaesie, petechieën, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, hyperhidrose, alopecia, eczeem[#], erytheem, nachtelijk zweten[#], psoriasis[#], jeukende huiduitslag[#]</p> <p><u>Zelden</u> Toxische epidermale necrolyse*, stevens-johnsonsyndroom*, angio-oedeem*, geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen*, veralgemeende huiduitslag (ernstig)*, exfoliatieve huiduitslag, folliculaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, pustulaire huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, morbiliforme huiduitslag</p>

<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	<p><u>Vaak</u> Artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten[#]</p> <p><u>Soms</u> Artritis, skeletspierstelselpijn, spierzwakte, spierspasmen, spierspanning, bursitis, gezwollen gewrichten[#], rugpijn[#], skeletspierstramheid[#], stramme gewrichten</p> <p><u>Zelden</u> Rabdomyolyse*, 'rotator cuff'-syndroom[#], reumatische polymyalgie[#]</p>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	<p><u>Soms</u> Nierfalen, nefrolithiase, hematurie, pollakisurie, proteïnurie, mictiedrang, urineweginfectie[#]</p> <p><u>Zelden</u> Tubulo-interstitiële nefritis*</p>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	<p><u>Soms</u> Erectiele disfunctie</p>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<p><u>Vaak</u> Oedeem, vermoeidheid</p> <p><u>Soms</u> Pijn op de borst, ongemak op de borst, pijn[#], malaise[#]</p> <p><u>Zelden</u> Dorst, warm gevoel[#]</p>
<i>Onderzoeken</i>	<p><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, verhoogde INR[#]</p> <p><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*</p>
<i>Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	<p><u>Soms</u> Kneuzing[#]</p>

* Bijwerkingen komende uit postmarketingervaring

** Behandelingsgerelateerde 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.

Bijwerkingen komende uit postregistratie veiligheidsstudies

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties op febusostat, inclusief stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en anafylactische reactie/shock, traden op in de postmarketingervaring. Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse worden gekenmerkt door progressieve huiduitslag geassocieerd met blaren of slijmvliesletsels en oogirritatie. Overgevoeligheidsreacties op febusostat kunnen geassocieerd zijn met de volgende symptomen: huidreacties gekenmerkt door een geïnfiltrateerde 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 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).

Tumorlyssyndroom

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, Fase 3 pivotale FLORENCE (FLO-01) -studie waarin febuxostat vergeleken werd met allopurinol (346 patiënten die chemotherapie ondergingen voor hematologische maligne aandoeningen en een middelmatig tot hoog risico op TLS hadden), kregen slechts in totaal 22 (6,4 %) patiënten bijwerkingen, hetzij 11 (6,4 %) patiënten in elke behandelingsgroep. De meeste bijwerkingen waren ofwel licht ofwel matig. Over het algemeen kwam in het FLORENCE-onderzoek geen bijzondere veiligheidskwestie aan het licht naast de vorige ervaring met febuxostat bij jicht, met uitzondering van de volgende drie bijwerkingen (vermeld hierboven in tabel 1).

Hartaandoeningen

Soms: Linkerbundeltakblok, sinustachycardie

Bloedvataandoeningen

Soms: Hemorragie

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 Ki-waarde van minder dan één 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, te weten guanine-deaminase, hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase, orotaatfosforibosyltransferase, orotidinemonofosfaat-decarboxylase of purinenucleosidefosforylase.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Jicht

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 hyperurikemie 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 doses 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. Zevenhonderd zestig (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 80 mg	Febuxostat eenmaal daags 120 mg	Allopurinol eenmaal daags 300/100 mg ¹
APEX (28 weken)	48 %* (n = 262)	65 %*# (n = 269)	22 % (n = 268)

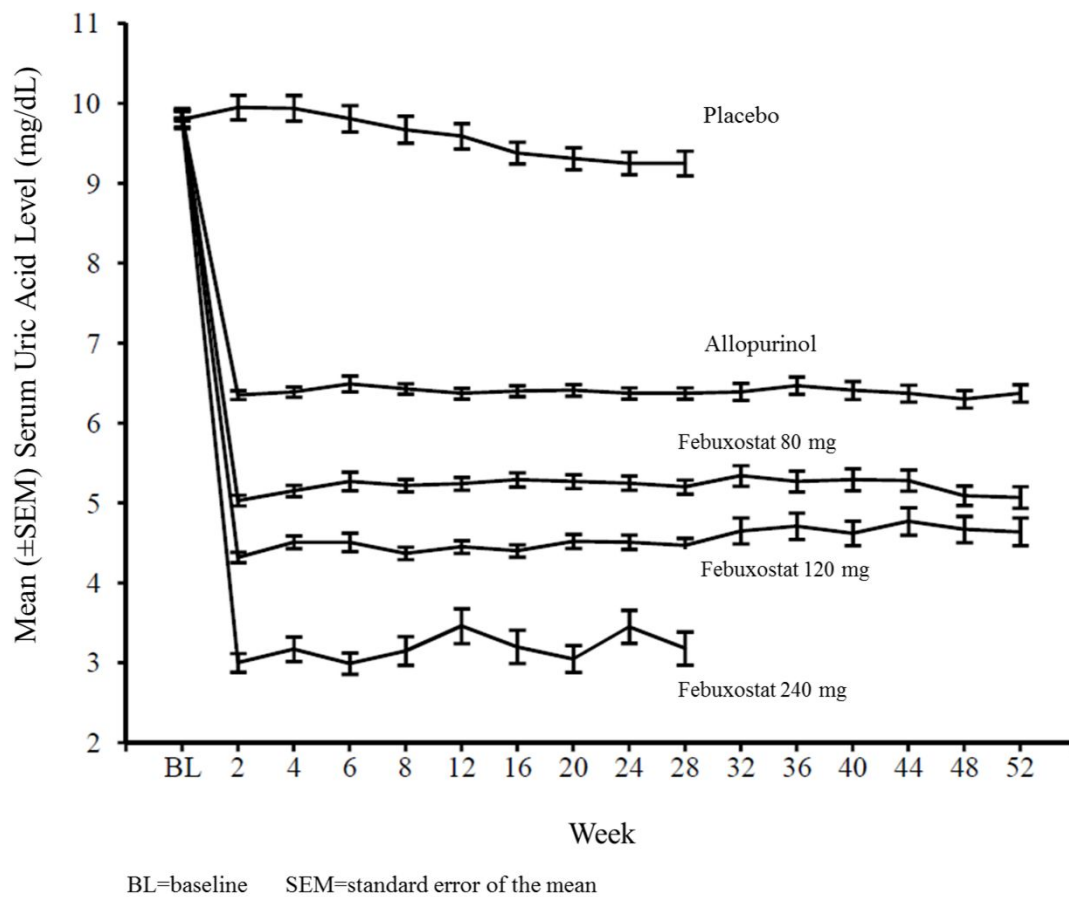
FACT (52 weken)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Gecombineerde resultaten	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

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 op elk tijdstip gemiddelde urinezuurwaarden in het serum per behandelingsgroep uit de twee pivotale Fase 3-onderzoeken worden getoond in Afbeelding 1.

Afbeelding 1 gemiddelde urinezuurwaarden in serum in 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 hyperurikemie. Tweeduizend tweehonderdneenenzeventig (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 serumuraatwaarden < 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 groepen met eenmaal daags allopurinol 100 mg en 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 ≥ 10 mg/dl

Ongeveer 40 % van de patiënten (waarbij APEX en FACT waren gecombineerd) had een uitgangswaarde voor het sUA van ≥ 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 werkzaamheid (sUA < 6,0 mg/dl bij het laatste bezoek) bereikte voor patiënten met een uitgangswaarde voor uraat in het serum ≥ 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 vergeleken 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 ≥ 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, allopurinolgecontroleerd veiligheidsextensieonderzoek 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 had geen verandering van behandeling nodig om een uiteindelijk stabiele behandeling te bereiken. Patiënten met 3 opeenvolgende sUA-waarden > 6,0 mg/dl werden uit het onderzoek teruggetrokken.

De serumuraatwaarden 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 bleek een daling in de incidentie van jichtaanvallen 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 baseline en het laatste bezoek.

Het FOCUS-onderzoek (TMX-01-005) was een Fase 2, open-label, multicentrisch, veiligheidsextensieonderzoek van 5 jaar voor patiënten die de 4 weken met febuxostat van dubbelblindedosering in 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 μ mol/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 langetermijnextensieonderzoeken werden verhoogde TSH-waarden (> 5,5 μ IE/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).

Lange-termijnstudies na het in de handel brengen

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.

De FAST-studie was een prospectieve, gerandomiseerde, open-label, geblindeerde-eindpuntstudie waarbij het CV-veiligheidsprofiel van febuxostat versus allopurinol werden vergeleken bij patiënten met chronische hyperurikemie (in omstandigheden waarbij uraatafzetting al was opgetreden) en CV-risicofactoren (d.w.z. patiënten van 60 jaar of ouder en met ten minste één andere CV-risicofactor).

Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen vóór de randomisatie een behandeling met allopurinol, en indien nodig werd de dosis aangepast, volgens klinisch oordeel, aanbevelingen van EULAR en de goedgekeurde dosering. Aan het eind van de inloophase van allopurinol werden patiënten met een sUA-spiegel van <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) of die de maximaal getolereerde dosis of de maximaal goedgekeurde dosis allopurinol kregen, gerandomiseerd in een 1:1-ratio om ofwel febuxostat ofwel allopurinol te krijgen. Het primaire eindpunt van de FAST-studie was de tijd tot het eerste optreden van een voorval dat deel uitmaakte van het samengestelde eindpunt van de Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), waaronder: i) ziekenhuisopname voor niet-fataal MI/biomarker-positief acuut coronair syndroom (ACS); ii) niet-fatale beroerte; iii) overlijden als gevolg van een CV-event. De primaire analyse was gebaseerd op de on-treatment (OT) methode.

In totaal werden 6.128 patiënten gerandomiseerd, 3063 naar febuxostat en 3065 naar allopurinol.

In de primaire OT-analyse was febuxostat niet-inferieur aan allopurinol wat betreft de incidentie van het primaire eindpunt, dat optrad bij 172 patiënten (1,72/100 patiëntjaren) met febuxostat vergeleken met 241 patiënten (2,05/100 patiëntjaren) met allopurinol, met een aangepaste HR 0,85 (95% BI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. De OT-analyse voor het primaire eindpunt in de subgroep van patiënten met een voorgeschiedenis van MI, beroerte of ACS liet geen significant verschil tussen de behandelingsgroepen zien: er waren 65 (9,5%) patiënten met voorvallen in de febuxostat-groep en 83 (11,8%) patiënten met voorvallen in de allopurinol-groep; aangepaste HR 1,02 (95% BI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Behandeling met febuxostat was niet geassocieerd met een toename van CV mortaliteit of mortaliteit door alle oorzaken, in het algemeen of in de subgroep van patiënten met een geschiedenis bij baseline van MI, beroerte of ACS. In totaal waren er minder sterfgevallen in de febuxostat-groep (62 CV sterfgevallen en 108 sterfgevallen door alle oorzaken), dan in de allopurinol-groep (82 CV sterfgevallen en 174 sterfgevallen door alle oorzaken).

Er was een grotere daling van de urinezuurspiegels bij de behandeling met febuxostat in vergelijking met de behandeling met allopurinol.

Tumorlysisyndroom

De werkzaamheid en veiligheid van febuxostat in de preventie en behandeling van het tumorlysisyndroom werd geëvalueerd in het FLORENCE (FLO01)-onderzoek. Febuxostat vertoonde een superieure en snellere uraatverminderende activiteit dan allopurinol.

FLORENCE was een gerandomiseerde (1:1), dubbelblinde, fase III pivotale studie waarin eenmaal daags febuxostat 120 mg werd vergeleken met dagelijks 200 tot 600 mg allopurinol (gemiddelde dagelijkse dosis allopurinol [\pm standaardafwijking]: $349,7 \pm 112,90$ mg) wat de controle van de urinezuurwaarde in het serum betreft. Geschikte patiënten moesten kandidaat zijn voor een behandeling met allopurinol of mochten niet in aanmerking komen voor een behandeling met rasburicase. Primaire eindpunten waren de oppervlakte onder de curve (AUC sUA₁₋₈) voor urinezuur in het serum en de wijziging in het serumcreatinine (sC), van baseline tot Dag 8.

In totaal namen 346 patiënten met hematologische maligne aandoeningen die chemotherapie ondergingen en met een middelmatig/hog risico op tumorlysisyndroom deel. De gemiddelde AUC sUA₁₋₈ (mgxh/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]; $p < ,0001$). Verder was de gemiddelde urinezuurspiegel in het serum significant lager met febuxostat vanaf de eerste 24 uur van behandeling en op ieder volgend tijdstip. Er was geen significant verschil in gemiddelde verandering (%) in serumcreatinine tussen febuxostat en allopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ vs. $-4,92 \pm 16,70$ respectievelijk; verschil tussen gemiddelden van de kleinste kwadraten: $4,0970$ [95 % betrouwbaarheidsinterval: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Wat de secundaire eindpunten betreft, werd geen significant verschil waargenomen wat de incidentie van het laboratorium TLS betreft (8,1 % en 9,2 % in de febuxostat- en allopurinolarm, respectievelijk; relatief risico: $0,875$ [95 % betrouwbaarheidsinterval: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) en ook niet van het klinische TLS (1,7 % en 1,2 % in de febuxostat- en allopurinolarm, respectievelijk; relatief risico: $0,994$ [95 % betrouwbaarheidsinterval: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). De incidentie van alle behandelingsgerelateerde signalen en symptomen en bijwerkingen was 67,6 % vs. 64,7 % en 6,4 % vs. 6,4 % met respectievelijk febuxostat en allopurinol. In het FLORENCE-onderzoek toonde febuxostat een superieure controle van de urinezuurspiegel in het serum vergeleken met allopurinol bij patiënten waarbij voorzien was dat ze dit laatste geneesmiddel zouden krijgen. Er zijn op heden geen gegevens beschikbaar die febuxostat met rasburicase vergelijken. De werkzaamheid en veiligheid van febuxostat werden niet vastgesteld bij patiënten met acute ernstige TLS, zoals bij patiënten bij wie andere uraatverlagende behandelingen gefaald hebben.

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 doses van 10 mg tot 120 mg. Voor doses tussen 120 mg en 300 mg werd voor febuxostat een meer dan dosisproportionele stijging van de AUC waargenomen. Er vindt geen accumulatie van betekenis plaats wanneer elke 24 uur doses van 10 mg tot 240 mg worden toegediend. Febuxostat heeft een klaarblijkelijke gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 5 tot 8 uur.

Farmacokinetische/farmacodynamische populatie-analyses werden verricht bij 211 patiënten met hyperurikemie en jicht, die 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 enkelvoudige of meervoudige orale toediening eenmaal daags van doses van 80 en 120 mg is de C_{max} respectievelijk ongeveer $2,8$ - $3,2$ $\mu\text{g/ml}$ en $5,0$ - $5,3$ $\mu\text{g/ml}$. De absolute biologische beschikbaarheid van de febuxostat tabletformulering werd niet onderzocht.

Na meervoudige orale toediening van doses 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 klaarlijkkelijke steady-state distributievolume (V_{ss}/F) van febuxostat varieert van 29 tot 75 l na toediening van orale doses 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 bij doses 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 uridine-difosfaatglucuronosyltransferase (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 toonden aan dat die oxidatieve metabolieten hoofdzakelijk werden gevormd door CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 of CYP2C9 en dat febuxostatglucuronide 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 ^{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 %). In aanvulling op de uitscheiding *via* de urinewegen 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 %).

Nierinsufficiëntie

Na toediening van meervoudige doses 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 $\mu g \cdot \text{uur/ml}$ in de groep met een normale nierfunctie tot 13,2 $\mu g \cdot \text{uur/ml}$ in de groep met een ernstige nierfunctiestoornis. De C_{max} en AUC van de actieve metabolieten stegen tot respectievelijk een factor 2 en 4. Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is echter geen dosisaanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

Na toediening van meervoudige doses van 80 mg febuxostat bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse 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 doses febuxostat aan bejaarden werden geen significante veranderingen waargenomen in de AUC van febuxostat of zijn metabolieten in vergelijking met die van jongere gezonde proefpersonen.

Geslacht

Na toediening van meervoudige orale doses 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

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden over het algemeen waargenomen na blootstelling die hoger ligt 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, vruchtbaarheidsstoornissen

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

Een standaardreeks genotoxiciteitstests liet geen biologisch relevant genotoxisch effect voor febuxostat zien.

Van febuxostat bij orale doses tot maximum 48 mg/kg/dag werd gezien dat het geen effect had op de vruchtbaarheid en reproductieve werking van mannetjes- en vrouwtjesratten.

Er waren geen aanwijzingen voor een vruchtbaarheidsstoornis, teratogene effecten of schade aan de foetus als gevolg van het gebruik van febuxostat. Na blootstelling van ongeveer 4,3 maal het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld werd bij hoge doses maternale toxiciteit waargenomen, die gepaard ging met een daling van de zoogindex en met een verminderde ontwikkeling van het nageslacht bij ratten. Teratologisch onderzoek verricht bij drachtige ratten na blootstelling van ongeveer 4,3 maal het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, en bij drachtige konijnen na blootstelling van ongeveer 13 maal het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, liet geen teratogene effecten zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycolaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Copovidon

Tabletomhulling

Opadry II geel, 85F42129 bestaande uit:

polyvinylalcohol

titaandioxide (E171)

macrogol

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

Gecombineerde PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.

Febuxostat EG 120 mg is beschikbaar in PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen van 14, 28, 84 en 98 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Febuxostat EG 120 mg filmomhulde tabletten: BE522044

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 januari 2018.

Datum van laatste verlenging: 28 juni 2022

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2024

Datum van herziening van de tekst: 01/2024