

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUXODEM 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 76,50 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινου χρώματος, επιμήκους σχήματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εγχαραγμένα με το “80” στη μία πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Το BUXODEM ενδείκνυται σε ενήλικες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η συνιστώμενη από του στόματος δόση BUXODEM είναι 80 mg άπαξ ημερησίως ανεξάρτητα από τροφές. Εάν το ουρικό οξύ ορού είναι > 6 mg/dl (357 μmol/l) έπειτα από 2-4 εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση BUXODEM 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το BUXODEM λειτουργεί αρκετά γρήγορα ώστε να επιτρέψει την επανεξέταση του ουρικού οξέος ορού έπειτα από 2 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί και να διατηρηθεί το ουρικό οξύ ορού κάτω από τα 6 mg/dl (357 μmol/l).

Συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Τάξη C). Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είναι 80 mg. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BUXODEM σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το BUXODEM πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### *Καρδιαγγειακές διαταραχές*

Δεν συνιστάται θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση επισημασμένων από τον ερευνητή καρδιαγγειακών συμβαμάτων APTC [καθορισμένα τελικά σημεία από την Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού] παρατηρήθηκε συνολικά στην ομάδα φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την ομάδα της αλλοπουρινόλης, στις μελέτες APEX και FACT (1,3 έναντι 0,3 συμβάματα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών), αλλά όχι στη μελέτη CONFIRMS (βλ. παράγραφο 5.1 για τα λεπτομερή χαρακτηριστικά των μελετών). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων APTC στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 (APEX, FACT και CONFIRMS) ήταν 0,7 έναντι 0,6 συμβαμάτων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών. Στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, η επίπτωση επισημασμένων από τον ερευνητή καρδιαγγειακών συμβαμάτων APTC ήταν 1,2 και 0,6 συμβάματα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών για φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη, αντίστοιχα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν αποδείχθηκε αιτιολογική σχέση με τη φεβουξοστάτη. Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν το ιατρικό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου ή/και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

#### *Φαρμακευτική αλλεργική αντίδραση/υπερευαισθησία*

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων/αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή συνδρόμου Stevens Johnson, Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης/σοκ, έχουν συλλεχθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν νεφρική ανεπάρκεια και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS-Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), συσχετίστηκαν με πυρετό, αιματολογική, νεφρική ή ηπατική εμπλοκή, σε ορισμένες περιπτώσεις.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται από τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν σοβαρά συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, συμβούν καθώς η έγκαιρη απόσυρση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σ αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

#### *Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση ουρικής αρθρίτιδας)*

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει μέχρι να έχει υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ

επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας, λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος του ορού που καταλήγει σε κινητοποίηση του ουρικού οξέος από τις εναποθέσεις στους ιστούς (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από την έξαρση ουρικής αρθρίτιδας, για τουλάχιστον 6 μήνες, με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν συμβεί έξαρση της ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα, όπως κρίνεται κατάλληλο για τον κάθε ασθενή. Συνεχής θεραπεία με φεβουξοστάτη μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας.

#### *Εναπόθεση ξανθίνης*

Σε ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός σχηματισμού ουρικού οξέος είναι εξαιρετικά αυξημένος (π.χ. κακοήθης νόσος και θεραπεία της, σύνδρομο Lesch-Nyhan) η απόλυτη συγκέντρωση ξανθίνης στα ούρα μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να αυξηθεί σημαντικά ώστε να επιτρέψει την εναπόθεση στην ουροφόρο οδό. Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με τη φεβουξοστάτη, η χρήση της σε αυτούς τους πληθυσμούς δεν συνιστάται.

#### *Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη*

Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη. Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης ή αζαθειοπρίνης συνιστάται προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αποδέκτες/λήπτες μεταμόσχευσης οργάνων*

Επειδή δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μεταμόσχευσης οργάνων, η χρήση φεβουξοστάτης σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Θεοφυλλίνη*

Η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80 mg και εφάπαξ δόσης θεοφυλλίνης 400 mg σε υγιή άτομα έδειξε απουσία οποιασδήποτε φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.5). Η φεβουξοστάτη 80 mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεοφυλλίνη χωρίς κίνδυνο αύξησης των επιπέδων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120 mg.

#### *Ηπατικές διαταραχές*

Κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης φάση 3 κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Δοκιμασία ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη και μετέπειτα περιοδικά, βάσει κλινικής εκτίμησης (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Διαταραχές του θυρεοειδούς*

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/mL) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη (5, 5%), σε μακροχρόνιες ανοικτές μελέτες επέκτασης. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Λακτόζη

Τα δισκία φεβουξοστάτης περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτάσης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### *Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη*

Βάσει του μηχανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της ΟΞ δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Αναστολή της ΟΖ από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες

συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων οδηγώντας σε τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Μελέτες αλληλεπιδράσεων της φεβουξοστάτης με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από ΟΞ δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της φεβουξοστάτης κατά την κυτταροτοξική θεραπεία.

#### *Ροσιγλιταζόνη/CYP2C8 υποστρώματα*

Η φεβουξοστάτη δείχθηκε να είναι ένας αδύναμος αναστολέας του CYP2C8 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, η συγχορήγηση 120 mg φεβουξοστάτης ημερησίως με μία από του στόματος δόση 4 mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της N-δεσμεθυλ ροσιγλιταζόνης, υποδεικνύοντας ότι η φεβουξοστάτη δεν είναι ένζυμο αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, η συγχορήγηση φεβουξοστάτης με ροσιγλιταζόνη ή με άλλα CYP2C8 υποστρώματα, δεν αναμένεται να χρειαστεί οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ενώσεις.

#### *Θεοφυλλίνη*

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα έχει διεξαχθεί με φεβουξοστάτη, για να αξιολογηθεί κατά πόσον η αναστολή της ΟΞ ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της θεοφυλλίνης όπως έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς της ΟΞ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80 mg ημερησίως με εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 400 mg δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική ή ασφάλεια της θεοφυλλίνης. Επομένως, δεν συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η φεβουξοστάτη 80 mg και η θεοφυλλίνη δίνονται ταυτοχρόνως. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120 mg

#### *Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονιδίωσης*

Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από ένζυμα Ουριδίνης Γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονιδίωση, όπως τα ΜΣΑΦ και η προβενεσίδη, μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την απέκκριση της φεβουξοστάτης. Σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χρήση φεβουξοστάτης και ναπροξένης 250 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με αύξηση στην έκθεση σε φεβουξοστάτη ( $C_{max}$  28%, AUC 41% και  $t_{1/2}$  26%). Σε κλινικές μελέτες η χρήση ναπροξένης ή άλλων ΜΣΑΦ/Cox-2 αναστολέων δεν συσχετίστηκε με τυχόν κλινικά σημαντική αύξηση σε ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγείται με ναπροξένη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της ναπροξένης.

#### *Επαγωγείς γλυκουρονιδίωσης*

Ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων UGT ενδέχεται πιθανώς να οδηγήσουν σε αυξημένο μεταβολισμό και μειωμένη αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση του ουρικού οξέος ορού 1-2 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με έναν ισχυρό επαγωγέα γλυκουρονιδίωσης. Αντιστρόφως, διακοπή της θεραπείας ενός επαγωγέα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φεβουξοστάτης στο πλάσμα.

#### *Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη*

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγείται με κολχικίνη ή ινδομεθακίνη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της συγχορηγούμενης δραστικής ουσίας.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την φεβουξοστάτη όταν χορηγείται με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80 mg ή 120 mg μία φορά την ημέρα) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιείς εθελοντές. Το INR και η δράση του παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση της φεβουξοστάτης.

#### *Δεσιπραμίνη/υποστρώματα CYP2D6*

Η φεβουξοστάτη φάνηκε ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή

άτομα, 120 mg φεβουξοστάτης ημερησίως κατέληξαν σε μια μέση αύξηση κατά 22% στην AUC της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος CYP2D6 που υποδεικνύει μια πιθανή ασθενή ανασταλτική δράση της φεβουξοστάτης στο ένζυμο CYP2D6 *in vivo*. Επομένως, η συγχορήγηση της φεβουξοστάτης με άλλα υποστρώματα CYP2D6 δεν αναμένεται να απαιτεί ρύθμιση δόσης για αυτές τις ενώσεις.

#### Αντιόξινα

Ταυτόχρονη κατάποση ενός αντιόξινου που περιέχει υδροξείδιο μαγνησίου και υδροξείδιο αργιλίου έχει φανεί ότι καθυστερεί την απορρόφηση της φεβουξοστάτης (περίπου 1 ώρα) και προκαλεί μια μείωση κατά 32% στην  $C_{max}$ , αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην AUC. Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τη χρήση αντιόξινων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Τα δεδομένα από έναν πολύ περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη, δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της φεβουξοστάτης στην εγκυμοσύνη ή την υγεία του εμβρύου/νεογέννητου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση αυτής της δραστικής ουσίας στο μητρικό γάλα και διαταραγμένη ανάπτυξη των θηλαζόντων νεογέννητων ζώων. Κίνδυνος σε θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

#### Γονιμότητα

Σε ζώα, μελέτες αναπαραγωγής έως και 48 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η επίδραση της φεβουξοστάτης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία και θάμβος όρασης έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φεβουξοστάτης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή προτού οδηγήσουν, χειριστούν μηχανές ή συμμετάσχουν σε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρις ότου να είναι αρκετά βέβαιοι ότι το BUXODEM δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοσή τους.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (4.072 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 10 mg έως 300 mg) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία είναι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, εξάνθημα και οίδημα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετίστηκαν με συστηματικά συμπτώματα, έχουν συμβεί στην εμπειρία μετά κυκλοφορία του φαρμάκου.

#### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $1 < 10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $1 < 100$ ) και σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $1 < 1.000$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία φεβουξοστάτης παρατίθενται παρακάτω.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμένων μακροπρόθεσμων μελετών παράτασης φάσης 3 και με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοκυττοπενία, αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατίνης στο αίμα
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Αναφυλακτικές αντιδράσεις*, υπερευαισθησία στο φάρμακο*
Ενδοκρινικές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Αυξημένη ορμόνη θυρεοειδούς στο αίμα
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Σπάνιες</u> Θάμβος όρασης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας <u>Οχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αύξηση όρεξης, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Μειωμένη γενετήσια ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρικότητα
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία <u>Οχι συχνές</u> Ζάλη, παραισθησία, ημιπάρεση, υπνηλία, αλλαγές στη γεύση, υπαισθησία, υποσμμία
Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	<u>Σπάνιες</u> Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ
Αγγειακές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Υπέρταση, εξάψεις
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος	<u>Οχι συχνές</u> Δύσπνοια, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Διάρροια**, ναυτία <u>Οχι συχνές:</u> Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία <u>Σπάνιες</u> Παγκρεατίτιδα, εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές</u> Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας** <u>Οχι συχνές</u> Χολολιθίαση <u>Σπάνιες</u> Ηπατίτιδα, ίκτερος*, ηπατική βλάβη*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τύπων εξανθημάτων που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερες συχνότητες, βλέπε παρακάτω) <u>Οχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, αποχρωματισμός του δέρματος, δερματική

	βλάβη, πετέχειες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες <u>Σπάνιες</u> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, σύνδρομο Stevens-Johnson*, αγγειοοίδημα*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, φυσαλιδώδη εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα*, ερυθματώδης εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρώση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Οχι συχνές</u> Αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκή δυσκαμψία, θυλακίτιδα <u>Σπάνιες</u> Ραβδομύολυση*, αρθρίτιδα, δυσκαμψία αρθρώσεων, μυοσκελετική δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	<u>Οχι συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματουρία, συχνή ούρηση, πρωτεϊνουρία <u>Σπάνιες</u> Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα*, επείγουσα ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	<u>Οχι συχνές</u> Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Συχνές</u> Οίδημα <u>Οχι συχνές</u> Κόπωση, πόνος στο θώρακα, δυσφορία στο στήθος <u>Σπάνιες</u> Δίψα
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Οχι συχνές</u> Αύξηση αμύλασης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μείωση αριθμού λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση τριγλυκεριδίων αίματος, αύξηση χοληστερόλης αίματος, μείωση αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη, αύξηση καλίου στο αίμα <u>Σπάνιες</u> Αυξημένη γλυκόζη αίματος, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος*

\* Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

\*\*Επείγουσα-θεραπεία, μη-λοιμώδους διάρροιας, και διαταραχές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας στη συνδυασμένη φάση 3 των μελετών είναι πιο συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτοχρόνως κολχικίνη

\*\*\* Βλέπε παράγραφο 5.1 για τις επιπτώσεις των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας στην μεμονωμένη φάση 3 των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σπάνια έχουν συμβεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αναφυλακτικές αντιδράσεις/σοκ. Το σύνδρομο Stevens-Johnson και η Τοξική επιδερμική νεκρόλυση χαρακτηρίζονται από προοδευτικά δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με φουσκάλες ή βλάβες του βλεννογόνου και ερεθισμό των ματιών. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη μπορεί να συσχετίζονται με τα ακόλουθα συμπτώματα: δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από διεισδύσεις κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, γενικευμένα ή αποφολιδωτικά εξανθήματα αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές ανωμαλίες όπως θρομβοκυτοπενία και ηωσινοφιλία, και απλή ή πολλαπλή

συμμετοχή οργάνων (ήπαρ και νεφρά συμπεριλαμβανομένης διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας παρατηρήθηκαν συχνά αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Στη συνέχεια, η συχνότητα των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας μειώνεται με τρόπο που εξαρτάται από τον χρόνο. Συνιστάται προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +3021 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Ασθενείς με υπερδοσολογία θα πρέπει αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκεύασμα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, παρασκευάσματα που αναστέλλουν την παραγωγή ουρικού οξέος, κωδικός ATC: M04AA03.

#### Μηχανισμός δράσης

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης στον άνθρωπο και δημιουργείται με τη σειρά υποξανθίνη → ξανθίνη → ουρικό οξύ. Και τα δύο βήματα στους παραπάνω μετασχηματισμούς καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (OX). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο 2-αρυλικής θειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική του επίδραση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω επιλεκτικής αναστολής της OX. Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός επιλεκτικός αναστολέας της OX (NP-SIXO) με μια *in vitro* τιμή αναστολής  $K_i$  μικρότερη από ένα νανομόριο. Η φεβουξοστάτη έχει καταδειχτεί ότι αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις μειωμένες μορφές OX. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η φεβουξοστάτη δεν αναστέλλει άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης ή της πυριμιδίνης, δηλαδή, στην απαμινάση γουανίνης, τη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης, την οροτική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση, τη μονοφωσφορική αποκαρβοξυλάση οροτιδίνης ή την πουρινική νουκλεοσιδική φωσφορυλάση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης καταδείχθηκε σε τρεις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 (οι δύο πιλοτικές μελέτες APEX και FACT και η επιπλέον μελέτη CONFIRMS που περιγράφονται παρακάτω) που διεξάχθηκαν σε 4.101 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Σε κάθε πιλοτική μελέτη φάσης 3, η φεβουξοστάτη κατέδειξε ανώτερη ικανότητα να μειώσει και να διατηρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις μελέτες APEX και FACT ήταν η αναλογία ασθενών των οποίων τα τελευταία 3 μηνιαία επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). Στην επιπλέον φάση 3 της μελέτης CONFIRMS, της οποίας τα αποτελέσματα έγιναν διαθέσιμα μετά την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας της φεβουξοστάτης, το πρωταρχικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών των οποίων τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν < 6,0 mg/dl κατά την τελευταία επίσκεψη. Κανένας ασθενής με μόσχευμα οργάνου δεν περιλήφθηκε σε αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.2).

*Μελέτη APEX:* Η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης



με αλλοπουρινόλη (APEX) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 28 εβδομάδων. Χίλιοι εβδομήντα δύο (1.072) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: εικονικό φάρμακο (n=134), φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=267), φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως (n=269), φεβουξοστάτη 240 mg ημερησίως (n=134) ή αλλοπουρινόλη [300 mg ημερησίως (n=258) για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής  $\leq 1,5$  mg/dl ή 100 mg ημερησίως (n=10) για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής  $>1,5$  mg/dl και  $\leq 2,0$  mg/dl]. Διακόσια σαράντα (240) mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης ασφάλειας.

Η μελέτη APEX έδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος φεβουξοστάτης 80 mg ημερησίως όσο και της φεβουξοστάτης 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενων δόσεων αλλοπουρινόλης 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) στη μείωση του ουρικού οξέος ορού (sUA) κάτω από 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

*Μελέτη FACT:* Η ελεγχόμενη δοκιμή φεβουξοστάτης έναντι αλλοπουρινόλης (FACT) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 52 εβδομάδων. Εφτακόσιοι εξήντα (760) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=256), φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως (n=251), ή αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως (n=253).

Η μελέτη FACT έδειξε τη στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος φεβουξοστάτης 80 mg ημερησίως όσο και της φεβουξοστάτης 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενης δόσης αλλοπουρινόλης 300 mg στη μείωση και διατήρηση του sUA κάτω από 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l).

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας:

Πίνακας 2: Αναλογία ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος ορού  $<6,0$  mg/dl (357  $\mu$ mol/l)

Τελευταίες τρεις μηνιαίες επισκέψεις

Μελέτη	Φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως	Φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 / 100 mg ημερησίως <sup>1</sup>
APEX (28 εβδομάδες)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 εβδομάδες)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Συνδυασμένα Αποτελέσματα	51%* (n=217)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

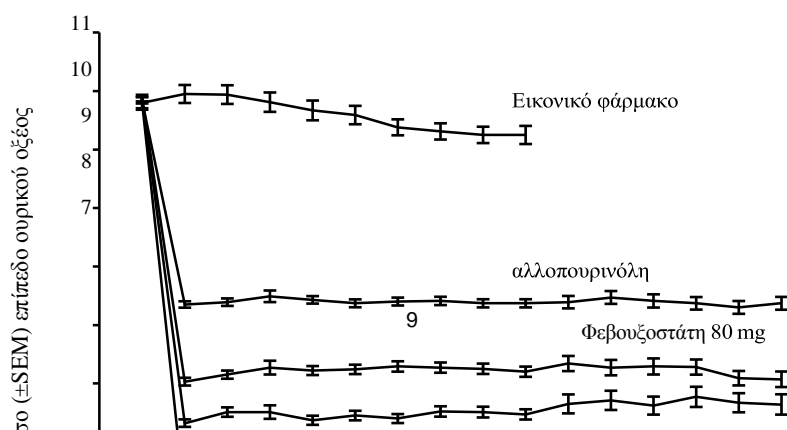
<sup>1</sup> Αποτελέσματα από άτομα που λαμβάνουν είτε 100 mg ημερησίως (n=10 ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $> 1,5$  και  $<2,0$  mg/dl) ή 300 mg ημερησίως (n=509) που συνενώθηκαν για αναλύσεις.

\* p < 0,001 έναντι αλλοπουρινόλης,

# p < 0,001 έναντι 80 mg

Η ικανότητα της φεβουξοστάτης να μειώσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν άμεση και συνεχής. Μείωση στο επίπεδο ουρικού οξέος ορού σε  $<6,0$  mg/dl (357  $\mu$ mol/l) σημειώθηκε κατά την επίσκεψη της Εβδομάδας 2 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σχέση με τον χρόνο για κάθε ομάδα θεραπείας από τις δύο πιλοτικές μελέτες φάσης 3 φαίνονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1 Μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού συνδυασμένων πιλοτικών μελετών φάσης 3



6  
5  
4  
3  
2

#### Εβδομάδα

BL= βασική γραμμή SEM= τυπικό σφάλμα του μέσου όρου

Σημείωση: 509 ασθενείς έλαβαν αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως, σε 10 ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 και < 2,0 mg/dl δόθηκε δόση 100 mg ημερησίως. (10 ασθενείς από τους 268 στη μελέτη APEX).

240 mg φεβουξοστάτης χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η ασφάλεια της φεβουξοστάτης στο διπλάσιο της συνιστώμενης υψηλότερης δόσης

Μελέτη CONFIRMS: Η CONFIRMS ήταν μια μελέτη στην φάση 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, 26-εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης 40 mg και 80 mg, σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg ή 200 mg, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία. Δύο χιλιάδες και διακόσιοι εξήντα εννιά (2.269) ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένοι: φεβουξοστάτη 40 mg ημερησίως (n=757), φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=756), ή αλλοπουρινόλη 300/200 mg ημερησίως (n=756). Τουλάχιστον το 65% των ασθενών είχε ήπια-μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με καθαρή κρεατινίνη 30-89 ml/min).

Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων.

Το ποσοστό των ασθενών με τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό < 6.0 mg/dL (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν 45% για 40 mg φεβουξοστάτης, 67% για τη φεβουξοστάτη 80 mg και 42% για την αλλοπουρινόλη 300/200 mg, αντίστοιχα.

#### *Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία*

Η μελέτη APEX αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα σε 40 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής > 1,5 mg/dl και ≤2,0 mg/dl). Για άτομα με νεφρική διαταραχή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αλλοπουρινόλη, η δόση είχε όριο τα 100mg ημερησίως. Η φεβουξοστάτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε 44% (80 mg ημερησίως), 45% (120 mg ημερησίως), και 60% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 0% στις ομάδες αλλοπουρινόλης 100 mg ημερησίως και στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην εκατοστιαία μείωση στη συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού σε υγιή άτομα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία τους (58% στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 55% στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Μία ανάλυση σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία καθορίστηκε στη μελέτη CONFIRMS, και έδειξε ότι η φεβουξοστάτη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος σε < 6 mg/dl σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg σε ασθενείς που είχαν ουρική αρθρίτιδα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (65% σε ασθενείς που μελετήθηκαν).

*Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με sUA  $\geq 10$  mg/dl*

Περίπου το 40% των ασθενών (συνδυασμένες APEX και FACT) είχαν sUA βασικής γραμμής  $\geq 10$  mg/dl. Σε αυτή την υποομάδα η φεβουξοστάτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στις 3 τελευταίες επισκέψεις) σε 41% (80 mg ημερησίως), 48% (120 mg ημερησίως), και 66% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 9% στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300 mg/100 mg ημερησίως και 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στην τελευταία επίσκεψη) για ασθενείς με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό στη βασική γραμμή  $\geq 10$  mg/dl θεραπεύτηκαν με φεβουξοστάτη 40mg ημερησίως ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg ημερησίως 31% (72/230), αντίστοιχα.

*Κλινικά αποτελέσματα: αναλογία ασθενών που απαιτούν θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας*

ΜΕΛΕΤΗ APEX: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στην θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με φεβουξοστάτη 80 mg (28%), αλλοπουρινόλη 300 mg (23%) και εικονικό φάρμακο (20%). Οι εξάρσεις αυξήθηκαν μετά την περίοδο προφύλαξης και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ του 46% και 55% των ατόμων έλαβαν θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 28. Εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες της μελέτης (εβδομάδες 24-28) παρατηρήθηκαν στο 15% (φεβουξοστάτη 80, 120 mg), 14% (αλλοπουρινόλη 300 mg) και 20% (εικονικό φάρμακο) των ατόμων.

ΜΕΛΕΤΗ FACT: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στη θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με τις θεραπευτικές ομάδες της φεβουξοστάτης 80 mg (22%) και της αλλοπουρινόλης 300 mg (21%). Μετά από την περίοδο προφύλαξης των 8-εβδομάδων, οι επιπτώσεις των εξάρσεων αυξήθηκαν και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου (64% και 70% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8-52). Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες αυτής της μελέτης (εβδομάδες 49-52) που παρατηρήθηκαν ήταν στο 6-8% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg) και 11% (αλλοπουρινόλη 300 mg) των ατόμων.

Η αναλογία ατόμων που απαιτούν θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας (Μελέτη APEX και FACT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερη στις ομάδες που πέτυχαν ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl, ή <4,0 mg/dl σε σύγκριση με την ομάδα που πέτυχε ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή  $\geq 6,0$  mg/dl κατά τις τελευταίες 32 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διαστήματα Εβδομάδα 20-Εβδομάδα 24 έως Εβδομάδα 49 – 52).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης CONFIRMS, τα ποσοστά των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (Ημέρα 1 έως τον Μήνα 6) ήταν 31% και 25% για τις ομάδες της φεβουξοστάτης 80 mg και της αλλοπουρινόλης, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας μεταξύ των ομάδων της φεβουξοστάτης 80 mg και 40 mg.

*Μακροπρόθεσμες, ανοιχτού τύπου μελέτες επέκτασης*

Μελέτη EXCEL (C02-021): Η Excel ήταν μία μελέτη τριών ετών φάσης 3, ανοικτού τύπου, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη επέκτασης της ασφάλειας για ασθενείς που είχαν συμπληρώσει την πιλοτική φάση 3 των μελετών (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχαν εγγραφεί: φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=649), φεβουξοστάτη 120mg ημερησίως (n=292) και αλλοπουρινόλη (300/100 mg ημερησίως (n=145). Περίπου το 69% των ασθενών δεν χρειάστηκε αλλαγή στη θεραπεία για την επίτευξη της τελικής σταθερής θεραπείας. Ασθενείς που είχαν 3 διαδοχικά sUA επίπεδα > 6,0 mg/dl αποσύρθηκαν.

Τα επίπεδα του ουρικού στον ορό διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου (π.χ. 91% και 93% των ασθενών της αρχικής θεραπείας με φεβουξοστάτη 80 mg και 120 mg, αντίστοιχα, είχαν sUA < 6 mg/dl τον Μήνα 36).

Τρία χρόνια δεδομένων έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας με λιγότερο από το 4% των ασθενών να απαιτούν θεραπεία για έξαρση (δηλ. περισσότερο από το 96% των ασθενών δεν απαιτούσε θεραπεία για έξαρση) τους Μήνες 16-24 και τους Μήνες 30-36.

Το 46% και το 38% των ασθενών στην τελική σταθερή θεραπεία της φεβουξοστάτης 80 ή 120 mg ημερησίως, αντίστοιχα, είχαν πλήρη υποχώρηση των αρχικών ψηλαφητών τόφων από την πρώτη έως την τελευταία επίσκεψη.

Η FOCUS (TMX-01-005) ήταν μελέτη 5 ετών, φάσης 2, ανοιχτού τύπου, πολυκεντρική, μελέτη επέκτασης για την ασφαλείας για τους ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 4 εβδομάδες διπλής τυφλής δοσολογίας στη μελέτη TMX-00-004.

116 ασθενείς εγγράφηκαν και έλαβαν αρχικά φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως. Το 62% των ασθενών δεν χρειάστηκαν προσαρμογή της δοσολογίας για να παραμείνει η sUA <6 mg/dl, και το 38% των ασθενών χρειάστηκαν αναπροσαρμογή δόσης για να επιτευχθεί η τελική σταθερή δόση.

Η αναλογία των ασθενών με τα επίπεδα του ουρικού οξέος < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν μεγαλύτερη από 80% (81-100%) σε κάθε δόση φεβουξοστάτης.

Κατά τη φάση 3 των κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν για την αλλοπουρινόλη (4,2%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) και σε ασθενείς με αλλοπουρινόλη (5,8%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης (βλ. παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων-χρόνου (AUC) της φεβουξοστάτης αυξήθηκαν με τρόπο ανάλογο προς τη δόση έπειτα από απλές και πολλαπλές δόσεις των 10 mg έως 120 mg. Για δόσεις μεταξύ 120 mg και 300 mg, παρατηρήθηκε για τη φεβουξοστάτη μια μεγαλύτερη από την ανάλογη με τη δόση αύξηση στην AUC. Δεν υπάρχει υπολογίσιμη συσσώρευση όταν δόσεις των 10 mg έως 240 mg χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Η φεβουξοστάτη έχει φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) τελικής απέκκρισης περίπου 5 έως 8 ώρες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις πληθυσμού διεξάχθηκαν σε 211 ασθενείς με

υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 40-240 mg ημερησίως. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της φεβουξοστάτης που υπολογίστηκαν από αυτές τις αναλύσεις είναι συνεπείς με εκείνες που ελήφθησαν από υγιή άτομα, υποδεικνύοντας ότι υγιή άτομα είναι αντιπροσωπευτικά για φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση στον πληθυσμό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα.

#### Απορρόφηση

Η φεβουξοστάτη απορροφάται ταχέως ( $t_{max}$  1,0-1,5 ώρα) και καλά (τουλάχιστον 84%). Έπειτα από απλές ή πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 και 120 mg, η  $C_{max}$  είναι περίπου 2,8-3,2 μg/ml, και 5,0-5,3 μg/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο φεβουξοστάτης δεν έχει μελετηθεί.

Έπειτα από πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 mg ή από μια μόνο δόση των 120 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, υπήρξε μείωση 49% και 38% στη  $C_{max}$  και 18% και 16% μείωση στην AUC, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλλαγή στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού όπου εξετάστηκε (πολλαπλή δόση των 80 mg). Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τροφές.

#### Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_{ss}/F$ ) σε σταθερή κατάσταση της φεβουξοστάτης κυμαίνεται από 29 έως 75 λίτρα έπειτα από του στόματος δόσεις των 10-300 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος της φεβουξοστάτης είναι περίπου 99,2% (κυρίως σε λευκωματίνη), και είναι σταθερή σε σχέση με το εύρος συγκέντρωσης με δόσεις των 80 και 120 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος των ενεργών μεταβολιτών κυμαίνεται από 82% έως 91%.

#### Βιομετασχηματισμός

Η φεβουξοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω σύζευξης διαμέσου του συστήματος του ενζύμου διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ- τρανφεράση (UDPGT) και οξειδωσης διαμέσου του συστήματος κυτοχρώματος P450 (CYP). Τέσσερις φαρμακολογικά ενεργοί υδροξυλικοί μεταβολίτες έχουν αναγνωρισθεί, εκ των οποίων οι τρεις βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα. *In vitro* μελέτες χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος κατέδειξαν ότι εκείνοι οι οξειδωτικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν κυρίως από CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ή CYP2C9 και το γλυκορουνίδιο φεβουξοστάτης σχηματίστηκε κυρίως από UGT 1A1, 1A8, και 1A9.

#### Αποβολή

Η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται τόσο από την ηπατική όσο και από τη νεφρική οδό. Έπειτα από του στόματος δόση 80 mg 14C-επισημασμένη φεβουξοστάτη, περίπου το 49% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (3%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (30%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες της και οι συζεύκτες τους (13%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (3%). Πέραν της απέκκρισης στα ούρα, περίπου το 45% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (12%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (1%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες της και οι συζεύκτες τους (25%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (7%).

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις φεβουξοστάτης των 80 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η  $C_{max}$  της φεβουξοστάτης δεν άλλαξε, όσον αφορά σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση ολική AUC της φεβουξοστάτης αυξήθηκε κατά περίπου 1,8 φορές από 7,5 μg·h/ml στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 13,2 μg·h/ml στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι  $C_{max}$  και AUC των ενεργών μεταβολιτών αυξήθηκε έως 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις φεβουξοστάτης των 80 mg σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη A) ή μέτρια (Child-Pugh Τάξη B) ηπατική δυσλειτουργία, οι  $C_{max}$  και AUC της φεβουξοστάτης και των μεταβολιτών της δεν άλλαξε σημαντικά σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη C)..

### *Ηλικία*

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην AUC της φεβουξοστάτης ή των μεταβολιτών της έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις φεβουξοστάτης σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερα υγιή άτομα.

### *Φύλο*

Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις φεβουξοστάτης, οι  $C_{max}$  και AUC ήταν 24% και 12% υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άντρες, αντίστοιχα. Ωστόσο, διορθωμένες βάσει βάρους  $C_{max}$  και AUC ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων. Δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης βάσει του φύλου.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γενικά σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου.

### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχή της γονιμότητας*

Σε αρσενικούς αρουραίους, μια στατιστικά σημαντική αύξηση σε όγκους της ουροδόχου κύστης (θήλωμα και καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο) βρέθηκε μόνο σε σχέση με λίθους ξανθίνης στην ομάδα υψηλής δόσης, σε περίπου 11 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Δεν υπήρξε σημαντική αύξηση σε κανένα άλλο τύπο όγκου είτε σε αρσενικούς είτε σε θηλυκούς ποντικούς ή αρουραίους. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται συνέπεια του ειδικού για το είδος μεταβολισμού της πουρίνης και της σύνθεσης των ούρων και δεν παρουσιάζει σχέση με την κλινική χρήση.

Μια τυπική σειρά ελέγχων γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψε βιολογικά σχετικές γονοτοξικές επιδράσεις για τη φεβουξοστάτη.

Η φεβουξοστάτη σε από του στόματος δόσεις έως 48 mg/kg/ημέρα βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Δεν υπήρχαν αποδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας, τερατογόνων επιδράσεων, ή κινδύνου για το έμβρυο λόγω της φεβουξοστάτης. Υπήρξε μητρική τοξικότητα υψηλής δόσης συνοδευόμενη από μείωση στο δείκτη απογαλακτισμού και μειωμένη ανάπτυξη των απογόνων σε αρουραίους σε περίπου 4,3 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Μελέτες τερατολογίας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους που κυοφορούσαν σε περίπου 4,3 φορές και κονίκλους που κυοφορούσαν σε περίπου 13 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου, δεν αποκάλυψαν τερατογόνες επιδράσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Πολοξαμέριο 407  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη δισκίου:

Opadry II yellow, που περιέχει:  
Πολυβινυλική αλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Μακρογόλη/πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το BUXODEM 80 mg διατίθεται σε συσκευασίες PVC/PCTFE – Aluminium blister ή σε PVC/PVDC – Aluminium blister.

Το BUXODEM 80 mg είναι διαθέσιμο στις συσκευασίες των 28, 30 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων,  
21<sup>ο</sup> χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας,  
14568 Κρυονέρι Αττικής,  
Ελλάδα,  
Τηλ.: 210 81 61 802,  
Φαξ: 210 81 61 587

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUXODEM 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 114,75 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινου χρώματος, επιμήκους σχήματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εγχαραγμένα με το “120” στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BUXODEM ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Το BUXODEM ενδείκνυται σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Ουρική Αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη από του στόματος δόση BUXODEM είναι 80 mg άπαξ ημερησίως ανεξάρτητα από τροφές. Εάν το ουρικό οξύ ορού είναι > 6 mg/dl (357 μmol/l) έπειτα από 2-4 εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση BUXODEM 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το BUXODEM λειτουργεί αρκετά γρήγορα ώστε να επιτρέψει την επανεξέταση του ουρικού οξέος ορού έπειτα από 2 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί και να διατηρηθεί το ουρικό οξύ ορού κάτω από τα 6 mg/dl (357 μmol/l).

Συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Τάξη C).

Ουρική Αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είναι 80 mg. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.



### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BUXODEM σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το BUXODEM πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### *Καρδιαγγειακές διαταραχές*

#### *Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας*

Δεν συνιστάται θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση επισημασμένων από τον ερευνητή καρδιαγγειακών συμβαμάτων APTC [καθορισμένα τελικά σημεία από την Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού] παρατηρήθηκε συνολικά στην ομάδα φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την ομάδα της αλλοπουρινόλης, στις μελέτες APEX και FACT (1,3 έναντι 0,3 συμβάματα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών), αλλά όχι στη μελέτη CONFIRMS (βλ. παράγραφο 5.1 για τα λεπτομερή χαρακτηριστικά των μελετών). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων APTC στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 (APEX, FACT και CONFIRMS) ήταν 0,7 έναντι 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών. Στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, η επίπτωση επισημασμένων από τον ερευνητή καρδιαγγειακών συμβαμάτων APTC ήταν 1,2 και 0,6 συμβάματα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών για φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη, αντίστοιχα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν αποδείχθηκε αιτιολογική σχέση με τη φεβουξοστάτη. Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν το ιατρικό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου ή/και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

#### *Φαρμακευτική αλλεργική αντίδραση/υπερευαισθησία*

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων/αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή συνδρόμου Stevens Johnson, Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης/σοκ, έχουν συλλεχθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν νεφρική ανεπάρκεια και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS-Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), συσχετίστηκαν με πυρετό, αιματολογική, νεφρική ή ηπατική εμπλοκή, σε ορισμένες περιπτώσεις.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται από τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν σοβαρά συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, συμβούν καθώς η έγκαιρη απόσυρση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σ αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

### *Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση ουρικής αρθρίτιδας)*

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει μέχρι να έχει υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας, λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος του ορού που καταλήγει σε κινητοποίηση του ουρικού οξέος από τις εναποθέσεις στους ιστούς (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από την έξαρση ουρικής αρθρίτιδας, για τουλάχιστον 6 μήνες, με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν συμβεί έξαρση της ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα, όπως κρίνεται κατάλληλο για τον κάθε ασθενή. Συνεχής θεραπεία με φεβουξοστάτη μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας.

### *Εναπόθεση ζανθίνης*

Σε ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός σχηματισμού ουρικού οξέος είναι εξαιρετικά αυξημένος (π.χ. κακοήθης νόσος και θεραπεία της, σύνδρομο Lesch-Nyhan) η απόλυτη συγκέντρωση ζανθίνης στα ούρα μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να αυξηθεί σημαντικά ώστε να επιτρέψει την εναπόθεση στην ουροφόρο οδό. Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με τη φεβουξοστάτη, η χρήση της σε ασθενείς με Σύνδρομο Lesch-Nyhan δεν συνιστάται.

### *Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη*

Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη. Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης ή αζαθειοπρίνης συνιστάται προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Αποδέκτες/λήπτες μεταμόσχευσης οργάνων*

Επειδή δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μεταμόσχευσης οργάνων, η χρήση φεβουξοστάτης σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Θεοφυλλίνη*

Η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80 mg και εφάπαξ δόσης θεοφυλλίνης 400 mg σε υγιή άτομα έδειξε απουσία οποιασδήποτε φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.5). Η φεβουξοστάτη 80 mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεοφυλλίνη χωρίς κίνδυνο αύξησης των επιπέδων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120 mg.

### *Ηπατικές διαταραχές*

Κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης φάση 3 κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Δοκιμασία ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη και μετέπειτα περιοδικά, βάσει κλινικής εκτίμησης (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Διαταραχές του θυρεοειδούς*

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/mL) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη (5, 5%), σε μακροχρόνιες ανοικτές μελέτες επέκτασης. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 5.1).

### Λακτόζη

Τα δισκία φεβουξοστάτης περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτάσης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### *Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη*

Βάσει του μηχανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της ΟΞ δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Αναστολή της ΧΟ από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων οδηγώντας σε τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Μελέτες αλληλεπιδράσεων της φεβουξοστάτης με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από ΟΞ δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί.

#### *Ροσιγλιταζόνη/CYP2C8 υποστρώματα*

Η φεβουξοστάτη δειχθηκε να είναι ένας αδύναμος αναστολέας του CYP2C8 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, η συγχορήγηση 120 mg φεβουξοστάτης ημερησίως με μία από του στόματος δόση 4mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της N-δεσμεθυλ ροσιγλιταζόνης, υποδεικνύοντας ότι η φεβουξοστάτη δεν είναι ένζυμο αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, η συγχορήγηση φεβουξοστάτης με ροσιγλιταζόνη ή με άλλα CYP2C8 υποστρώματα, δεν αναμένεται να χρειαστεί οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ενώσεις.

#### *Θεοφυλλίνη*

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα έχει διεξαχθεί με φεβουξοστάτη, για να αξιολογηθεί κατά πόσον η αναστολή της ΟΞ ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της θεοφυλλίνης όπως έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς της ΟΞ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80 mg ημερησίως με εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 400 mg δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική ή ασφάλεια της θεοφυλλίνης. Επομένως, δεν συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η φεβουξοστάτη 80 mg και η θεοφυλλίνη δίνονται ταυτοχρόνως. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120 mg

#### *Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονιδίωσης*

Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από ένζυμα Ουριδίνης Γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονιδίωση, όπως τα ΜΣΑΦ και η προβενεσίδη, μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την απέκκριση της φεβουξοστάτης. Σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χρήση φεβουξοστάτης και ναπροξένης 250 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με αύξηση στην έκθεση σε φεβουξοστάτη ( $C_{max}$  28%, AUC 41% και  $t_{1/2}$  26%). Σε κλινικές μελέτες η χρήση ναπροξένης ή άλλων ΜΣΑΦ/Cox-2 αναστολέων δεν συσχετίστηκε με τυχόν κλινικά σημαντική αύξηση σε ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγείται με ναπροξένη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της ναπροξένης.

#### *Επαγωγείς γλυκουρονιδίωσης*

Ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων UGT ενδέχεται πιθανώς να οδηγήσουν σε αυξημένο μεταβολισμό και μειωμένη αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση του ουρικού οξέος ορού 1-2 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με έναν ισχυρό επαγωγέα γλυκουρονιδίωσης. Αντιστρόφως, διακοπή της θεραπείας ενός επαγωγέα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φεβουξοστάτης στο πλάσμα.

#### *Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη*

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγείται με κολχικίνη ή ινδομεθακίνη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της συγχορηγούμενης δραστικής ουσίας.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την φεβουξοστάτη όταν χορηγείται με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80 mg ή 120 mg μία φορά την ημέρα) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιείς εθελοντές. Το INR και η δράση του παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση της φεβουξοστάτης.

#### *Δεσιπραμίνη/υποστρώματα CYP2D6*

Η φεβουξοστάτη φάνηκε ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή

άτομα, 120 mg φεβουξοστάτης ημερησίως κατέληξαν σε μια μέση αύξηση κατά 22% στην AUC της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος CYP2D6 που υποδεικνύει μια πιθανή ασθενή ανασταλτική δράση της φεβουξοστάτης στο ένζυμο CYP2D6 *in vivo*. Επομένως, η συγχορήγηση της φεβουξοστάτης με άλλα υποστρώματα CYP2D6 δεν αναμένεται να απαιτεί ρύθμιση δόσης για αυτές τις ενώσεις.

#### Αντιόξινα

Ταυτόχρονη κατάποση ενός αντιόξινου που περιέχει υδροξείδιο μαγνησίου και υδροξείδιο αργιλίου έχει φανεί ότι καθυστερεί την απορρόφηση της φεβουξοστάτης (περίπου 1 ώρα) και προκαλεί μια μείωση κατά 32% στην  $C_{max}$ , αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην AUC. Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τη χρήση αντιόξινων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Τα δεδομένα από έναν πολύ περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη, δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της φεβουξοστάτης στην εγκυμοσύνη ή την υγεία του εμβρύου/νεογέννητου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση αυτής της δραστικής ουσίας στο μητρικό γάλα και διαταραγμένη ανάπτυξη των θηλαζόντων νεογέννητων ζώων. Κίνδυνος σε θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

#### Γονιμότητα

Σε ζώα, μελέτες αναπαραγωγής έως και 48mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της φεβουξοστάτης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία και θάμβος όρασης έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φεβουξοστάτης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή προτού οδηγήσουν, χειριστούν μηχανές ή συμμετάσχουν σε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρις ότου να είναι αρκετά βέβαιοι ότι το BUXODEM δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοσή.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (4.072 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 10 mg έως 300 mg) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, εξάνθημα και οίδημα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετίστηκαν με συστηματικά συμπτώματα, έχουν συμβεί στην εμπειρία μετά κυκλοφορία του φαρμάκου.

#### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $1 < 10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $1 < 100$ ) και σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $1 < 1.000$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία φεβουξοστάτης παρατίθενται παρακάτω.

Οι συχνότερες βασίζονται σε μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά

σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμένων μακροπρόθεσμων μελετών παράτασης φάσης 3 και με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοκυττοπενία, αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατίνης στο αίμα
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Αναφυλακτικές αντιδράσεις*, υπερευαισθησία στο φάρμακο*
Ενδοκρινικές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Αυξημένη ορμόνη θυρεοειδούς στο αίμα
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Σπάνιες</u> Θάμβος όρασης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας <u>Οχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αύξηση όρεξης, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Μειωμένη γενετήσια ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρικότητα
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία <u>Οχι συχνές</u> Ζάλη, παραισθησία, ημιπάρεση, υπνηλία, αλλαγές στη γεύση, υπαισθησία, υποσμία
Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	<u>Σπάνιες</u> Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ, αποκλεισμός αριστερού σκέλους (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου)
Αγγειακές διαταραχές	<u>Οχι συχνές</u> Υπέρταση, εξάνθειες, αιμορραγία (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου)
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος	<u>Οχι συχνές</u> Δύσπνοια, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Διάρροια**, ναυτία <u>Οχι συχνές:</u> Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία <u>Σπάνιες</u> Παγκρεατίτιδα, εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές</u> Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας** <u>Οχι συχνές</u> Χολολιθίαση <u>Σπάνιες</u> Ηπατίτιδα, ίκτερος*, ηπατική βλάβη*

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p><u>Συχνές</u> Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τύπων εξανθημάτων που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερες συχνότητες, βλέπε παρακάτω)</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, αποχρωματισμός του δέρματος, δερματική βλάβη, πετέχειες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες</p> <p><u>Σπάνιες</u> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, σύνδρομο Stevens-Johnson*, αγγειοοίδημα*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, φυσαλιδώδη εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα*, ερυθματώδης εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, αλωπεκία, υπερίδρωση</p>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<p><u>Όχι συχνές</u> Αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκή δυσκαμψία, θυλακίτιδα</p> <p><u>Σπάνιες</u> Ραβδομυόλυση*, αρθρίτιδα, δυσκαμψία αρθρώσεων, μυοσκελετική δυσκαμψία</p>
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	<p><u>Όχι συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματουρία, συχνή ούρηση, πρωτεϊνουρία</p> <p><u>Σπάνιες</u> Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα*, επείγουσα ούρηση</p>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	<p><u>Όχι συχνές</u> Στυτική δυσλειτουργία</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p><u>Συχνές</u> Οίδημα</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Κόπωση, πόνος στο θώρακα, δυσφορία στο στήθος</p> <p><u>Σπάνιες</u> Δίψα</p>
Παρακλινικές εξετάσεις	<p><u>Όχι συχνές</u> Αύξηση αμυλάσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μείωση αριθμού λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση τριγλυκεριδίων αίματος, αύξηση χοληστερόλης αίματος, μείωση αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη, αύξηση καλίου στο αίμα</p> <p><u>Σπάνιες</u> Αυξημένη γλυκόζη αίματος, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος*</p>

\* Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

\*\*Επείγουσα-θεραπεία, μη-λοιμώδους διάρροιας, και διαταραχές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας στη συνδυασμένη φάση 3 των μελετών είναι πιο συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτοχρόνως κολχικίνη

\*\*\* Βλέπε παράγραφο 5.1 για τις επιπτώσεις των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας στην μεμονωμένη φάση 3 των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σπάνια έχουν συμβεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αναφυλακτικές αντιδράσεις /σοκ. Το σύνδρομο Stevens-Johnson και η Τοξική επιδερμική νεκρόλυση χαρακτηρίζονται από προοδευτικά δερματικά εξανθήματα που

σχετίζονται με φουσκάλες ή βλάβες του βλεννογόνου και ερεθισμό των ματιών. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη μπορεί να συσχετίζονται με τα ακόλουθα συμπτώματα: δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από διεισδύσεις κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, γενικευμένα ή αποφολιδωτικά εξανθήματα αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές ανωμαλίες όπως θρομβοκυτοπενία και ηωσινοφιλία, και απλή ή πολλαπλή συμμετοχή οργάνων (ήπαρ και νεφρά συμπεριλαμβανομένης διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας παρατηρήθηκαν συχνά αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Στη συνέχεια, η συχνότητα των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας μειώνεται με τρόπο που εξαρτάται από τον χρόνο. Συνιστάται προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Σύνδρομο Λύσης Όγκου

#### *Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας*

Στην τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή Φάσης 3 πιλοτική μελέτη FLORENCE (FLO-01) που συνέκρινε την φεβουξοστάτη με την αλλοπουρινόλη (346 ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες και με ενδιάμεσο- προς- υψηλό κίνδυνο για ΣΛΟ), μόνον οι 22 (6,4%) των ασθενών συνολικά παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα 11 (6,4%) ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν είτε ήπιες ή μέτριες. Συνολικά, η δοκιμή FLORENCE δεν επεσήμανε κάποια ιδιαίτερη ανησυχία ασφάλειας επιπρόσθετα της προηγούμενης εμπειρίας με τη φεβουξοστάτη στην ουρική αρθρίτιδα, με την εξαίρεση των παρακάτω τριών ανεπιθύμητων ενεργειών (αναφέρονται παραπάνω στον πίνακα 1).

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αποκλεισμός αριστερού σκέλους, φλεβοκομβική ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: αιμορραγία

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +3021 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Ασθενείς με υπερδοσολογία θα πρέπει αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκεύασμα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, παρασκευάσματα που αναστέλλουν την παραγωγή ουρικού οξέος, κωδικός ATC: M04AA03.

#### Μηχανισμός δράσης

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης στον άνθρωπο και δημιουργείται με τη σειρά υποξανθίνη → ξανθίνη → ουρικό οξύ. Και τα δύο βήματα στους παραπάνω μετασχηματισμούς καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (ΟΞ). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο 2-αρυλικής θειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική του επίδραση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω επιλεκτικής αναστολής της ΟΞ. Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός

επιλεκτικός αναστολέας της ΟΞ (NP-SIXO) με μια *in vitro* τιμή αναστολής  $K_i$  μικρότερη από ένα νανομόριο. Η φεβουξοστάτη έχει καταδειχτεί ότι αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις μειωμένες μορφές ΟΞ. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η φεβουξοστάτη δεν αναστέλλει άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης ή της πυριμιδίνης, δηλαδή, στην απαμινάση γουανίνης, τη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης, την οροτική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση, τη μονοφωσφορική αποκαρβοξυλάση οροτιδίνης ή την πουρινική νουκλεοσιδική φωσφορυλάση.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Ουρική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης καταδείχθηκε σε τρεις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 (οι δύο πιλοτικές μελέτες APEX και FACT και η επιπλέον μελέτη CONFIRMS που περιγράφονται παρακάτω) που διεξάχθηκαν σε 4.101 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Σε κάθε πιλοτική μελέτη φάσης 3, η φεβουξοστάτη κατέδειξε ανώτερη ικανότητα να μειώσει και να διατηρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις μελέτες APEX και FACT ήταν η αναλογία ασθενών των οποίων τα τελευταία 3 μηνιαία επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν  $< 6,0$  mg/dl (357  $\mu$ mol/l). Στην επιπλέον φάση 3 της μελέτης CONFIRMS, της οποίας τα αποτελέσματα έγιναν διαθέσιμα μετά την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας της φεβουξοστάτης, το πρωταρχικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών των οποίων τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν  $< 6,0$  mg/dl κατά την τελευταία επίσκεψη. Κανένας ασθενής με μόσχευμα οργάνου δεν περιλήφθηκε σε αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.2).

*Μελέτη APEX:* Η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης με αλλοπουρινόλη (APEX) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 28 εβδομάδων. Χίλιοι εβδομήντα δύο (1.072) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: εικονικό φάρμακο (n=134), φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=267), φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως (n=269), φεβουξοστάτη 240 mg ημερησίως (n=134) ή αλλοπουρινόλη [300 mg ημερησίως (n=258) για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής  $\leq 1,5$  mg/dl ή 100 mg ημερησίως (n=10) για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής  $> 1,5$  mg/dl και  $\leq 2,0$  mg/dl]. Διακόσια σαράντα (240) mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης ασφάλειας.

Η μελέτη APEX έδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος φεβουξοστάτης 80 mg ημερησίως όσο και της φεβουξοστάτης 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενων δόσεων αλλοπουρινόλης 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) στη μείωση του ουρικού οξέος ορού (sUA) κάτω από 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

*Μελέτη FACT:* Η ελεγχόμενη δοκιμή φεβουξοστάτης έναντι αλλοπουρινόλης (FACT) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 52 εβδομάδων. Εφτακόσιοι εξήντα (760) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=256), φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως (n=251), ή αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως (n=253).

Η μελέτη FACT έδειξε τη στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος φεβουξοστάτης 80 mg ημερησίως όσο και της φεβουξοστάτης 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενης δόσης αλλοπουρινόλης 300 mg στη μείωση και διατήρηση του sUA κάτω από 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l).

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας:

Πίνακας 2: Αναλογία ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος ορού  $< 6,0$  mg/dl (357  $\mu$ mol/l)

Τελευταίες τρεις μηνιαίες επισκέψεις

Μελέτη	Φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως	Φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 / 100 mg ημερησίως <sup>1</sup>
--------	------------------------------	-------------------------------	---



APEX (28 εβδομάδες)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 εβδομάδες)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Συνδυασμένα Αποτελέσματα	51%* (n=217)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

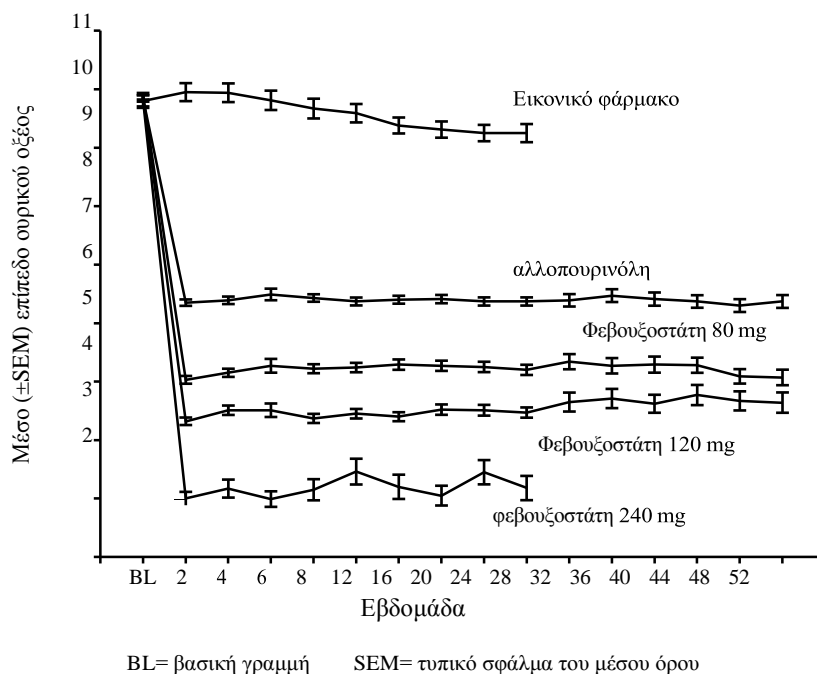
<sup>1</sup> Αποτελέσματα από άτομα που λαμβάνουν είτε 100 mg ημερησίως (n=10 ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 και <2,0 mg/dl) ή 300 mg ημερησίως (n=509) που συνενώθηκαν για αναλύσεις.

\* p < 0,001 έναντι αλλοπουρινόλης,

# p < 0,001 έναντι 80 mg

Η ικανότητα της φεβουξοστάτης να μειώσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν άμεση και συνεχής. Μείωση στο επίπεδο ουρικού οξέος ορού σε < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) σημειώθηκε κατά την επίσκεψη της Εβδομάδας 2 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σχέση με τον χρόνο για κάθε ομάδα θεραπείας από τις δύο πιλοτικές μελέτες φάσης 3 φαίνονται στην Εικόνα 1.

**Εικόνα 1 Μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού συνδυασμένων πιλοτικών μελετών φάσης 3**



Σημείωση: 509 ασθενείς έλαβαν αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως, σε 10 ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 και < 2,0 mg/dl δόθηκε δόση 100 mg ημερησίως. (10 ασθενείς από τους 268 στη μελέτη APEX).

240 mg φεβουξοστάτης χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η ασφάλεια της φεβουξοστάτης στο διπλάσιο της συνιστώμενης υψηλότερης δόσης

Μελέτη CONFIRMS: Η CONFIRMS ήταν μια μελέτη στην φάση 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, 26-εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης 40 mg και 80 mg, σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg ή 200 mg, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία. Δύο χιλιάδες και διακόσιοι εξήντα εννιά (2.269) ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένοι: φεβουξοστάτη 40 mg ημερησίως (n=757), φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=756), ή αλλοπουρινόλη 300/200 mg ημερησίως (n=756). Τουλάχιστον το 65% των ασθενών είχε ήπια-μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης 30-89 ml/min).

Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια

των 26 εβδομάδων.

Το ποσοστό των ασθενών με τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό < 6.0 mg/dL (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν 45% για 40 mg φεβουξοστάτης, 67% για τη φεβουξοστάτη 80 mg και 42% για την αλλοπουρινόλη 300/200 mg, αντίστοιχα.

*Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία*

Η μελέτη APEX αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα σε 40 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής > 1,5 mg/dl και ≤2,0 mg/dl). Για άτομα με νεφρική διαταραχή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αλλοπουρινόλη, η δόση είχε όριο τα 100mg ημερησίως. Η φεβουξοστάτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε 44% (80 mg ημερησίως), 45% (120 mg ημερησίως), και 60% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 0% στις ομάδες αλλοπουρινόλης 100 mg ημερησίως και στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην εκατοστιαία μείωση στη συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού σε υγιή άτομα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία τους (58% στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 55% στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Μία ανάλυση σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία καθορίστηκε στη μελέτη CONFIRMS, και έδειξε ότι η φεβουξοστάτη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος σε < 6 mg/dl σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg σε ασθενείς που είχαν ουρική αρθρίτιδα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (65% σε ασθενείς που μελετήθηκαν).

*Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με sUA ≥ 10 mg/dl*

Περίπου το 40% των ασθενών (συνδυασμένες APEX και FACT) είχαν sUA βασικής γραμμής ≥ 10 mg/dl. Σε αυτή την υποομάδα η φεβουξοστάτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στις 3 τελευταίες επισκέψεις) σε 41% (80 mg ημερησίως), 48% (120 mg ημερησίως), και 66% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 9% στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300 mg/100 mg ημερησίως και 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στην τελευταία επίσκεψη) για ασθενείς με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό στη βασική γραμμή ≥ 10 mg/dl θεραπεύτηκαν με φεβουξοστάτη 40mg ημερησίως ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg ημερησίως 31% (72/230), αντίστοιχα.

*Κλινικά αποτελέσματα: αναλογία ασθενών που απαιτούν θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας*

ΜΕΛΕΤΗ APEX: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στην θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με φεβουξοστάτη 80 mg (28%), αλλοπουρινόλη 300 mg (23%) και εικονικό φάρμακο (20%). Οι εξάρσεις αυξήθηκαν μετά την περίοδο προφύλαξης και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ του 46% και 55% των ατόμων έλαβαν θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 28. Εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες της μελέτης (εβδομάδες 24-28) παρατηρήθηκαν στο 15% (φεβουξοστάτη 80, 120 mg), 14% (αλλοπουρινόλη 300 mg) και 20% (εικονικό φάρμακο) των ατόμων.

MELETH FACT: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στη θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με τις θεραπευτικές ομάδες της φεβουξοστάτης 80 mg (22%) και της αλλοπουρινόλης 300 mg (21%). Μετά από την περίοδο προφύλαξης των 8-εβδομάδων, οι επιπτώσεις των εξάρσεων αυξήθηκαν και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου (64% και 70% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8-52). Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες αυτής της μελέτης (εβδομάδες 49-52) που παρατηρήθηκαν ήταν στο 6-8% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg) και 11% (αλλοπουρινόλη 300 mg) των ατόμων.

Η αναλογία ατόμων που απαιτούν θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας (Μελέτη APEX και FACT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερη στις ομάδες που πέτυχαν ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl, ή <4,0 mg/dl σε σύγκριση με την ομάδα που πέτυχε ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή ≥ 6,0 mg/dl κατά τις τελευταίες 32 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διαστήματα Εβδομάδα 20-Εβδομάδα 24 έως Εβδομάδα 49 – 52).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης CONFIRMS, τα ποσοστά των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (Ημέρα 1 έως τον Μήνα 6) ήταν 31% και 25% για τις ομάδες της φεβουξοστάτης 80 mg και της αλλοπουρινόλης, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας μεταξύ των ομάδων της φεβουξοστάτης 80 mg και 40 mg.

#### *Μακροπρόθεσμες, ανοιχτού τύπου μελέτες επέκτασης*

Μελέτη EXCEL (C02-021): Η Excel ήταν μία μελέτη τριών ετών φάσης 3, ανοικτού τύπου, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη επέκτασης της ασφάλειας για ασθενείς που είχαν συμπληρώσει την πιλοτική φάση 3 των μελετών (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχαν εγγραφεί: φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως (n=649), φεβουξοστάτη 120mg ημερησίως (n=292) και αλλοπουρινόλη (300/100 mg ημερησίως (n=145). Περίπου το 69% των ασθενών δεν χρειάστηκε αλλαγή στη θεραπεία για την επίτευξη της τελικής σταθερής θεραπείας. Ασθενείς που είχαν 3 διαδοχικά sUA επίπεδα > 6,0 mg/dl αποσύρθηκαν.

Τα επίπεδα του ουρικού στον ορό διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου (π.χ. 91% και 93% των ασθενών της αρχικής θεραπείας με φεβουξοστάτη 80 mg και 120 mg, αντίστοιχα, είχαν sUA < 6 mg/dl τον Μήνα 36).

Τρία χρόνια δεδομένων έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας με λιγότερο από το 4% των ασθενών να απαιτούν θεραπεία για έξαρση (δηλ. περισσότερο από το 96% των ασθενών δεν απαιτούσε θεραπεία για έξαρση) τους Μήνες 16-24 και τους Μήνες 30-36.

Το 46% και το 38% των ασθενών στην τελική σταθερή θεραπεία της φεβουξοστάτης 80 ή 120 mg ημερησίως, αντίστοιχα, είχαν πλήρη υποχώρηση των αρχικών ψηλαφητών τόφων από την πρώτη έως την τελευταία επίσκεψη.

Η FOCUS (TMX-01-005) ήταν μελέτη 5 ετών, φάσης 2, ανοιχτού τύπου, πολυκεντρική, μελέτη επέκτασης για την ασφαλείας για τους ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 4 εβδομάδες διπλής τυφλής δοσολογίας στη μελέτη TMX-00-004.

116 ασθενείς εγγράφηκαν και έλαβαν αρχικά φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως. Το 62% των ασθενών δεν χρειάστηκαν προσαρμογή της δοσολογίας για να παραμείνει η sUA <6 mg/dl,

και το 38% των ασθενών χρειάστηκαν αναπροσαρμογή δόσης για να επιτευχθεί η τελική σταθερή δόση.

Η αναλογία των ασθενών με τα επίπεδα του ουρικού οξέος < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν μεγαλύτερη από 80% (81-100%) σε κάθε δόση φεβουξοστάτης.

Κατά τη φάση 3 των κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν για την αλλοπουρινόλη (4,2%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένες τιμές TSH (> 5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) και σε ασθενείς με αλλοπουρινόλη (5,8%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης (βλ. παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων-χρόνου (AUC) της φεβουξοστάτης αυξήθηκαν με τρόπο ανάλογο προς τη δόση έπειτα από απλές και πολλαπλές δόσεις των 10 mg έως 120 mg. Για δόσεις μεταξύ 120 mg και 300 mg, παρατηρήθηκε για τη φεβουξοστάτη μια μεγαλύτερη από την ανάλογη με τη δόση αύξηση στην AUC. Δεν υπάρχει υπολογίσιμη συσσώρευση όταν δόσεις των 10 mg έως 240 mg χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Η φεβουξοστάτη έχει φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) τελικής απέκκρισης περίπου 5 έως 8 ώρες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις πληθυσμού διεξάχθηκαν σε 211 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 40-240 mg ημερησίως. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της φεβουξοστάτης που υπολογίστηκαν από αυτές τις αναλύσεις είναι συνεπείς με εκείνες που ελήφθησαν από υγιή άτομα, υποδεικνύοντας ότι υγιή άτομα είναι αντιπροσωπευτικά για φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση στον πληθυσμό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα.

### Απορρόφηση

Η φεβουξοστάτη απορροφάται ταχέως ( $t_{max}$  1,0-1,5 ώρα) και καλά (τουλάχιστον 84%). Έπειτα από απλές ή πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 και 120 mg, η  $C_{max}$  είναι περίπου 2,8-3,2 μg/ml, και 5,0-5,3 μg/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο φεβουξοστάτης δεν έχει μελετηθεί.

Έπειτα από πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 mg ή από μια μόνο δόση των 120 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, υπήρξε μείωση 49% και 38% στη  $C_{max}$  και 18% και 16% μείωση στην AUC, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλλαγή στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού όπου εξετάστηκε (πολλαπλή δόση των 80 mg). Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τροφές.

### Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_{ss}/F$ ) σε σταθερή κατάσταση της φεβουξοστάτης κυμαίνεται από 29 έως 75 λίτρα έπειτα από του στόματος δόσεις των 10-300 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος της φεβουξοστάτης είναι περίπου 99,2% (κυρίως σε λευκωματίνη), και είναι σταθερή σε σχέση με το εύρος συγκέντρωσης με δόσεις των 80 και 120 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος των ενεργών μεταβολιτών κυμαίνεται από 82% έως 91%.

### Βιομετασχηματισμός

Η φεβουξοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω σύζευξης διαμέσου του συστήματος του ενζύμου διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ- τρανφεράση (UDPGT) και οξείδωσης διαμέσου του συστήματος κυτοχρώματος P450 (CYP). Τέσσερις φαρμακολογικά ενεργοί υδροξυλικοί μεταβολίτες έχουν αναγνωριστεί, εκ των οποίων οι τρεις βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα. *In vitro* μελέτες

χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος κατέδειξαν ότι εκείνοι οι οξειδωτικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν κυρίως από CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ή CYP2C9 και το γλυκορουνίδιο φεβουξοστάτης σχηματίστηκε κυρίως από UGT 1A1, 1A8, και 1A9.

#### Αποβολή

Η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται τόσο από την ηπατική όσο και από τη νεφρική οδό. Έπειτα από του στόματος δόση 80 mg 14C-επισημασμένη φεβουξοστάτη, περίπου το 49% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (3%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (30%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες της και οι συζεύκτες τους (13%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (3%). Πέραν της απέκκρισης στα ούρα, περίπου το 45% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (12%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (1%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες της και οι συζεύκτες τους (25%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (7%).

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις φεβουξοστάτης των 80 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η  $C_{max}$  της φεβουξοστάτης δεν άλλαξε, όσον αφορά σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση ολική AUC της φεβουξοστάτης αυξήθηκε κατά περίπου 1,8 φορές από 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι  $C_{max}$  και AUC των ενεργών μεταβολιτών αυξήθηκε έως 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις φεβουξοστάτης των 80 mg σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη A) ή μέτρια (Child-Pugh Τάξη B) ηπατική δυσλειτουργία, οι  $C_{max}$  και AUC της φεβουξοστάτης και των μεταβολιτών της δεν άλλαξε σημαντικά σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη C)..

#### *Ηλικία*

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην AUC της φεβουξοστάτης ή των μεταβολιτών της έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις φεβουξοστάτης σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερα υγιή άτομα.

#### *Φύλο*

Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις φεβουξοστάτης, οι  $C_{max}$  και AUC ήταν 24% και 12% υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άντρες, αντίστοιχα. Ωστόσο, διορθωμένες βάσει βάρους  $C_{max}$  και AUC ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων. Δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης βάσει του φύλου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γενικά σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχή της γονιμότητας*

Σε αρσενικούς αρουραίους, μια στατιστικά σημαντική αύξηση σε όγκους της ουροδόχου κύστης (θήλωμα και καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο) βρέθηκε μόνο σε σχέση με λίθους ξανθίνης στην ομάδα υψηλής δόσης, σε περίπου 11 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Δεν υπήρξε σημαντική αύξηση σε κανένα άλλο τύπο όγκου είτε σε αρσενικούς είτε σε θηλυκούς ποντικούς ή αρουραίους. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται συνέπεια του ειδικού για το είδος μεταβολισμού της πουρίνης και της σύνθεσης των ούρων και δεν παρουσιάζει σχέση με την κλινική χρήση.

Μια τυπική σειρά ελέγχων γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψε βιολογικά σχετικές γονοτοξικές επιδράσεις για τη φεβουξοστάτη.

Η φεβουξοστάτη σε από του στόματος δόσεις έως 48 mg/kg/ημέρα βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Δεν υπήρχαν αποδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας, τερατογόνων επιδράσεων, ή κινδύνου για το έμβρυο λόγω της φεβουξοστάτης. Υπήρξε μητρική τοξικότητα υψηλής δόσης συνοδευόμενη από μείωση στο δείκτη απογαλακτισμού και μειωμένη ανάπτυξη των απογόνων σε αρουραίους σε περίπου 4,3 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Μελέτες τερατολογίας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους που κυοφορούσαν σε περίπου 4,3 φορές και κονίκλους που κυοφορούσαν σε περίπου 13 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου, δεν αποκάλυψαν τερατογόνες επιδράσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Πολοξαμέριο 407  
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη δισκίου:

Opadry II yellow, που περιέχει:  
Πολυβινυλική αλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Μακρογόλη/πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκης  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το BUXODEM 120 mg διατίθεται σε συσκευασίες PVC/PCTFE – Aluminium blister ή σε PVC/PVDC – Aluminium blister.

Το BUXODEM 120 mg είναι διαθέσιμο στις συσκευασίες των 28, 30 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων,  
21<sup>ο</sup> χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας,  
14568 Κρυονέρι Αττικής,  
Ελλάδα,  
Τηλ.: 210 81 61 802,  
Φαξ: 210 81 61 587

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**