

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ELSTABYA 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ELSTABYA 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ELSTABYA 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης (ως άλατα μαγνησίου).
Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 76,50 mg λακτόζης μονοϋδρικής.
Κάθε δισκίο περιέχει 0,17 mmol (3,9 mg) νατρίου.

ELSTABYA 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης (ως άλατα μαγνησίου).
Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 114,70 mg λακτόζης μονοϋδρικής.
Κάθε δισκίο περιέχει 0,25 mmol (5,86 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία).

ELSTABYA 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ανοικτά κίτρινα προς κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου, που έχουν εγχάραξη «80» στη μια πλευρά, 17,2 ± 0,2 mm σε μήκος, 6,2 ± 0,2 mm σε πλάτος, 5,6 ± 0,2 mm σε πάχος.

ELSTABYA 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ανοικτά κίτρινα προς κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου, που έχουν εγχάραξη «120» στη μια πλευρά, 19,2 ± 0,2 mm σε μήκος, 8,2 ± 0,2 mm σε πλάτος, 6,1 ± 0,2 mm σε πάχος.

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).

Πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες με ενδιάμεσο προς υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου (ΣΛΟ).

Το ELSTABYA ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ουρική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη από του στόματος δόση ELSTABYA 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 ELSTABYA 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το ELSTABYA 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου: Η συνιστώμενη από του στόματος δόση ELSTABYA είναι 120 mg άπαξ ημερησίως ανεξάρτητα από τροφές.

Το ELSTABYA θα πρέπει να ξεκινήσει δύο ημέρες πριν από την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες το λιγότερο. Ωστόσο η θεραπεία μπορεί να παραταθεί μέχρι και 9 ημέρες ανάλογα με την διάρκεια της χημειοθεραπείας κατά την κρίση του κλινικού γιατρού.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (βλέπε 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, βλέπε 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.

Σύνδρομο Λύσης Όγκου: Στην πιλοτική δοκιμή Φάσης III (FLORENCE) μόνο τα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στην δοκιμή. Δεν απαιτήθηκε ρύθμιση της δοσολογίας για τους εγγεγραμμένους ασθενείς με βάση την ηπατική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το ELSTABYA 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 Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μείζονα καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ασταθής στηθάγχη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες κατάλληλες επιλογές θεραπείας.

Μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC (καθορισμένα τελικά σημεία από την Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCL) συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακού

θανάτου, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρο εγκεφαλικό) παρατηρήθηκε στη συνολική ομάδα φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την ομάδα της αλλοπουρινόλης στις μελέτες APEX και FACT (1,3 έναντι 0,3 συμβάντα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών), αλλά όχι στη μελέτη CONFIRMS (βλέπε παράγραφο 5.1 για λεπτομερή χαρακτηριστικά των μελετών). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων APTC στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 (APEX, FACT και CONFIRMS) ήταν 0,7 έναντι 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών. Σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC ήταν 1,2 και 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών για φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν καθιερώθηκε αιτιολογική σχέση με τη φεβουξοστάτη. Προσδιορισμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν ιατρικό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου ή/και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Στην μεταγραφική μελέτη CARES (βλέπε παράγραφο 5.1 για λεπτομερή χαρακτηριστικά της μελέτης) το ποσοστό των μειζόνων ανεπιθύμητων συμβάντων (MACE) ήταν παρόμοιο στους ασθενείς που έλαβαν φεβουξοστάτη έναντι αλλοπουρινόλης (HR 1,03, 95% CI 0,87-1,23), αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακών θανάτων (4,3% έναντι 3,2% των ασθενών. HR 1.34, 95% CI 1.03-1.73).

Πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με κίνδυνο ΣΛΟ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες με ενδιάμεσο προς υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου (ΣΛΟ) που θεραπεύονται με φεβουξοστάτη θα πρέπει να βρίσκονται υπό καρδιακή παρακολούθηση όπως αρμόζει κλινικά.

Φαρμακευτικό προϊόν αλλεργία/υπερευαισθησία

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αντιδράσεων αλλεργίας/υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή σύνδρομο Stevens Johnson, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, έχουν συλλεχθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις συμβαίνουν μόνο 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 συμπεριλαμβανομένου 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 (βλέπε παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν σοβαρά συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, συμβούν καθώς η έγκαιρη απόσυρση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αντιδράσεις αλλεργίας/υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σ αυτόν τον ασθενή ανά πάσα 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 ορού που καταλήγει σε κινητοποίηση ουρικού οξέος από εναποθέσεις στους ιστούς. (βλέπε παρ. 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλέπε παρ. 4.2.).

Εάν συμβεί έξαρση ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα ανάλογα με την περίπτωση για τον μεμονωμένο 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.

κακοήθους νόσου 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. Αυτό δεν έχει παρατηρηθεί στην πιλοτική κλινική μελέτη με φεβουξοστάτη στο Σύνδρομο Λύσης Όγκου. 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 καθώς η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο πλάσμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους.

Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης. Με βάση την μοντελοποίηση και την ανάλυση προσομοίωσης δεδομένων από μία προ-κλινική μελέτη σε αρουραίους, όταν συγχρηγείται με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει ακολούθως να προσαρμόζεται με βάση την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την έναρξη ενδεχόμενων τοξικών επιδράσεων

Λήπτες μοσχευμάτων οργάνων

Επειδή δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων, η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θεοφυλλίνη

Η συγχρηγηση φεβουξοστάτης 80mg και εφάπαξ δόσης θεοφυλλίνης 400 mg σε υγιή άτομα έδειξε απουσία οποιασδήποτε φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (βλέπε 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 ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη και μετέπειτα περιοδικά βάσει κλινικής εκτίμησης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λακτόζη

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

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, ουσιαστικά είναι «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

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

Μοντελοποίηση και ανάλυση προσομοίωσης δεδομένων από μία προ-κλινική μελέτη σε αρουραίους, υποδεικνύει ότι σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.3)

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με άλλη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί.

Κατά την πιλοτική δοκιμή του Συνδρόμου Λύσης Όγκου χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αρκετά σχήματα χημειοθεραπείας συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Ωστόσο, αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο και φαρμάκου με νόσο δεν διερευνήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Επομένως, πιθανές αλληλεπιδράσεις με οποιοδήποτε ταυτόχρονα χορηγούμενο κυτταροτοξικό φάρμακο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

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 QD με μία από του στόματος δόση 4mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της N-δεσμεθυλροσιγλιταζόνης, 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 XO ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της θεοφυλλίνης όπως έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς της XO. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80 mg QD 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 γλυκουρονίδωσης

Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από ένζυμο Ουριδίνης Γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονίδωση, 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 συγχωρηγείται με ναπροξένη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της ναπροξένης.

Επαγωγείς γλυκουρονίδωσης

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 γλυκουρονίδωσης. Αντιστρόφως, διακοπή της θεραπείας ενός επαγωγέα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φεβουξοστάτης στο πλάσμα.

Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχωρηγηθεί με κολχικίνη ή ινδομεθακίνη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της συγχωρηγούμενης 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 στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιείς εθελοντές. Το INR και η δράση του παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχωρήγηση της φεβουξοστάτης.

Δεσιπραμίνη/υποστρώματα CYP2D6

Η φεβουξοστάτη φάνηκε ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, 120 mg ELSTABYA 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 συγχωρήγηση 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 σχετικά με 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 επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το ELSTABYA 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. Το ELSTABYA 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 Επίδρασεις 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 μηχανήματα ή συμμετάσχουν σε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρις ότου να είναι αρκετά βέβαιοι ότι το ELSTABYA δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοσή τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (4.072 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 10 mg έως 300 mg) και 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. Σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετιζόντουσαν με συστηματικά συμπτώματα, καθώς και σπάνια συμβάντα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, έχουν συμβεί στην μετά κυκλοφορία εμπειρία.

Πινακοποιημένη λίστα 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 καταγράφονται παρακάτω.

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

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

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

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνια</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοκυττοπενία, ακοκκιοκυττάρωση*
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνια</u> Αναφυλακτικές αντιδράσεις*, υπερευαισθησία στο φάρμακο*
Ενδοκρινικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Αυξημένη θυρεοειδούς ορμόνη στο αίμα
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Σπάνια</u> Θάμβος όρασης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας <u>Όχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αύξηση όρεξης, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Μειωμένη γενετήσια ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρική κατάσταση
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία <u>Όχι συχνές</u> Ζάλη, παραισθησία, ημιπάρεση, υπνηλία, αλλαγές στη γεύση, υπαισθησία, υποσμία
Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	<u>Σπάνιες</u> Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ, αποκλεισμός αριστερού σκέλους (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Ογκου), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Ογκου) <u>Σπάνιες</u> Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*
Αγγειακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Υπέρταση, έξαψη, εξάψεις, αιμορραγία (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Ογκου)
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Δύσπνοια, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Διάρροια**, ναυτία <u>Όχι 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>Σπάνια</u> ηπατική βλάβη*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα <u>Όχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, αποχρωματισμός του δέρματος, δερματική βλάβη, πετέχειες, εξάνθημα ωχράς κηλίδας, 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, αποφολιωτικό εξάνθημα, οζώδες ερύθημα, φυσαλιδώδη εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώνδες εξάνθημα*, ερυθματώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Όχι 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>Όχι 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>Σπάνιες</u> Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Συχνά</u> Οίδημα <u>Όχι συχνές</u> Κόπωση, πόνος στο θώρακα, , δυσφορία στο στήθος <u>Σπάνιες</u> Δίψα

Παρακλινικές εξετάσεις	<p><u>Όχι συχνές</u> Αύξηση αμυλάσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση τριγλυκεριδίων του αίματος, αύξηση της χοληστερόλης του αίματος, μείωση του αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη, αύξηση του καλίου στο αίμα.</p> <p><u>Σπάνιες</u> Αυξημένη γλυκόζη του αίματος, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα*</p>
------------------------	--

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία 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 της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης 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 διεισδύσει κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές ανωμαλίες όπως θρομβοκυτοπενία και ηωσινοφιλία και απλή ή πολλαπλή συμμετοχή οργάνων (ήπαρ και τα νεφρά συμπεριλαμβανομένου διάμεσης σωληνιακής νεφρίτιδας) (βλέπε 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 μειώνονται σε ένα χρονικό διάστημα με ένα εξαρτώμενο τρόπο. Συνιστάται προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (βλέπε 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 σύγκρινε την φεβουξοστάτη με την αλλοπουρινόλη (346 ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες και με ενδιαμέσο 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 στην προηγούμενη εμπειρία με το ELSTABYA 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος υγείας:

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 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 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 στις παραπάνω μεταμορφώσεις καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο 2-αρυλικής θειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική του επίδραση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω επιλεκτικής αναστολής της XO. Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός επιλεκτικός αναστολέας της XO (NP-SIXO) με μια *in vitro* τιμή αναστολής Κ_i μικρότερη από ένα nanomolar. Η φεβουξοστάτη έχει καταδειχτεί ότι αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις μειωμένες μορφές XO. 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 μmol/l). Στην επιπλέον φάση 3 της μελέτης CONFIRMS, της οποίας τα αποτελέσματα είναι 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 (βλέπε 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 mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης ασφάλειας.

Η μελέτη APEX έδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος φεβουξοστάτη 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 μ mol/l) (βλέπε 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 φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως όσο και του φεβουξοστάτη 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 μ mol/l).

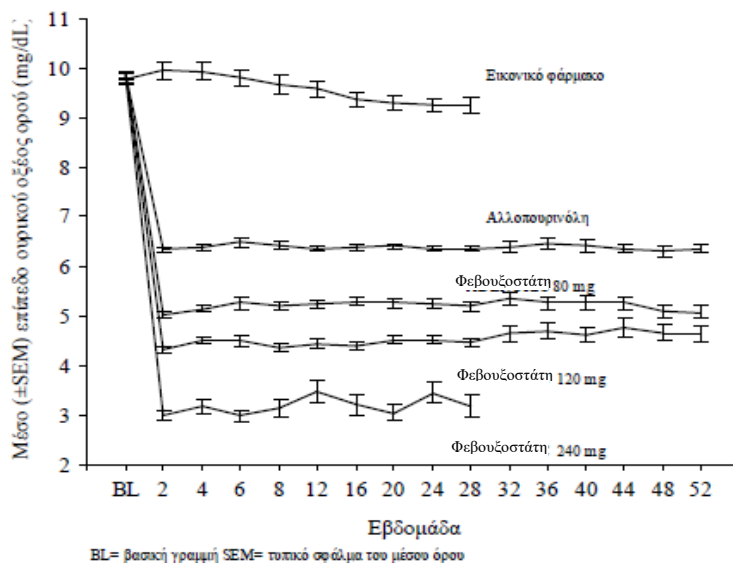
Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας:

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

Μελέτη	Τελευταίες τρεις μηνιαίες επισκέψεις		
	Φεβουξοστάτη 80 mg ημερησίως	Φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 /100 mg ¹ ημερησίως
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=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ αποτελέσματα από άτομα που λαμβάνουν είτε 100 mg ημερησίως (n=10: ασθενείς με κρεατινίνη ορού $>1,5$ και $\leq 2,0$ mg/dl) ή 300 mg ημερησίως (n=509) 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 μ 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 το 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. 2.269 ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένοι: φεβουξοστάτη 40 mg QD (n=757), φεβουξοστάτη 80 mg QD (n=756), ή αλλοπουρινόλη 300/200 mg QD (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 του ουρικού οξέος στον ορό < 6,0 mg/dL (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη, ήταν 45% για 40 mg φεβουξοστάτης, 67% για τη φεβουξοστάτη 80mg και 42% για την αλλοπουρινόλη 300/200 mg.

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 100 mg 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 αυτήν 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 ≥ 10 mg/dl θεραπεύτηκαν με φεβουξοστάτη 40 mg QD ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg QD 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg QD 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 που λάμβαναν θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 28. Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες της μελέτης (εβδομάδες 24-28) που 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, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε 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 επέκτασης μελέτες:

Μελέτη EXCEL (C02-021): Η Excel ήταν μία μελέτη τριών ετών φάσης 3, ανοικτού τύπου, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη ασφαλείας για ασθενείς που είχαν συμπληρώσει την πιλοτική φάση 3 των μελετών (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχαν εγγραφεί: φεβουξοστάτη 80 mg QD (n=649), φεβουξοστάτη 120 mg QD (n=292) και αλλοπουρινόλη (300/100 mg QD (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 αποσυρθηκαν.

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 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 QD, 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, επέκτασης μελέτης 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 QD. 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%) (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μακροχρόνιες μελέτες μετά τη διάθεση στην αγορά

Η μελέτη CARES ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή δοκιμή μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε τις καρδιαγγειακές (ΚΑ) εκβάσεις με φεβουξοστάτη έναντι αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και ιστορικό σοβαρής ΚΑ νόσου, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη, στεφανιαίας ή εγκεφαλικής διαδικασίας επαναγγείωσης, εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου με νοσηλεία, περιφερικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδης διαβήτη με ενδείξεις μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής νόσου. Για να επιτευχθεί sUA κάτω από 6 mg/dL, η δόση της φεβουξοστάτης τιτλοποιήθηκε από 40 mg έως 80 mg (ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία) και η δόση της αλλοπουρινόλης τιτλοποιήθηκε σε δόσεις των 100 mg από 300 έως 600 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια νεφρική δυσλειτουργία και από 200 έως 400 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην CARES ήταν ο χρόνος για την πρώτη εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), ένας συνδυασμός μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, ΚΑ θανάτου και επείγουσα επαναγγείωση λόγω ασταθούς στηθάγχης.

Τα καταληκτικά σημεία (πρωτεύοντα και δευτερεύοντα) αναλύθηκαν σύμφωνα με την ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (ITT) στην οποία συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από τη φαρμακευτική αγωγή της διπλά τυφλής μελέτης.

Συνολικά, το 56,6% των ασθενών διέκοψε πρόωρα τη θεραπεία της δοκιμής και το 45% των ασθενών δεν ολοκλήρωσε όλες τις επισκέψεις της δοκιμής.

Συνολικά, 6,190 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 32 μηνών και η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 728 ημέρες για τους ασθενείς της ομάδας φεβουξοστάτης (n 3098) και 719 ημέρες για τους ασθενείς της ομάδας αλλοπουρινόλης (n 3092).

Τα ποσοστά εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου MACE ήταν παρόμοια για την ομάδα της φεβουξοστάτης και της αλλοπουρινόλης (10,8% έναντι 10,4% των ασθενών, αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου [HR] 1,03, αμφίπλευρο επαναλαμβανόμενο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,87-1,23).

Στην ανάλυση των επιμέρους στοιχείων MACE, το ποσοστό ΚΑ θανάτων ήταν υψηλότερος με τη φεβουξοστάτη σε σχέση με την αλλοπουρινόλη (4,3% έναντι 3,2% των ασθενών, HR 1,34, 95% CI 1,03-1,73). Τα ποσοστά των υπόλοιπων συμβάντων MACE ήταν παρόμοια στην ομάδα φεβουξοστάτης και στην ομάδα αλλοπουρινόλης, δηλαδή μη θανατηφόρο ΕΜ (3,6% έναντι 3,8% των ασθενών, HR 0,93, 95% CI 0,72-1,21), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο (2,3% έναντι 2,3% των ασθενών, HR 1,01, 95% CI 0,73-1,41) και επείγουσα επαναγγείωση λόγω ασταθούς στηθάγχης (1,6% έναντι 1,8% των ασθενών, HR 0,86, 95% CI 0,59-1,26). Το ποσοστό θνησιμότητας

όλων των αιτιών ήταν επίσης υψηλότερο με τη φεβουξοστάτη σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη (7,8% έναντι 6,4% των ασθενών, HR 1,22, 95% CI 1,01-1,47), λόγω κυρίως του υψηλότερου ποσοστού ΚΑ θανάτων στη συγκεκριμένη ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, οι εισαγωγές στα νοσοκομεία για αρρυθμίες που δεν σχετίζονται με ισχαιμία, φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια και η νοσηλεία για παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ήταν συγκρίσιμα για την φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης στην πρόληψη και θεραπεία του Συνδρόμου Λύσης Όγκου αξιολογήθηκε στην μελέτη FLORENCE (FLO-01). Η φεβουξοστάτη έδειξε ανώτερη και ταχύτερη δραστηριότητα μείωσης του ουρικού οξέος σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη.

Η FLORENCE ήταν μία τυχαιοποιημένη (1:1), διπλά τυφλή, φάσης III, πιλοτική δοκιμή που σύγκρινε τη φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως με την αλλοπουρινόλη 200 ως 600 mg ημερησίως (μέση ημερήσια δόση αλλοπουρινόλης [\pm τυπική απόκλιση]: 349,7 \pm 112,90 mg) όσον αφορά στον έλεγχο του επιπέδου του ουρικού οξέος στον ορό. Επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να είναι υποψήφιοι για θεραπεία με την αλλοπουρινόλη ή να μην έχουν πρόσβαση στην ρασβουρικάση. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η περιοχή κάτω από την καμπύλη του ουρικού οξέος ορού (AUCsUA₁₋₈) και η μεταβολή των επιπέδων της κρεατινίνης ορού (sC) και τα δύο από την βασική γραμμή έως την Ημέρα 8.

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 346 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία και με ενδιάμεσο/υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου. Η Μέση AUCsUA₁₋₈ (mgxh/dl) ήταν σημαντικά μικρότερη με τη φεβουξοστάτη (514,0 \pm 225,71 έναντι 708,0 \pm 234,42; ελάχιστο τετράγωνο διαφοράς των μέσων: -196,794 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: -238,600; -154,988]; p<.0,0001). Επιπλέον, το μέσο επίπεδο του ουρικού οξέος ορού ήταν σημαντικά μικρότερο με τη φεβουξοστάτη από τις πρώτες 24 ώρες της θεραπείας και σε οποιοδήποτε επόμενο χρονικό σημείο. Καμία σημαντική διαφορά δεν έλαβε χώρα στην μέση μεταβολή της κρεατινίνης ορού (%) ανάμεσα στη φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη (-0,83 \pm 26,98 έναντι -4,92 \pm 16,70 αντίστοιχα, ελάχιστο τετράγωνο διαφοράς των μέσων: 4,0970 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Σε σχέση με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, καμία σημαντική διαφορά δεν ανιχνεύθηκε όσον αφορά στην εμφάνιση εργαστηριακού ΣΛΟ (8,1% και 9,2% στο σχήμα φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα, σχετικός κίνδυνος: 0,875 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) ούτε κλινικού ΣΛΟ (1,7% και 1,2% στο σχήμα φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα, σχετικός κίνδυνος: 0,994 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Η επίπτωση της συνολικής θεραπείας - εμφανιζόμενα σημεία και συμπτώματα και ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 67,6% έναντι 64,7% και 6,4% έναντι 6,4% με φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα. Στη μελέτη FLORENCE η φεβουξοστάτη κατέδειξε ανώτερο έλεγχο του επιπέδου του ουρικού οξέος στον ορό σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη σε ασθενείς που προγραμματίστηκαν να λάβουν το τελευταίο φάρμακο. Δεν υπάρχουν παρόντα διαθέσιμα δεδομένα που να συγκρίνουν τη φεβουξοστάτη με την ρασβουρικάση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με οξύ σοβαρό ΣΛΟ, π.χ. σε ασθενείς που αποτυγχάνουν με άλλες θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος.

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 $\mu\text{g/ml}$, και 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$, 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 απλή 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, το ELSTABYA 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 λευκοματίνη), 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 ^{14}C -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 του 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 του και οι συζεύκτες τους (25%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (7%).

Νεφρική δυσλειτουργία

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 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση ολική AUC της φεβουξοστάτης αυξήθηκε κατά περίπου 1,8 φορές από 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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 δυσλειτουργία

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 ό,τι 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.

Η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής και η προσομείωση δεδομένων από αρουραίους, υποδεικνύει ότι, όταν συγχορηγείται με φεβουξοστάτη, η κλινική δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχή της γονιμότητας

Σε αρσενικούς αρουραίους, 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 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

Κυτταρίνη, Μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μαγνησίου οξειδίο

Ανυδρο κolloειδές διοξείδιο του πυριτίου

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Μέσο επικάλυψης (κίτρινο) που περιέχει:

Πολυβινυλαλκοόλη, εν μέρει υδρολυμένη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκη

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί από χαρτόνι που περιέχει τον κατάλληλο αριθμό διαφανών κυψελών PVC/ PCTFE-Αλουμινίου (Aclar), με φυλλάδιο οδηγιών.

Το ELSTABYA είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 28 και 84 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε

ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

Τηλ: 210- 6604300

Fax: 210-6666749

e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

80 mg: 214/09-01-2019

120 mg: 215/09-01-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιανουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ