

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forure 80 mg comprimate filmate
Forure 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Forure 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 80 mg (sub formă de febuxostat hemihidrat).

Forure 120 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 120 mg (sub formă de febuxostat hemihidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Forure 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 76,50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Forure 120 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 114,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Forure 80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben pal până la galben, având formă de capsulă, marcate cu ” 80” pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile de 16,5 mm x 7,0 mm ± 5%.

Forure 120 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben pal până la galben, având formă de capsulă, marcate cu ” 120” pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiunile de 18,5 mm x 9,0 mm ± 5%.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Forure este indicat în tratamentul hiperuricemiei cronice în bolile în care depunerea de urați a avut deja loc (inclusiv tofus gutos și/sau artrită gutoasă în antecedente sau în prezent).

Forure 120 mg

Forure este indicat pentru prevenirea și tratamentul hiperuricemiei la pacienții adulți care efectuează chimioterapie pentru boli maligne hematologice cu risc intermediar spre ridicat de sindrom de liză tumorală (SLT)

Forure este indicat pentru adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Gută: Doza orală recomandată de Forure este 80 mg o dată pe zi, fără legătură cu orarul meselor. Dacă concentrația plasmatică de acid uric este > 6 mg/dl (357 micromol/l) după 2-4 săptămâni, poate fi luată în considerare administrarea de Forure 120 mg o dată pe zi.

Forure acționează suficient de rapid, astfel încât să permită retestarea concentrației serice de acid uric după 2 săptămâni. Scopul terapeutic îl reprezintă reducerea și menținerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dl (357 micromol/l).

Se recomandă o profilaxie a episoadelor acute de gută timp de cel puțin 6 luni (vezi pct. 4.4).

Forure 120 mg

Sindrom de liză tumorală: Doza orală recomandată de Forure este 120 mg o dată pe zi, fără legatură cu orarul meselor.

Forure trebuie început cu două zile înainte de începerea terapiei citostatice și se continuă timp de cel puțin 7 zile; cu toate acestea tratamentul poate fi prelungit până la 9 zile în funcție de durata de chimioterapie determinată clinic.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate complet la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, vezi pct. 5.2).

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Eficacitatea și siguranța febuxostatului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh clasa C).

Gută: Doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară este 80 mg. Sunt disponibile doar informații limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Forure 120 mg

Sindromul de liză tumorală: în studiul pivot de fază III (FLORENCE) doar pacienții cu insuficiență hepatică severă au fost excluși de la participare la studiu. Nu a fost necesară ajustarea dozei la pacienții înrolați pe

baza stării funcției hepatice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea febuxostatului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală

Forure poate fi utilizat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi de asemenea pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cardiovasculare

Tratamentul hiperuricemiei cronice

În timpul dezvoltării medicamentului și într-un studiu post-autorizare (CARES), la pacienții cu boli cardiovasculare majore preexistente (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină instabilă), a fost observat un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale cu febuxostat comparativ cu alopurinol.

Cu toate acestea, într-un studiu post-autorizare ulterior (FAST), febuxostat nu a fost inferior alopurinol privind evenimentele cardiovasculare letale și neletale.

Tratamentul acestui grup de pacienți trebuie efectuat cu prudență și pacienții trebuie monitorizați periodic. Pentru date suplimentare privind siguranța cardiovasculară a febuxostatului, vezi pct. 4.8 și 5.1.

Forure 120 mg

Prevenirea și tratamentul hiperuricemiei la pacienții cu risc de SLT

Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie pentru afecțiuni maligne hematologice de la un risc intermediar spre ridicat de sindrom de liză tumorală, tratat cu Forure ar trebui să fie sub o monitorizare cardiacă, după caz.

Alergie medicamentoasă / hipersensibilitate

Raportări rare de reacții alergice/de hipersensibilitate severe, inclusiv cele care pun viața în pericol, cum este sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și a reacțiilor anafilactice acute/șoc au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În cele mai multe cazuri aceste reacții au apărut în timpul primei luni de tratament cu febuxostat. O parte din acești pacienți au raportat insuficiență renală și/sau hipersensibilitate în antecedente, la alopurinol. Reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) au fost asociate cu febră, implicare hematologică, renală sau hepatică, în unele cazuri. Pacienții trebuie avertizați în legătură cu semnele și simptomele și monitorizați cu atenție pentru simptomele de reacții alergice/hipersensibilitate (vezi pct. 4.8) Tratamentul cu febuxostat trebuie întrerupt imediat dacă apar reacții alergice grave/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson deoarece întreruperea din timp este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă pacientul a prezentat reacții alergice/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și reacție acută anafilactică/șoc tratamentul cu febuxostat nu trebuie niciodată reînceput la acest pacient.

Crize gutoase acute (episoade acute de gută)

Tratamentul cu febuxostat nu trebuie inițiat până când criza gutoasă acută nu s-a rezolvat complet. Pot apărea episoade acute de gută la începerea tratamentului, din cauza modificării concentrațiilor plasmaticice de acid uric care determină mobilizarea uraților din depunerile tisulare (vezi pct. 4.8 și 5.1). La începerea tratamentului cu febuxostat, se recomandă profilaxia episoadelor acute de gută timp de cel puțin 6 luni cu un medicament antiinflamator nesteroidian sau cu colchicină (vezi pct. 4.2).

Dacă în timpul tratamentului cu febuxostat apare un episod acut de gută, tratamentul nu trebuie întrerupt. În același timp, episodul acut de gută trebuie abordat terapeutic după cum este necesar pentru fiecare pacient în parte. Tratamentul continuu cu febuxostat reduce frecvența și intensitatea episoadelor acute de gută.

Depunerea de xantină

La pacienții la care viteza de formare a uraților este mult crescută (de exemplu patologie malignă și tratamentul acesteia, sindrom Lesch-Nyhan), concentrația absolută de xantină în urină poate crește, în cazuri rare, suficient de mult astfel încât să permită depunerea la nivelul tractului urinar.

Forure 120 mg

Acest lucru nu a fost observat în studiul clinic pivot cu febuxostat în sindromul de liză tumorală.

Deoarece nu există experiență cu febuxostat, utilizarea lui la pacienții cu sindrom Lesch-Nyhan nu este recomandată.

Mercaptopurină/azatioprină

Utilizarea febuxostatului nu se recomandă la pacienții tratați concomitent cu mercaptopurină/azatioprină, deoarece inhibarea de către febuxostat a xantinoxidazei poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale mercaptopurinei/azatioprinei ce poate duce la toxicitate severă. În cazul în care asocierea nu poate fi evitată, este recomandată o scădere a dozei de mercaptopurină/azatioprină cu 20% sau mai puțin în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.5 și 5.3).

Pacienții trebuie să fie atenți monitorizați și doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie ajustată ulterior pe baza evaluării răspunsului terapeutic și a apariției eventualelor efecte toxice.

Pacienți la care s-a efectuat un transplant de organ

Deoarece nu există experiență la pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ, utilizarea de febuxostat la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

Teofilină

Administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg și o doză unică de 400 mg de teofilină la indivizi sănătoși au arătat că nu există interacțiuni farmacocinetice (vezi pct. 4.5). Febuxostat 80 mg poate fi utilizat la pacienții tratați concomitent cu teofilină fără riscul de creștere a concentrației plasmaticice de teofilină.

Nu există date pentru febuxostat 120 mg.

Tulburări hepatice

În cadrul studiilor clinice combinate de fază 3, s-au observat valori ușor anormale ale testului funcției hepatice la pacienții tratați cu febuxostat (5,0%). Se recomandă efectuarea testului funcției hepatice înainte de începerea tratamentului cu febuxostat și ulterior periodic, la recomandarea medicului (vezi pct. 5.1).

Tulburări ale glandei tiroide

S-au observat valori crescute ale TSH (>5,5 microUI/ml) la pacienții care urmează tratament de lungă durată cu febuxostat (5,5%) în cadrul studiilor deschise extinse, efectuate pe termen lung. Este necesară prudență în cazul utilizării febuxostatului la pacienții cu modificări la nivelul funcției glandei tiroide (vezi pct. 5.1).

Lactoză

Comprimatele de febuxostat conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mercaptopurină/azatioprină

Pe baza mecanismului de acțiune al febuxostatului asupra inhibării XO (xantinoxidazei), utilizarea concomitentă nu este recomandată. Inhibarea XO de febuxostat poate provoca apariția de concentrații plasmatică crescute ale acestor medicamente care să conducă la mielotoxicitate.

În cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Alegerea potrivită privind ajustarea dozei propuse, care s-a bazat pe o analiza de modelare și simulare a datelor dintr-un studiu preclinic efectuat la șobolan a fost confirmată de rezultatele unui studiu clinic de interacțiune medicament-medicament la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat azatioprină 100 mg în monoterapie și o doză mică de azatioprină (25 mg) în asociere cu febuxostat (40 sau 120 mg).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu febuxostat cu altă chimioterapie citotoxică.

Forure 80 mg: Nu există date disponibile privind siguranța febuxostatului în timpul altei terapii citotoxice.

Forure 120 mg: În studiul pivot privind sindromul de liză tumorală, febuxostatul 120 mg pe zi a fost administrat pacienților la care se administrează scheme de tratament multiple de chimioterapie, incluzând anticorpi monoclonali. Cu toate acestea, interacțiunile medicament-medicament și medicament-boală nu au fost explorate în timpul acestui studiu. Prin urmare, nu pot fi excluse interacțiuni posibile cu orice medicament citotoxic administrat concomitent.

Rosiglitazonă/substraturi CYP2C8

Febuxostatul s-a dovedit a fi un inhibitor slab al CYP2C8 *in vitro*. Într-un studiu la indivizi sănătoși, administrarea concomitentă a 120 mg febuxostat o dată pe zi cu o singură doză orală de 4 mg rosiglitazonă nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rosiglitazonei și metabolitului N-desmetilrosiglitazonă, indicând că febuxostatul nu este un inhibitor al enzimei CYP2C8, *in vivo*. Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat cu rosiglitazonă sau alte substraturi CYP2C8 să necesite modificarea dozei acestor medicamente.

Teofilină

A fost efectuat un studiu de interacțiune la indivizi sănătoși cu febuxostat pentru a evalua dacă inhibarea XO poate determina o creștere a concentrației circulante de teofilină raportată la alți inhibitori ai XO. Rezultatele studiului au arătat că administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg o dată pe zi cu teofilină 400 mg doză unică nu are niciun efect asupra farmacocineticii sau siguranței administrării teofilinei. Prin

urmare, nu este necesară atenție deosebită dacă febuxostat 80 mg și teofilina se administrează concomitent. Nu există date disponibile pentru febuxostat 120 mg.

Naproxen și alți inhibitori ai glucuronoconjugării

Metabolizarea febuxostatului depinde de enzimele uridin glucuronosiltransferaze (UGT). Medicamentele care inhibă glucuronoconjugarea, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și probenecidul, pot teoretic să afecteze eliminarea febuxostatului. La subiecții sănătoși, utilizarea concomitentă de febuxostat și naproxen 250 mg de două ori pe zi a fost asociată cu o creștere a expunerii la febuxostat (C_{max} 28%, ASC 41% și $t_{1/2}$ 26%). În cadrul studiilor clinice, utilizarea de naproxen sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene/inhibitori Cox-2 nu a fost asociată cu o creștere semnificativă clinic a frecvenței evenimentelor adverse.

Febuxostatul poate fi administrat în asociere cu naproxen, fără a fi necesară modificarea dozei de febuxostat sau de naproxen.

Inductori ai glucuronoconjugării

Inductorii puternici ai enzimelor UGT pot determina o metabolizare crescută și o eficacitate redusă a febuxostatului. Prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de acid uric timp de 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului cu un inductor puternic al glucuronoconjugării. În mod similar, încetarea tratamentului cu un inductor poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de febuxostat.

Colchicină/indometacin/hidroclorotiazidă/warfarină

Febuxostatul poate fi administrat în asociere cu colchicină sau indometacin, fără a fi necesară modificarea dozei de febuxostat sau de substanță activă administrată concomitent.

Nu este necesară modificarea dozei de febuxostat în cazul administrării în asociere cu hidroclorotiazidă.

Nu este necesară modificarea dozei de warfarină în cazul administrării în asociere cu febuxostat. La subiecții sănătoși administrarea de febuxostat (80 mg sau 120 mg pe zi) în asociere cu warfarina nu are efect asupra farmacocineticii warfarinei. Activitatea INR și a factorului VII nu au fost, de asemenea, influențate de administrarea concomitentă cu febuxostat.

Desipramină/substraturi CYP2D6

S-a demonstrat că febuxostatul este un inhibitor slab al CYP2D6 *in vitro*. În cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși, 120 mg febuxostat zilnic a determinat o creștere medie de 22% a ASC a desipraminei, un substrat CYP2D6 indicând un posibil efect inhibitor slab al febuxostatului asupra enzimei CYP2D6 *in vivo*. Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat și alte substraturi CYP2D6 să necesite modificarea dozei acestor compuși.

Antiacide

S-a demonstrat că ingerarea concomitentă a unui antiacid care conține hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu întârzie absorbția febuxostatului (cu aproximativ 1 oră) și determină o scădere cu 32% a C_{max} , dar fără a se observa modificări semnificative ale ASC. Prin urmare, febuxostatul poate fi administrat fără a se ține cont de utilizarea de antiacide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea febuxostatului în cursul unui număr foarte limitat de sarcini nu a indicat reacții adverse ale febuxostatului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale sau nașterii

(vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Febuxostatul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă febuxostatul este excretat în laptele matern. Studiile la animale au arătat excreția acestei substanțe active în laptele matern și afectarea dezvoltării puilor alăptați. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Febuxostatul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studii asupra funcției de reproducere la animale cu doze până la 48 mg/kg și zi nu au demonstrat reacții adverse dependente de doză asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Efectul febuxostatului asupra fertilității la om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Au fost raportate somnolență, amețeli parestezie și vedere încețoșată la utilizarea febuxostatului. Pacienții trebuie să fie prudenți înainte de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a participa la activități periculoase, până în momentul în care sunt absolut siguri că Forfure nu le afectează negativ performanțele.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice (4072 de subiecți tratați cu cel puțin o doză de 10 mg până la 300 mg), în studiile de siguranță post-autorizare (studiul FAST: 3001 subiecți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de 80 mg până la 120 mg) și experiența la pacienții cu gută de după punerea pe piață sunt crizele acute de gută, funcționarea anormală a ficatului, diaree, greață, cefalee, amețelă, dispnee, erupții cutanate tranzitorii, prurit, artralgie, mialgie, dureri ale extremităților, edeme și fatigabilitate. Aceste reacții adverse au fost în general ușoare sau moderate ca gravitate. Reacții rare de hipersensibilitate severă, la febuxostat, unele dintre ele asociate cu simptome sistemice și evenimente rare de moarte cardiacă subită au fost raportate după punerea pe piață.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) care au apărut la pacienții tratați cu febuxostat sunt prezentate mai jos.

Forure 120 mg:

Frecvența se bazează pe studiile clinice și pe experiența după punerea pe piață la pacienții cu gută.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse legate de tratament în cadrul studiilor combinate de fază 3, extinse pe termen lung, studii de siguranță post autorizare și experiența după punerea pe piață la pacienții cu gută

Tulburări hematologice și limfatice	<u>Rare</u> Pancitopenie, trombocitopenie, agranulocitoză*, anemie [#]
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> Reacții anafilactice*, hipersensibilitate medicamentoasă*

Tulburări endocrine	<u>Mai puțin frecvente</u> Creștere a valorilor serice ale TSH, hipotiroidism [#]
Tulburări oculare	<u>Mai puțin frecvente</u> Vedere încetșată
	Rare Ocluzie a arterei retiniene [#]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Frecvente***</u> Atac acut de gută
	<u>Mai puțin frecvente</u> Diabet zaharat, hiperlipidemie, scădere a apetitului alimentar, creștere ponderală
	Rare Scădere ponderală, creștere a apetitului alimentar, anorexie
Tulburări psihice	<u>Mai puțin frecvente</u> Scădere a libidoului, insomnie
	Rare Nervozitate, stare depresivă [#] , tulburări ale somnului [#]
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Cefalee, amețală
	<u>Mai puțin frecvente</u> Parestezie, hemipareză, somnolență, letargie [#] , modificări ale simțului gustativ, hipoestezie, hiposmie
	Rare Ageuzie [#] , senzație de arsură [#]
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Mai puțin frecvente</u> Tinitus
	Rare Vertij [#]
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente</u> Fibrilație atrială, palpitații, modificări ale ECG, aritmie [#]
	Rare Moarte cardiacă subită*
	<u>Forure 120 mg:</u> <u>Mai puțin frecvente</u> Bloc de ramură stângă (vezi pct. Sindrom de liză tumorală), tahicardie sinusală (vezi pct. Sindrom de liză tumorală)
Tulburări vasculare	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipertensiune arterială, eritem facial, bufeuri

	<p><u>Rare</u> Colaps circulator[#]</p> <p><u>Forure 120 mg:</u> <u>Mai puțin frecvente</u> Hemoragie (vezi pct. Sindrom de liză tumorală)</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p><u>Frecvente</u> Dispnee</p>
	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, infecție a căilor respiratoria inferioare[#], tuse, rinoree[#]</p>
	<p><u>Rare</u> Pneumonie[#]</p>
Tulburări gastro-intestinale	<p><u>Frecvente</u> Diaree**, greață</p>
	<p><u>Mai puțin frecvente:</u> Durere abdominală, durere în abdomenul superior[#], distensie abdominală, boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, xerostomie, dispepsie, constipație, scaune frecvente, flatulență, disconfort gastro-intestinal, ulcerăție a mucoasei bucale, umflare a buzelor[#], pancreatită</p>
	<p><u>Rare</u> Perforație gastro-intestinală[#], stomatită[#],</p>
Tulburări hepatobiliare	<p><u>Frecvente</u> Tulburări ale funcției hepatice**</p>
	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Colelitiază</p>
	<p><u>Rare</u> Hepatită, icter*, leziune hepatică*, colecistită[#]</p>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p><u>Frecvente</u> Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv alte tipuri de erupții raportate cu frecvență mai scăzută, vezi mai jos), prurit</p>
	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Dermatită, urticarie, prurit, decolorare a pielii, leziuni cutanate, peteșii, erupție maculară, erupție maculopapulară, erupție papulară, hiperhidroză, alopecie, eczemă[#], eritem, transpirații nocturne[#], psoriazis[#], erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă[#]</p>
	<p><u>Rare</u> Necroliză epidermică toxică*, Sindrom Stevens-Johnson*, angioedem*, reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice*, erupție generalizată (severă)*, erupție exfoliativă, erupție foliculară, erupție veziculară, erupție pustulară, erupție eritematoasă, erupție morbiliformă</p>

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Frecvente</u> Artralgie, migralgie, dureri la nivelul extremităților [#]
	<u>Mai puțin frecvente</u> Artrită, dureri musculo-scheletice, slăbiciune musculară, spasme musculare, întindere musculară, bursită, umflare a articulațiilor [#] , durere de spate [#] , rigiditate musculo-scheletică [#] , rigiditate articulară [#]
	<u>Rare</u> Rabdomioliză*, sindromul coafei rotatorilor [#] , polimialgie reumatică [#]
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență renală, litiază renală, hematurie, polakiurie, proteinurie, micțiune de urgență, infecții ale tractului urinar [#]
	<u>Rare</u> Nefrită tubulointerstițială*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Mai puțin frecvente</u> Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Frecvente</u> Edeme, fatigabilitate
	<u>Mai puțin frecvente</u> Durere toracică, disconfort toracic, durere [#] , stare de rău [#]
	<u>Rare</u> Sete, senzație de căldură [#]
Investigații diagnostice	<u>Mai puțin frecvente</u> Creștere a amilazemiei, scădere a numărului de trombocite, scădere a numărului de leucocite, scădere a numărului de limfocite, creștere a creatinemiei, creștere a creatininemiei, scădere a valorii hemoglobinei, creștere a ureei sanguine, creștere a trigliceridelor sanguine, creștere a colesterolului plasmatic, scădere a hematocritului, creștere a dehidrogenazei lactate sanguine, creștere a kaliemiei, creștere a INR [#]
	<u>Rare</u> Creștere a glicemiei, prelungire a timpului de tromboplastină parțial activat, scădere a numărului de hematii, creștere a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor creatinfosfokinazei sanguine*
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	<u>Mai puțin frecvente</u> Contuzii [#]

*Reacții adverse raportate după punerea pe piață

**Diareea neinfecțioasă și modificările testelor funcționale hepatice care au apărut în timpul tratamentului în studiile de fază 3 combinate sunt mai frecvente la pacienții tratați concomitent cu colchicină.

***Pentru incidența atacurilor acute de gută vezi pct. 5.1, în studiile individuale randomizate controlate de fază 3.

#Reacții adverse raportate din studiile de siguranță post-autorizare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Rare reacții grave de hipersensibilitate la febuxostat care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție anafilactică/șoc au apărut după punerea pe piață. Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică sunt caracterizate prin erupție cutanată progresivă asociată cu pustule sau leziuni ale mucoasei și iritație oculară. Reacțiile de hipersensibilitate la febuxostat pot fi asociate cu următoarele simptome: reacții cutanate caracterizate prin erupție maculopapulară infiltrativă, erupție cutanată generalizată sau exfoliativă, dar și leziuni cutanate, edem facial, febră, anomalii hematologice cum este trombocitopenia și eozinofilia și afectarea unuia sau mai multor organe (ficat și rinichi inclusiv nefrita tubulointerstițială) (vezi pct. 4.4)

Crizele de gută au fost raportate frecvent la scurt timp după începerea tratamentului și în timpul primelor luni. Ulterior, frecvența episoadelor de gută scade în timp. Se recomandă profilaxia episoadelor de gută (vezi pct. 4.2 și 4.4)

Forure 120 mg

Sindrom de liză tumorală

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul pivot de fază 3, randomizat, dublu-orb, FLORENCE (FLO-01) care a comparat febuxostat cu alopurinol (346 de pacienți tratați cu chimioterapie pentru afecțiuni maligne hematologice, la risc intermediar spre ridicat de SLT), doar 22 (6,4%) pacienți au manifestat reacții adverse și anume 11 (6,4%) pacienți din fiecare grup de tratament. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate.

În total, studiul FLORENCE nu a evidențiat nicio problemă de siguranță deosebită în plus față de experiența anterioară cu febuxostat în gută, cu excepția următoarelor trei reacții adverse (enumerare mai sus în tabelul 1).

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: bloc de ramură stângă, tahicardie sinusală

Tulburări vasculare:

Mai puțin frecvente: hemoragie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La pacienții cu supradozaj trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antigutoase, preparate care inhibă producția de acid uric, codul ATC: M04AA03

Mecanism de acțiune

Acidul uric este produsul final al metabolismului purinei la om și este generat în cascada hipoxantină → xantină → acid uric. Ambele etape ale transformărilor de mai sus sunt catalizate prin xantinoxidază (XO). Febuxostatul este un derivat 2-ariltiazolic care își atinge efectul terapeutic de scădere a concentrației plasmatice de acid uric prin inhibarea selectivă a XO. Febuxostatul este un inhibitor puternic, selectiv, nepurinic al XO (NP-SIXO), cu o valoare *in vitro* a constantei inhibitorii K_i mai mică decât un nanomol. S-a demonstrat că febuxostatul inhibă puternic atât forma oxidată a XO, cât și pe cea redusă. La concentrații terapeutice, febuxostatul nu inhibă alte enzime implicate în metabolismul purinic sau pirimidinic, și anume guanindezaminaza, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza, orotat-fosforibozil-transferaza, orotidin-monofosfat-decarboxilaza sau purin-nucleozid-fosforilaza.

Eficacitate și siguranță clinică

Gută

Eficacitatea febuxostatului a fost demonstrată în cadrul a trei studii pivot de fază 3 (cele două studii pivot, APEX și FACT și studiul adițional CONFIRMS, descrise mai jos), desfășurate la 4101 pacienți cu hiperuricemie și gută. În fiecare studiu pivot de fază 3, febuxostatul a demonstrat o capacitate superioară de a reduce și menține concentrațiile plasmatice de acid uric, comparativ cu alopurinolul. Criteriul de evaluare final principal privind eficacitatea din studiile APEX și FACT l-a reprezentat proporția pacienților la care ultimele 3 concentrații lunare plasmatice de acid uric au fost $< 6,0$ mg/dl (357 micromol/l). În studiul suplimentar de fază 3, CONFIRMS, pentru care rezultatele au devenit disponibile după ce a fost eliberată pentru prima dată autorizația de punere pe piață pentru febuxostat, criteriul de evaluare final principal privind eficacitatea a fost proporția de pacienți al căror nivel de urat plasmatic a fost $< 6,0$ mg/dl la ultima vizită. În aceste studii nu au fost incluși pacienți cu transplant de organe (vezi pct. 4.4).

Studiul APEX: Studiul de eficacitate cu febuxostat, controlat cu placebo și alopurinol (APEX), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu durata de 28 săptămâni. Au fost randomizați o mie șaptezeci și doi (1072) pacienți: placebo (n=134), febuxostat 80 mg zilnic (n=267), febuxostat 120 mg zilnic (n=269), febuxostat 240 mg zilnic (n=134) sau alopurinol (300 mg zilnic [n=258] pentru pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei $\leq 1,5$ mg/dl sau 100 mg zilnic [n=10] pentru pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei $> 1,5$ mg/dl și $\leq 2,0$ mg/dl). Ca doză de evaluare pentru siguranță s-au folosit două sute patruzeci mg febuxostat (de 2 ori mai mult decât cea mai mare doză recomandată).

Studiul APEX a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg zilnic, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu doze de alopurinol utilizate în mod obișnuit, 300 mg (n=258)/100 mg (n=10), în reducerea concentrației plasmatice de acid uric sub 6 mg/dl (357 micromol/l) (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Studiul FACT: Studiul clinic cu febuxostat, controlat cu alopurinol (FACT), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu durata de 52 săptămâni. Au fost randomizați șapte sute șaptezeci

(760) pacienți: febuxostat 80 mg zilnic (n=256), febuxostat 120 mg zilnic (n=251) sau alopurinol 300 mg zilnic (n=253).

Studiul FACT a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu doza de alopurinol utilizată în mod obișnuit, 300 mg, în reducerea și menținerea concentrației plasmatice de acid uric sub 6 mg/dL (357 micromol/l).

Tabelul 2 prezintă rezumatul rezultatelor criteriului de evaluare final principal de eficacitate:

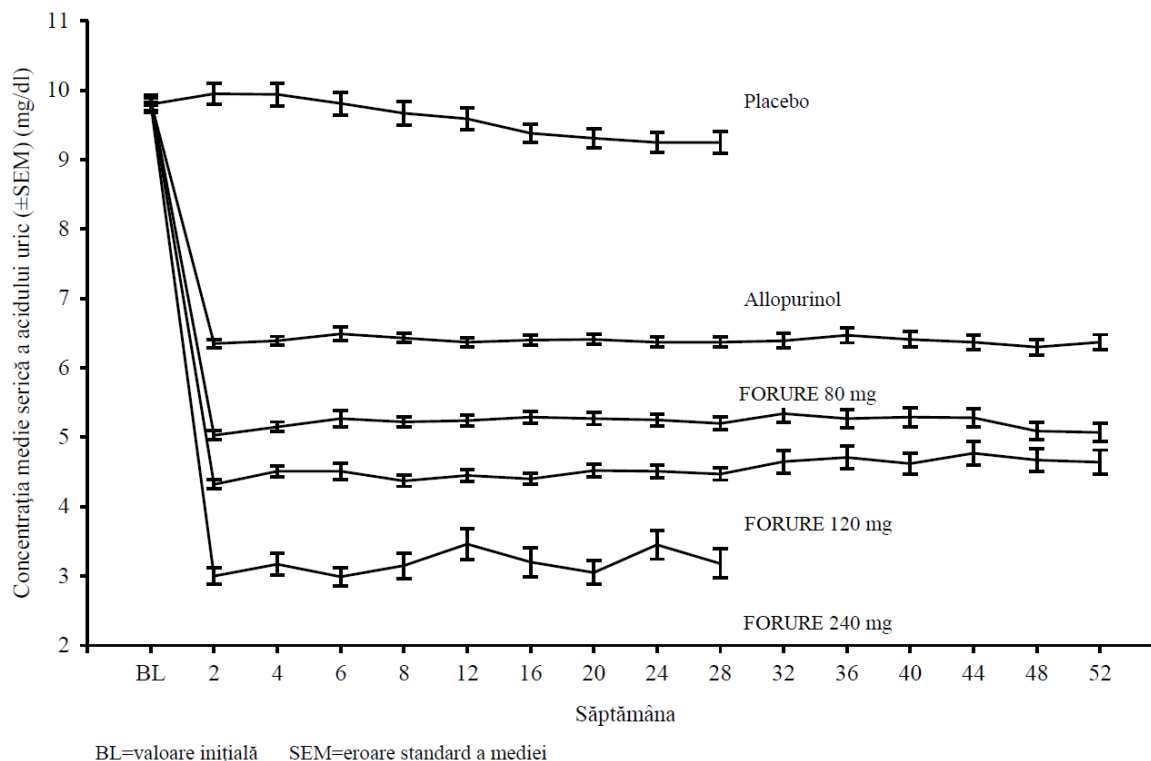
Tabelul 2: Proporția pacienților cu concentrații plasmatice ale acidului uric < 6,0 mg/dl (357 micromol/l)

Ultimele trei vizite lunare

Studiul	Febuxostat 80 mg zilnic	Febuxostat 120 mg zilnic	Alopurinol 300/100 mg zilnic ¹
APEX (28 săptămâni)	48% * (n=262)	65%*.*# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 săptămâni)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21% (n=251)
Rezultate combinate	51% * (n=517)	63%*.*# (n=519)	22% (n=519)
¹ rezultatele provenite de la subiecții cărora li s-au administrat fie 100 mg zilnic (n=10: pacienți cu valoarea creatininemiei > 1,5 și ≤ 2,0 mg/dl), fie 300 mg zilnic (n=509) au fost colectate pentru analiză. * p < 0,001 față de alopurinol, # p < 0,001 față de 80 mg			

Capacitatea febuxostatului de a reduce concentrațiile plasmatice de acid uric a fost rapidă și persistentă. Reducerea concentrației plasmatice de acid uric la < 6,0 mg/dl (357 micromol/l) a fost observată la vizita din săptămâna 2 și s-a menținut pe toată durata tratamentului. Concentrațiile plasmatice medii de acid uric de-a lungul timpului pentru fiecare grup de tratament din cadrul celor două studii pivot de fază 3 sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1 Concentrațiile serice medii ale acidului uric în studiile pivot combinate de fază 3



Notă: 509 pacienți au fost tratați cu alopurinol 300 mg zilnic; 10 pacienți cu creatininemia > 1,5 și < 2,0 mg/dl au fost tratați cu 100 mg zilnic. (10 pacienți din 268 din studiul APEX). S-au folosit 240 mg febuxostat pentru evaluarea siguranței febuxostatului la o doză de două ori mai mare decât cea mai mare doză recomandată.

Studiul CONFIRMS: Studiul CONFIRMS a fost un studiu de fază 3, randomizat, controlat, cu durata de 26 săptămâni pentru evaluarea siguranței și eficacității febuxostat 40 mg și 80 mg, în comparație cu alopurinol 300 mg sau 200 mg la pacienții cu gută și hiperuricemie. Au fost înrolați un număr total de două mii două sute șaiszeci și nouă (2269) de pacienți: febuxostat 40 mg zilnic (n=757), febuxostat 80 mg zilnic, (n=756) sau alopurinol 300/200 zilnic (n=756). Cel puțin 65% dintre pacienți aveau insuficiență renală ușoară-moderată (cu un clearance al creatininei de 30-89 ml/min). Profilaxia episoadelor acute de gută a fost obligatorie timp de 26 de săptămâni. Proporția pacienților cu concentrația plasmatică a acidului uric < 6,0 mg/dl (357 micromol/l) la vizita finală, a fost de 45% pentru 40 mg febuxostat, 67% pentru febuxostat 80 mg și, respectiv 42% pentru alopurinol 300/200 mg.

Criteriul de evaluare final principal în subgrupa de pacienți cu insuficiență renală

Studiul APEX a evaluat eficacitatea la 40 pacienți cu insuficiență renală (adică valoarea inițială a creatininemiei > 1,5 mg/dl și ≤ 2,0 mg/dl). Pentru subiecții cu insuficiență renală care au fost randomizați la alopurinol, doza a fost limitată la 100 mg zilnic. Febuxostatul a atins criteriul final principal de eficacitate la 44% (80 mg zilnic), 45% (120 mg zilnic) și 60% (240 mg zilnic) dintre pacienți, comparativ cu 0% la grupurile cu alopurinol 100 mg zilnic și placebo.

Nu au existat diferențe semnificative clinic ale reducerii procentuale a concentrației plasmatice de acid uric la subiecții sănătoși, indiferent de funcția renală (58% la grupul cu funcție renală normală și 55% la grupul cu disfuncție renală severă).

O analiză a pacienților cu gută și insuficiență renală definită prospectiv în studiul CONFIRMS și care a arătat că febuxostatul a fost semnificativ mai eficient în reducerea concentrației plasmatice a uraților la $< 6,0$ mg/dl comparativ cu alopurinol 300 mg/200 mg la pacienții care au avut gută cu insuficiență renală ușoară spre moderată (65% din pacienții incluși în studiu).

Criteriul de evaluare final principal în subgrupa de pacienți cu AUs ≥ 10 mg/dl

Aproximativ 40% dintre pacienți (APEX și FACT împreună) au avut o valoare inițială a AUs ≥ 10 mg/dl. În acest subgrup, febuxostatul a atins criteriul final principal de eficacitate (AUs $< 6,0$ mg/dl la ultimele 3 vizite) la 41% (80 mg zilnic), 48% (120 mg zilnic) și 66% (240 mg zilnic) dintre pacienți, comparativ cu 9% la grupurile cu alopurinol 300 mg/100 mg zilnic și 0% în grupurile cu placebo.

În studiul CONFIRMS proporția pacienților care au atins criteriul de evaluare final principal de eficacitate (AUs $< 6,0$ mg/dl la vizita finală) pentru pacienții cu concentrația plasmatică inițială a acidului uric ≥ 10 mg/dl tratați cu febuxostat 40 mg zilnic au fost de 27% (66/249), cu febuxostat 80 mg zilnic au fost 49% (125/254) și, respectiv cu alopurinol 300 mg/200 mg zilnic au fost 31% (72/230).

Rezultate clinice: proporția pacienților care necesită tratament pentru un episod acut de gută
Studiul APEX: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți incluși în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) și placebo (20%). Episoadele acute de gută au crescut după perioada de profilaxie și au scăzut treptat în timp. Între 46% și 55% din subiecți au fost tratați pentru episoadele acute de gută din săptămâna 8 până în săptămâna 28. S-au raportat episoade acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 24-28) 15% la subiecții tratați cu febuxostat 80 mg, 120 mg, 14% (alopurinol 300 mg) și 20% (placebo).

Studiul FACT: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți aflați în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu grupurile de tratament cu febuxostat 80 mg (22%) și alopurinol 300 mg (21%). După o perioadă de 8 săptămâni de profilaxie incidența episoadelor acute a crescut și a scăzut treptat în timp, (64% și 70% din subiecții la care s-a administrat tratament pentru episoadele acute de gută din săptămânile 8-52). Episoadele acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 49-52) au fost observate la 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) și 11% (alopurinol 300 mg) dintre subiecți.

Proporția subiecților care necesită tratament pentru un episod acut de gută (studiile APEX și FACT) a fost mai redusă numeric la grupurile care au atins o concentrație plasmatică medie a uraților după momentul inițial < 6 mg/dl, < 5 mg/dl sau < 4 mg/dl, comparativ cu grupul care a atins o concentrație plasmatică medie a uraților după momentul inițial ≥ 6 mg/dl în ultimele 32 săptămâni din perioada de tratament (intervalele săptămâna 20 - săptămâna 24 până la săptămânile 49-52).

În timpul studiului CONFIRMS, procentul de pacienți care au necesitat tratament pentru episoade acute de gută (ziua 1 până în luna a 6-a) a fost 31% pentru grupurile cu febuxostat 80 mg și, respectiv 25% pentru grupurile cu alopurinol. Nu s-a observat nicio diferență între proporția de pacienți care au necesitat tratament pentru episoadele acute de gută la pacienții cu febuxostat 80 mg și cei cu 40 mg.

Studii extinse, deschise, de lungă durată

Studiul EXCEL (C02-021): studiu clinic deschis, de fază 3, a fost un studiu de 3 ani, deschis, multicentric, randomizat, controlat cu alopurinol de evaluare a siguranței, extins, la pacienții care au terminat studiile

pivot de fază III (APEX sau FACT). Au fost înrolați 1086 pacienți: febuxostat 80 mg zilnic (n=649), febuxostat 120 mg zilnic (n=292) și alopurinol 300/100 mg zilnic (n=145). Aproximativ 69% dintre pacienți nu au necesitat schimbarea tratamentului pentru a avea un tratament final stabil. Pacienții care au avut 3 valori consecutive a AUs > 6,0 mg/dl au fost retrași.

Concentrațiile plasmatice de urați au fost menținute (adică 91% și 93% dintre pacienții aflați în tratament inițial cu febuxostat 80 mg și, respectiv 120 mg, care au avut valoarea AUs < 6 mg/dl în luna 36).

Date provenite din trei ani de studii au arătat o scădere a incidenței episoadelor acute de gută, mai puțin de 4% dintre pacienți necesitând tratament pentru un episod acut (adică mai mult de 96% dintre pacienți nu au necesitat tratament pentru un episod acut) la lunile 16-24 și 30-36.

46% și 38% dintre pacienții cu tratament final stabil cu febuxostat 80 mg sau 120 mg, zilnic, au avut o vindecare completă a tofusului primar palpabil de la început la vizita finală.

Studiul FOCUS (TMX-01-005) a fost un studiu de fază 2 cu durata de 5 ani, deschis, multicentric, extins privind evaluarea siguranței la pacienții care au terminat studiul dublu orb TMX-00-004, cu durata de 4 săptămâni, privind stabilirea dozei de febuxostat. 116 pacienți au fost înrolați și li s-a administrat inițial febuxostat 80 mg zilnic. 62% dintre pacienți nu au necesitat ajustarea dozei pentru menținerea AUs < 6 mg/dL și 38% dintre pacienți au avut nevoie de ajustarea dozei pentru a atinge o doză finală stabilă.

Proporția de pacienți cu concentrația plasmatică de urați < 6 mg/dl (357 micromol/l) la vizita finală a fost mai mare de 80% (81-100%) la fiecare doză de febuxostat.

În cadrul studiilor clinice de fază 3, s-au observat valori ușor anormale ale testului funcției hepatice la pacienții tratați cu febuxostat (5,0%). Aceste valori au fost similare celor raportate pentru alopurinol (4,2%) (vezi pct. 4.4). S-au observat valori crescute ale TSH (> 5,5 microUI/ml) la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu febuxostat (5,5%) și cu alopurinol (5,8%) în cadrul studiilor deschise extinse, desfășurate pe termen lung (vezi pct. 4.4).

Studii post punere pe piață pe termen lung

Studiul CARES a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, care a comparat rezultatele CV obținute cu febuxostat versus alopurinol la pacienții cu gută și antecedente de boală CV majoră incluzând IM, spitalizare pentru angina instabilă, procedură de revascularizare coronariană sau cerebrală, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu spitalizat, boală vasculară periferică sau diabet cu evidențierea afectării microvasculare sau macrovasculare. Pentru a atinge o concentrație a AUs mai mică de 6 mg/dl, doza de febuxostat a fost titrată de la 40 mg până la 80 mg (indiferent de funcția renală) și doza de alopurinol a fost titrată în creșteri de 100 mg de la 300 la 600 mg la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară și de la 200 la 400 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată.

Obiectivul primar în studiul CARES a fost timpul până la prima apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (EACM), un obiectiv compus reprezentat de IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal, deces CV și angină instabilă cu revascularizare coronariană urgentă.

Obiectivele primare și secundare de evaluare au fost examinate în funcție de analiza intenției de tratament (ITT) care include toți pacienții care au fost randomizați și care au primit cel puțin o doză de medicament în timpul studiului.

În total, 56,6% dintre pacienți au întrerupt studiul prematur și 45% dintre pacienți nu au efectuat toate vizitele studiului.

În total, 6190 pacienți au fost monitorizați timp de 32 luni, durata medie de expunere a pacienților din grupul tratat cu febuxostat (n=3098) fiind de 728 zile, iar în grupul tratat cu alopurinol (n=3092) de 719 zile.

Obiectivul primar de evaluare, EACM, a apărut în procente similare în grupurile de tratament cu febuxostat și alopurinol (10,8%, respectiv 10,4% dintre pacienți; risc relativ [RR] 1,03; intervalul de încredere [Î] 95% bilateral 0,89-1,21).

În analiza componentelor individuale ale EACM, raportul deceselor CV a fost mai mare pentru febuxostat decât pentru alopurinol (4,3% vs 3,2% pacienți; RR 1,34; 95% Î 1,03-1,73). Procentele celorlalte EACM au fost asemănătoare în grupurile cu febuxostat și alopurinol, de exemplu, IM non-letal (3,6% vs 3,8% dintre pacienți; RR 0,93; 95% Î (0,72-1,21), accident vascular cerebral non-letal (2,3% vs 2,3% dintre pacienți; RR 1,01; 95% Î (0,73-1,41) și revascularizarea de urgență datorată anginei instabile (1,6% vs 1,8% dintre pacienți; RR 0,86; 95% Î 0,59-1,26). De asemenea, rata mortalității din toate cauzele a fost mai mare în grupul tratat cu febuxostat față de cel cu alopurinol (7,8% vs 6,4% dintre pacienți; RR 1,22; 95% Î 1,01-1,47), aspect determinat, în principal, de numărul mai mare de decese de cauză CV în acest grup (vezi pct. 4.4).

Procentul spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă, pentru aritmii care nu au fost asociate cu ischemia, evenimente tromboembolice venoase și pentru accidente ischemice tranzitorii, a fost comparabil pentru febuxostat și alopurinol.

Studiul FAST este un studiu prospectiv, randomizat, deschis, cu obiectiv final orb, care compară profilul de siguranță cardiovascular al febuxostat față de alopurinol la pacienți cu hiperuricemie cronică (când depunerea de urați a avut loc deja) și factorii de risc cardiovascular (de exemplu, pacienți cu vârsta de 60 ani sau mai în vârstă și cel puțin un factor de risc cardiovascular). Pacienții eligibili au primit alopurinol înainte de randomizare, iar ajustarea dozelor a fost necesară, la nevoie, în conformitate cu deciziile clinice, recomandările EULAR și dozele aprobate. La finalul fazei de administrare a alopurinol, pacienții cu nivelul sUA < 0,36 mmol/L (<6 mg/dL) sau cei care au primit doza maximă tolerată de alopurinol sau doza maximă autorizată, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi tratament fie cu febuxostat, fie cu alopurinol. Obiectivul primar al studiului FAST a fost timpul până la prima apariție a oricărui eveniment inclus în obiectivul compozit al Antiplaquet Trialists' Collaborative (APTC) cum sunt:

- i) spitalizarea pentru IM non-letal/ sindrom coronarian acut (ACS) cu biomarker pozitiv;
- ii) accident vascular cerebral non-letal;
- iii) deces de cauză cardiovasculară.

Analiza primară a fost bazată pe abodarea privind tratamentul (OT).

În total, 6128 pacienți au fost randomizați, 3063 cu febuxostat și 3065 cu alopurinol.

În analiza primară OT, febuxostat a fost non-inferior față de alopurinol în incidența obiectivului primar, care a apărut la 172 pacienți (1,72/100 pacienți ani) pentru febuxostat comparativ cu 241 pacienți (2,05/100 pacienți ani) cu alopurinol cu ajustarea RR 0,85 (95% Î: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Analiza OT pentru obiectivul primar în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau SCA nu a arătat diferențe semnificative între grupurile de tratament: au fost 65 pacienți (9,5%) cu reacții în grupul febuxostat și 83 (11,8%) pacienți cu reacții în grupul alopurinol; ajustarea RR 1,02 (95% Î: 0,74 – 1,42); $p = 0,202$.

Tratamentul cu febuxostat nu a fost asociat cu o creștere a deceselor CV sau a deceselor din toate cauzele, în total sau în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau SCA. În total, au fost mai puține decese în grupul febuxostat (62 decese de cauză CV și 108 decese din toate cauzele), decât în grupul alopurinol (82 decese de cauză CV și 174 decese din toate cauzele).

Nivelurile de acid uric au fost reduse mai mult sub tratamentul cu febuxostat decât sub tratamentul cu alopurinol.

Forure 120 mg

Sindrom de liză tumorală

Eficacitatea și siguranța Febuxostat Aurobindo în prevenirea și tratamentul sindromului de liză tumorală a fost evaluată în studiul FLORENCE (FLO-01). Febuxostat Aurobindo a demonstrat o activitate superioară și mai rapidă a activității de scădere a uraților, comparativ cu alopurinol.

FLORENCE a fost un studiu pivot de faza III, randomizat (1:1), dublu-orb, de comparare, Febuxostat Aurobindo 120 mg o dată pe zi cu alopurinol 200 mg la 600 mg pe zi (doza medie zilnică de alopurinol [\pm deviația standard]: $349,7 \pm 112,90$ mg) în ceea ce privește controlul concentrațiilor plasmatice de acid uric. Pacienții eligibili fie au fost candidați pentru tratament cu alopurinol fie nu au luat rasburicază. Criteriile de evaluare principale au fost zona de sub curbă de acid uric seric (ASC sUA1-8) și modificarea valorilor creatininei serice (sC) de la valoarea inițială la ziua 8.

În total, au fost incluși 346 de pacienți cu boli hematologice maligne cărora li se efectuează chimioterapie și cu risc intermediar/ridicat de sindrom de liză tumorală. Media ASC sUA1-8 (mg x h/dl) a fost semnificativ mai mică cu febuxostat ($514,0 \pm 225,71$ comparativ cu $708,0 \pm 234,42$; ultimul pătrat însemnând diferența: $-196,794$ [95% interval de încredere: $-238,600$; $-154,988$], $p < 0,0001$). În plus, concentrația plasmatică medie de acid uric a fost semnificativ mai mică cu febuxostat în primele 24 de ore de tratament și în orice moment care urmează. Nu a apărut nicio diferență semnificativă în modificarea mediei de creatinină serică (%) între febuxostat și respectiv alopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ comparativ cu $-4,92 \pm 16,70$; ultimul pătrat înseamnă diferența: $4,0970$ [95% interval de încredere: $-0,6467$, $8,8406$], $p = 0,0903$). Cu privire la criteriile de evaluare secundare, nu a fost determinată o diferență semnificativă în ceea ce privește incidența SLT în laborator (8,1% și 9,2% la febuxostat și alopurinol, respectiv, riscul relativ: $0,875$ [95% interval de încredere: $0,4408$, $1,7369$], $p = 0,8488$) nici de SLT clinic (1,7% și 1,2% febuxostat și alopurinol, respectiv; riscul relativ: $0,994$ p [95% interval de încredere: $0,9691$, $1,0199$]; $p = 1,0000$). Incidența semnelor generale de tratament de urgență și simptomelor și reacțiilor adverse a fost de 67,6% față de 64,7% și 6,4% față de 6,4% cu febuxostat și respectiv alopurinol. În studiul FLORENCE, febuxostatul a demonstrat un control superior al concentrațiilor plasmatice de acid uric, comparativ cu alopurinol la pacienții programați pentru a utiliza acest medicament. Nu există informații disponibile în prezent pentru a compara febuxostatul cu rasburicază. Eficacitatea și siguranța febuxostat nu a fost stabilită la pacienții cu SLT acută, severă, de exemplu, la pacienții care nu au răspuns la alte terapii de scădere a concentrațiilor de urați.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a febuxostatului au crescut proporțional cu doza, după administrarea de doze unice și repetate de 10 mg până la 120 mg. Pentru dozele cuprinse între 120 mg și 300 mg, pentru febuxostat s-a observat o creștere a ASC mai mare decât proporțională cu doza. Nu există o acumulare importantă în cazul administrării de doze cuprinse între 10 mg și 240 mg la intervale de 24 ore. Febuxostatul are un timp mediu aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 5 până la 8 ore.

Au fost efectuate analize populaționale de farmacocinetică/farmacodinamie la 211 pacienți cu hiperuricemie și gută, tratați cu febuxostat 40-240 mg zilnic. În general, parametrii farmacocinetici ai febuxostatului estimați prin aceste analize sunt în concordanță cu cei obținuți de la subiecții sănătoși, indicând faptul că subiecții sănătoși sunt reprezentativi pentru evaluarea farmacocinetică/farmacodinamică la populația pacienților cu gută.

Absorbție

Febuxostatul se absoarbe rapid (t_{max} de 1,0-1,5 ore) și în proporție mare (cel puțin 84%). După doze unice sau repetate de 80 mg și 120 mg administrate oral o dată pe zi, C_{max} este de aproximativ 2,8-3,2 microg/ml, respectiv 5,0-5,3 microg/ml. Biodisponibilitatea absolută a formulării comprimat de febuxostat nu a fost studiată.

După administrarea orală a unor doze repetate de 80 mg o dată pe zi sau a unei doze unice de 120 mg cu o masă bogată în grăsimi, a existat o scădere a C_{max} cu 49%, respectiv 38% și o scădere a ASC cu 18%,

respectiv 16%. Cu toate acestea, în timpul studierii nu au fost observate modificări semnificative clinic ale reducerii procentuale a concentrației plasmatice de acid uric (doze repetate de 80 mg). Prin urmare, febuxostatul poate fi administrat fără legătură cu orarul meselor.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al febuxostatului la starea de echilibru (V_{ss}/F) variază între 29 și 75 l după administrarea orală a unor doze de 10 mg - 300 mg. Legarea febuxostatului de proteinele plasmatice este de aproximativ 99,2% (în principal de albumină) și este constantă în intervalul concentrațiilor atinse la doze de 80 și 120 mg. Legarea metaboliților activi de proteinele plasmatice variază între aproximativ 82% și 91%.

Metabolizare

Febuxostatul este metabolizat în proporție mare prin conjugare prin sistemul enzimatic uridină difosfat glucuronoziltransferază (UDPGT) și prin oxidare prin sistemul citocromului P450 (CYP). Au fost identificați patru metaboliți hidroxil activi farmacologic, dintre care trei apar în plasma umană. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că acești metaboliți oxidativi s-au format în principal prin intermediul CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 sau CYP2C9, iar febuxostatul glucuronoconjugat s-a format în principal prin UGT 1A1, 1A8 și 1A9.

Eliminare

Febuxostatul se elimină atât pe cale hepatică, cât și renală. După administrarea orală a unei doze de 80 mg febuxostat marcat radioactiv cu ^{14}C , aproximativ 49% din doză s-a regăsit în urină sub formă de febuxostat nemodificat (3%), acil-glucuronoconjugat al substanței active (30%), metaboliții săi oxidativi cunoscuți și conjugatii acestora (13%) și alți metaboliți necunoscuți (3%). În plus față de excreția pe cale urinară, aproximativ 45% din doză s-a regăsit în materiile fecale sub formă de febuxostat nemodificat (12%), acil-glucuronoconjugat al substanței active (1%), metaboliții săi oxidativi cunoscuți și conjugatii acestora (25%) și alți metaboliți necunoscuți (7%).

Insuficiență renală

După administrarea de doze repetate de 80 mg febuxostat la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, C_{\max} a febuxostatului nu s-a modificat, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. ASC medie totală a febuxostatului a crescut de aproximativ 1,8 ori de la 7,5 microg·h/ml la grupul cu funcție renală normală la 13,2 microg·h/ml la grupul cu disfuncție renală severă. C_{\max} și ASC ale metaboliților activi au crescut până la de 2 ori, respectiv de 4 ori. Cu toate acestea, nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

După administrarea de doze repetate de 80 mg febuxostat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B), C_{\max} și ASC ale febuxostatului și metaboliților săi nu au suferit modificări semnificative comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Vârsta

Nu au fost observate modificări semnificative ale ASC ale febuxostatului sau metaboliților săi după administrarea orală de doze repetate de febuxostat la pacienții vârstnici, comparativ cu subiecții sănătoși mai tineri.

Sexul

După administrarea orală de doze repetate de febuxostat, C_{\max} și ASC au fost cu 24%, respectiv 12% mai mari la femeii decât la bărbați. Cu toate acestea, C_{\max} și ASC corectate în funcție de greutate au fost similare la ambele sexe. Nu este necesară modificarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, în general, au fost observate efecte la expuneri care depășesc expunerea maximă la om.

Modelarea și simularea farmacocinetică a datelor de la șobolan, indică faptul că, în cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza clinică de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

La masculii de șobolan, s-a observat o creștere semnificativă statistic a tumorilor vezicii urinare (papilom cu celulă tranzițională și carcinom) numai în asociere cu calculi xantiniici la grupul cărui i s-au administrat doze mari, de aproximativ 11 ori expunerea de la om. Nu a existat nicio creștere semnificativă a niciunui alt tip de tumoare la șoareci sau șobolani, masculi sau femele. Aceste constatări se consideră o consecință a metabolismului purinic specific speciei și compoziției urinei și nu au relevanță pentru utilizarea clinică.

O serie standard de teste de genotoxicitate nu a relevat niciun efect genotoxic cu relevanță biologică al febuxostatului.

S-a constatat că, în doze administrate oral de până la 48 mg/kg și zi, febuxostatul nu are niciun efect asupra fertilității și funcției de reproducere la masculii și femelele de șobolan.

Nu a existat nicio dovadă de afectare a fertilității, de efecte teratogene sau de efecte nocive pentru făt, datorate febuxostatului. A existat o toxicitate maternă la doze mari, însoțită de o reducere a indicelui de înțârcare și o dezvoltare redusă a puilor la șobolani, la doze de aproximativ 4,3 ori mai mari decât expunerea la om. Studiile de teratogenitate efectuate la femelele de șobolan gestante, cu doze de aproximativ 4,3 ori mai mari decât expunerea la om, și la femelele de iepure gestante, cu doze de aproximativ 13 ori mai mari decât expunerea la om, nu au relevat efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460)

Hidroxipropilceluloză (E463)

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350 (E1521)

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) (tip A)

Oxid galben de fer (E 172)

Hidrogenocarbonat de sodiu (E500(ii))

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere OPA-Al-PVC/Al sau PVC- PE-PVdC/Al

Forure este disponibil în ambalaje cu 28, 30, 56, 84 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15201/2023/01-10

15202/2023/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

Data reînnoirii: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023