KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEBUGUT 80 mg film kaplı tablet

Ruhsatlandırma sonrası yapılan CARES çalışmasına göre FEBUGUT ile tedavi edilen kardiyovasküler (KV) hastalığı olan gut hastalarının, KV ölüm oranı allopurinol ile tedavi edilenlere kıyasla daha yüksektir. Hastalara FEBUGUT reçete edilirken veya FEBUGUT ile tedaviye devam etmeye karar verirken FEBUGUT'un riskleri ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır.

Daha önceden majör kardiyovasküler hastalıkları (örneğin, miyokard enfarktüsü, Sınıf III-IV kalp yetmezliği) olan hastalarda FEBUGUT yalnızca hastanın maksimum titre edilmiş allopurinol dozuna yetersiz yanıt verilmesi, allopurinole intoleransı olması veya hastaya allopurinol tedavisi önerilmemesi durumunda kullanılmalıdır.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Febuksostat 80 mg

Yardımcı maddeler:
Kroskarmelloz sodyum 27 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Beyaz veya beyazımsı, iki tarafı düz, oval, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FEBUGUT, ürat depozisyonunun gerçekleşmiş olduğu durumlarda (tofüs ve/veya gut artriti öyküsü ya da varlığı dahil) kronik hiperüriseminin tedavisi için endikedir.

Daha önceden majör kardiyovasküler hastalıkları (örneğin, miyokart infarktüsü, Sınıf III-IV kalp yetmezliği) olan hastalarda yalnızca maksimum titre edilmiş allopurinol dozuna yetersiz yanıt veren, allopurinolü tolere edemeyen veya allopurinol ile tedavinin önerilmediği hastalarda kullanılmalıdır.

FEBUGUT yetişkinlerde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:
FEBUGUT'un tavsiye edilen oral dozu, yemekle birlikte ya da ayrı olarak günde bir kez 80 mg'dır. 2-4 hafta sonra serum ürik asit düzeyi >6 mg/dL (357 µmol/L) ise, günde bir kez 120 mg febuksostat uygulanması düşünülebilir.

Febuksostat, serum ürik asit düzeyinin 2 hafta sonra yeniden test edilmesine izin vermeye yetecek kadar hızlı etki gösterir. Terapötik hedef, serum ürik asit düzeyini 6 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düşürmek ve burada tutmaktır.

Gut alevlenme profilaksisi için en az 6 ay profilaksi uygulanması tavsiye edilir (bk. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.

FEBUGUT ağız yoluyla alınmalıdır ve yemek ile birlikte ya da ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 mL/dak, bk. Bölüm 5.2) etkililik ve güvenlilik tam olarak değerlendirilmemiştir.

Hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda (Child Pugh Sınıf C) febuksostatın etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır.

Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda tavsiye edilen doz 80 mg'dır. Orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarla ilgili olarak sınırlı bilgi mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon:
FEBUGUT'un 18 yaş altı çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir (bk. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

FEBUGUT, etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir (ayrıca bk. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler bozukluklar
Kronik hiperürisemi tedavisi
Ürünün geliştirilmesi sırasında ve ruhsatlandırma sonrası CARES çalışmasında, daha önce major kardiyovasküler hastalıkları (örneğin, miyokart infarktüsü, inme veya anstabil anjina) bulunan hastalarda allopurinole kıyasla febuksostat ile daha fazla sayıda ölümcül kardiyovasküler olay meydana geldiği gözlenmiştir.

Bununla birlikte, bu çalışmanın ardından yapılan ruhsatlandırma sonrası FAST febuksostat hem ölümcül hem de ölümcül olmayan çalışmasında kardiyovasküler olayların insidansı açısından allopurinolden düşük değildir.
Bu hasta grubunun tedavisi dikkatli yapılmalı ve hasta grubu düzenli olarak izlenmelidir. (Febuksostatın kardiyovasküler güvenliliği ile ilgili daha fazla ayrıntı için Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1'e bakınız.)

Tıbbi ürüne alerji / aşırı duyarlılık
İlacın pazara verilmesi sonrasında, yaşamı tehdit edici Stevens-Johnson Sendromu, Toksik epidermal nekroliz ve akut anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere ciddi alerjik/aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili nadir olan raporlar toplanmıştır. Çoğu olguda, bu reaksiyonlar febuksostat ile tedavinin ilk ayında meydana gelmiştir. Bu hastaların hepsi değilse de bazıları, renal bozukluk ve/veya daha önce allopurinole aşırı duyarlılık yaşadıklarını belirtmiştir. Bazı olgularda, şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS) da dahil olmak üzere, ateş, hematolojik, renal ya da hepatik tutulumla ilişkili bulunmuştur.

Hastalar, belirti ve semptomlar konusunda uyarılmalı ve alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir (bk. Bölüm 4.8). Stevens-Johnson Sendromu dahil olmak üzere ciddi alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana geldiği takdirde febuksostat tedavisi derhal durdurulmalıdır; çünkü ilacın erken kesilmesi daha iyi prognozla ilişkilidir. Stevens-Johnson Sendromu ve akut anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastalarda febuksostat tedavisi hiçbir zaman yeniden başlatılmamalıdır.

Akut gut atakları (gut alevlenmesi)
Febuksostat tedavisi, akut gut atağı tamamen geçmeden başlatılmamalıdır. Gut alevlenmeleri, tedavinin başlatılması sırasında, serum ürik asit düzeylerinin değişmesi ve bunun sonucunda doku depozitlerinden ürat mobilizasyonunun gerçekleşmesi nedeniyle meydana gelebilir (bk. Bölüm 4.8 ve 5.1). Febuksostat tedavisinin başlangıcında, bir NSAİİ ya da kolşisin ile en az 6 ay alevlenme profilaksisinin uygulanması tavsiye edilmektedir (bk. Bölüm 4.2).

Febuksostat tedavisi sırasında gut alevlenmesi olursa ilaç kesilmemelidir. Gut alevlenmesi hasta için uygun olduğu şekilde eş zamanlı olarak yönetilmelidir. Febuksostat ile sürekli tedavi gut alevlenmelerinin sıklığını ve şiddetini azaltır.

Ksantin depozisyonu
Ürat oluşum hızının büyük ölçüde artmış olduğu hastalarda (ör. malign hastalık ve tedavisi, Lesch-Nyhan sendromu) ksantinin idrardaki mutlak konsantrasyonu nadir olgularda, idrar yolunda depozisyona olanak sağlamaya yetecek kadar artabilir. Febuksostat ile herhangi bir deneyim olmadığından, bu popülasyonlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Merkaptopurin/azatioprin
Ksantin oksidazın febuksostat tarafından inhibisyonu, merkaptopurin/azatioprinin plazma konsantrasyonlarında ciddi toksisiteye yol açabilecek artışa neden olabileceğinden, merkaptopurin/azatioprin ile eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda febuksostat kullanımı önerilmez. Kombinasyonun kullanılmasından kaçınılamıyorsa merkaptopurin ya da azatioprin dozajının azaltılması tavsiye edilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir klinik öncesi çalışmadan elde edilen verilerin modellenmesi ve simülasyon analizine dayanarak; olası hematolojik etkilerden kaçınmak için merkaptopurin/azatioprin dozu, febuksostat ile birlikte kullanıldığında önceden reçetelenmiş dozun %20'sine veya altına düşürülmelidir (bk. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.3).

Hastalar yakından izlenmeli ve ardından merkaptopurin/azatioprin dozu terapötik yanıtın değerlendirilmesine ve olası toksik etkilerin başlangıcına dayanarak ayarlanmalıdır.

Organ transplant alıcıları
Organ transplant alıcılarında edinilen herhangi bir deneyim mevcut olmadığından, bu hastalarda febuksostat kullanılması tavsiye edilmemektedir (bk. Bölüm 5.1).

Teofilin
Febuksostat 80 mg ile teofilin 400 mg (tek doz) sağlıklı gönüllülere birlikte uygulandığında hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir (bk. Bölüm 4.5). Febuksostat 80 mg, eş zamanlı teofilin tedavisi uygulanan hastalarda, plazma teofilin düzeylerinin artma riski olmaksızın kullanılabilir. Febuksostat 120 mg için veri mevcut değildir.

Karaciğer bozuklukları
Birleşik faz 3 çalışmaları sırasında, febuksostat ile tedavi uygulanan hastalarda (%5,0) hafif karaciğer fonksiyon testi anormallikleri gözlenmiştir. Febuksostat tedavisi başlatılmadan önce ve bunun ardından klinik hükme dayanılarak periyodik şekilde karaciğer fonksiyon testi yapılması tavsiye edilmektedir (bk. Bölüm 5.1).

Tiroid bozuklukları
Uzun dönemli açık uçlu uzatma çalışmalarında, uzun dönem febuksostat tedavisi uygulanan hastalarda artmış TSH değerleri (>5,5 µIU/mL) gözlenmiştir (%5,5). Tiroid fonksiyonunun değişiklik gösterdiği hastalarda febuksostat kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bk. Bölüm 5.1).

Sodyum
FEBUGUT, her film kaplı tabletinde 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Merkaptopurin/azatioprin
Febuksostatın XO inhibisyonu üzerindeki etki mekanizması nedeniyle eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. XO'nun febuksostat tarafından inhibisyonu, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olarak miyelotoksisiteye neden olabilir

Febuksostat ile eş zamanlı uygulama durumunda merkaptopurin/azatioprin dozu, önceden reçete edilen dozun %20'sine veya daha azına azaltılmalıdır (bk. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3).

Sıçanlardaki klinik öncesi verilerden elde edilen bir modelleme ve simülasyon analizine dayanan önerilen doz ayarlamasının yeterliliği, tek başına azatiyoprin 100 mg ve azaltılmış dozda azatiyoprin (25 mg) ile kombinasyon halinde febuksostat (40 veya 120 mg) alan sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasının sonuçlarıyla doğrulandı. Febuksostatın diğer sitotoksik kemoterapi ile ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Diğer sitotoksik tedaviler sırasında febuksostatın güvenliğine ilişkin veri mevcut değildir.

Rosiglitazon/CYP2C8 substratları
Febuksostatın *in vitro* olarak CYP2C8'in zayıf bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 4 mg tek oral dozda rosiglitazon ile birlikte günlük 120 mg febuksostat uygulamasının rosiglitazon ve metaboliti N-desmetil rosiglitazonun farmakokinetiğini etkilememiştir; bu da febuksostatın *in vivo* olarak bir CYP2C8 enzimi inhibitörü olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, febuksostatın rosiglitazon ya da diğer CYP2C8 substratları ile birlikte uygulanması durumunda, bu bileşikler için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Teofilin
XO inhibisyonunun diğer XO inhibitörlerinde rapor edildiği şekilde, dolaşımdaki teofilin düzeylerinde artışa neden olup olmadığını değerlendirmek için, sağlıklı gönüllülerde febuksostat ile bir etkileşim çalışması yapılmıştır. Çalışmanın bulguları, teofilin 400 mg tek doz uygulaması ile birlikte günlük febuksostat 80 mg uygulaması yapılmasının teofilinin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Dolayısıyla, febuksostat 80 mg ve teofilinin eş zamanlı olarak verilmesi konusunda özel bir uyarı belirtilmemektedir. Febuksostat 120 mg için veri mevcut değildir.

Naproksen ve diğer glukuronidasyon inhibitörleri
Febuksostatın metabolizması, Uridin Glukuronozil Transferaz (UGT) enzimlerine bağımlıdır. NSAİİ'ler ve probenesid gibi glukuronidasyonu inhibe eden tıbbi ürünler, teorik olarak, febuksostatın eliminasyonunu etkileyebilir. Sağlıklı gönüllülerde febuksostat ile 250 mg naproksenin günde iki kez eş zamanlı kullanımı, febuksostat maruziyetinde artış ile ilişkilendirilmiştir (C_{maks} %28, EAA %41 ve $t_{1/2}$ %26). Klinik çalışmalarda, naproksenin ya da diğer NSAİİ'lerin/Cox-2 inhibitörlerinin kullanılması advers olaylarda klinik olarak anlamlı bir artışla ilişkili olmamıştır.

Febuksostat, naproksen ile birlikte uygulanabilir ve febuksostat ya da naproksen için doz ayarlaması gerekmez.

Glukuronidasyon indükleyicileri
UGT enzimlerinin potent indükleyicileri, metabolizmada artışa ve febuksostat etkililiğinde azalmaya yol açabilir. Bu nedenle, potent bir glukuronidasyon indükleyicisi ile tedavinin başlatılmasından 1-2 hafta sonra serum ürik asit izlemi yapılması tavsiye edilmektedir. Bunun aksine, indükleyici ile uygulanan tedavinin kesilmesi, febuksostatın plazma düzeylerinin yükselmesine yol açabilir.

Kolşisin/indometasin/hidroklorotiazid/varfarin
Febuksostat, kolşisin ya da indometasin ile birlikte uygulanabilir ve febuksostat ya da birlikte uygulanan etkin madde için doz ayarlaması gerekmez.

Hidroklorotiazid ile birlikte uygulandığında febuksostat için doz ayarlaması gerekmez.

Febuksostat ile birlikte uygulandığında varfarin için doz ayarlaması gerekmez. Febuksostatın (80 mg ya da 120 mg, günde bir kez) varfarin ile birlikte uygulanması sağlıklı gönüllülerde varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir. INR ve Faktör VII aktivitesi de febuksostat ile birlikte uygulamadan etkilenmemiştir.

Desipramin/CYP2D6 substratları
Febuksostatın *in vitro* olarak CYP2D6'nın zayıf bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, günlük 120 mg febuksostat, bir CYP2D6 substratı olan desipraminin EAA değerinde ortalama %22 artışa neden olmuştur; bu da febuksostatın *in vivo* olarak CYP2D6 enzimi üzerinde potansiyel zayıf inhibitör etkisinin olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, febuksostatın diğer CYP2D6 substratları ile birlikte uygulanması durumunda, bu bileşikler için herhangi bir doz ayarlaması gerektirmemektedir.

Antasitler
Magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit içeren bir antasidin eş zamanlı olarak alınmasının febuksostatın emilimini geciktirdiği (yaklaşık 1 saat) ve C_{maks} değerinde %32 azalmaya neden olduğu gösterilmiş; ancak EAA'da anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Dolayısıyla, febuksostat antasit kullanımına dikkat edilmeksizin alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebelik sırasında insanlar için potansiyel risk ve ayrıca febuksostatın insan sütüne geçip geçmediği ve insan fertilitesine olan etkileri bilinmediğinden, planlı bir hamilelikten önce daha uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi
Maruziyetin gerçekleştiği çok sınırlı sayıda gebede elde edilen veri, febuksostatın gebelik ya da fetüsün/yenidoğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkiye işaret etmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fetal gelişim ya da doğum açısından doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki saptanmamıştır (bk. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Febuksostat gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Febuksostatın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar febuksostatın anne sütüne geçtiğini ve emzirilen yavruların gelişiminde bozulma olduğunu göstermiştir. Emzirilen bebek açısından risk ihmal edilemez. Febuksostat emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda, 48 mg/kg/gün'e kadar dozlarda yapılan üreme çalışmalarında fertilite üzerinde doza bağımlı herhangi bir advers etki görülmemiştir (bk. Bölüm 5.3). FEBUGUT'un insan fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Febuksostat kullanımında uykululuk hali, sersemlik hissi, parestezi ve bulanık görme rapor edilmiştir. Hastalar, FEBUGUT'un performans üzerinde ters bir etkisinin olmadığından makul bir şekilde emin oluncaya kadar, araç ve makine kullanmadan ya da tehlikeli faaliyetlere katılmadan önce dikkatli olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Klinik çalışmalarda (en azından 10 mg ila 300 mg doz kullanımı ile tedavi uygulanan 4.072 gönüllü), ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarında (FAST çalışması: en azından 80 mg ila 120 mg doz kullanımı ile tedavi uygulanan 3.001 gönüllü) ve ürünün pazara verilmesi sonrasında en sık rapor edilen advers reaksiyonlar, gut alevlenmeleri, karaciğer fonksiyonu anormallikleri, diyare, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, nefes darlığı, döküntü, kaşıntı, eklem ağrısı, miyalji ekstremitede ağrı, ödem ve bitkin hissetmedir. Bu advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif ya da orta şiddette olmuştur. Pazarlama sonrası deneyimde, febuksostata karşı nadiren görülen ve bazıları sistemik semptomlarla ilişkili olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve nadiren görülen ani kardiyak ölüm olayları meydana gelmiştir.

Tedaviyle ilgili en azından olası ilişkili olduğu düşünülen advers olaylar vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak frekans yoluyla aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklıklar çalışmalara ve gut hastalarında pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

Her bir sıklık gruplaması içerisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmuştur.

Kombine faz 3, uzun dönemli uzatma çalışmalarında, pazarlama sonrası deneyimde, ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Seyrek: Pansitopeni, trombositopeni, agranülositoz*, anemi[#]

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon*, ilaca aşırı duyarlılık*

Endokrin hastalıkları:
Yaygın olmayan: Kan tiroid stimülan hormon (TSH) düzeylerinde yükselme, hipotiroidi[#]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın***: Gut alevlenmeleri
Yaygın olmayan: Diabetes mellitus, hiperlipidemi, iştah azalması, vücut ağırlığı artışı
Seyrek: Vücut ağırlığı azalması, iştah artışı, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan: Libidoda azalma, insomnia
Seyrek: Sinirlilik, depresif mod[#], uyku düzensizliği[#]

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan: Parestezi, hemiparezi, somnolans, letarji[#], tat alma duyusunda değişiklik, hipoestezi, hiposmi
Seyrek: Tat alamama[#], yanma hissi[#]

Göz hastalıkları:
Yaygın olmayan: Bulanık görme
Seyrek: Retinal arter tıkanması[#]

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın olmayan: Tinnitus
Seyrek: Vertigo[#]

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, palpitasyonlar, anormal EKG, aritmi[#]
Seyrek: Ani kardiyak ölüm*

Vasküler hastalıklar:
Yaygın olmayan: Hipertansiyon, kızarma, sıcak basması
Seyrek: Dolaşım kollapsı[#]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:
Yaygın: Nefes darlığı
Yaygın olmayan: Bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu[#], öksürük, rinore[#]
Seyrek: Pnömoni[#]

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Diyare**, bulantı
Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, üst abdominalde ağrı[#], abdominal distansiyon, gastroözofageal reflü hastalığı, kusma, ağız kuruluğu, dispepsi, konstipasyon, sık dışkılama, flatulans, gastrointestinal rahatsızlık, ağız ülserasyonu, dudakta şişme[#], pankreatit
Seyrek: Gastrointestinal perforasyon[#], stomatit[#]

Hepato-biliyer hastalıklar:
Yaygın: Karaciğer fonksiyon anormallikleri**
Yaygın olmayan: Kolelitiyazis
Seyrek: Hepatit, sarılık*, karaciğer hasarı*, kolesistit[#]

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Döküntü (daha az sıklıkta rapor edilen çeşitli döküntü tipleri dahil; aşağıdaki kısma bakınız), kaşıntı
Yaygın olmayan: Dermatit, ürtiker, deride renk değişikliği, deri lezyonu, peteşi, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, hiperhidrozis, alopesi, egzama[#], eritem, gece terlemesi[#], psöriyazis[#], pruritik döküntü[#]
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz*, Stevens-Johnson Sendromu*, anjiyoödem*, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu*, yaygın döküntü (ciddi)*, eksfoliyatif döküntü, folliküler döküntü, veziküler döküntü, püstüler döküntü, eritematöz döküntü, morbilliform döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın: Artralji, miyalji, ekstremitede ağrı[#]
Yaygın olmayan: Artrit, muskuloskeletal ağrı, kas güçsüzlüğü, kas spazmı, kas sertliği, bursit, eklemlerde şişlik[#], sırt ağrısı[#], muskuloskeletal sertlik[#], eklem sertliği
Seyrek: Rabdomiyoliz*, rotator kılıf sendromu[#], romatizmal polimiyalji[#]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Renal yetmezlik, nefrolitiyazis, hematüri, pollaküri, proteinüri, ani idrar sıkışması, idrar yolu enfeksiyonu#

Seyrek: Tubulointerstisyel nefrit*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın olmayan: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Ödem, yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık, ağrı[#], kırgınlık[#]
Seyrek: Susama, sıcak basması[#]

Araştırmalar:
Yaygın olmayan: Kan amilaz düzeylerinde yükselme, trombosit sayısında azalma, lökositte azalma, lenfosit sayısında azalma, kan kreatin düzeylerinde yükselme, kan kreatinin düzeylerinde yükselme, hemoglobinde azalma, kan üre düzeylerinde yükselme, kan trigliserit düzeylerinde yükselme, kan kolesterol düzeylerinde yükselme, hematokritte azalma, kan laktat dehidrojenaz düzeylerinde yükselme, kan potasyum düzeylerinde yükselme, INR düzeyinde yükselme[#]
Seyrek: Kan glukozunda artış, aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, eritrosit sayısında azalma, kan alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme, kan kreatin fosfokinaz artışı*

Yaralanma ve zehirlenme:
Yaygın olmayan: ezik (çürük)[#]

* Pazarlama sonrası deneyimden alınan advers reaksiyonlar
** Kombine olarak Faz 3 çalışmalarda tedavi sırasında ortaya çıkan ya da kötüleşen enfektif olmayan diyare ve anormal karaciğer fonksiyon testleri, eş zamanlı olarak kolşisin ile tedavi uygulanan hastalarda daha sık görülmüştür.
*** Tek Faz 3 randomize kontrollü çalışmalarda gut alevlenmelerinin insidansları için bkz. Bölüm 5.1
# Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasından alınan advers reaksiyonlar

Seçilen advers reaksiyonların tanımı
Pazarlama sonrası deneyimde, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere febuksostata ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren görülmüştür. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, kabarcıklarla ya da mukozal lezyonlarla ve göz irritasyonuyla ilişkili progresif deri döküntüleri ile karakterizedir. Febuksostata aşırı duyarlılık reaksiyonları, şu semptomlarla ilişkili olabilmektedir: infiltre makülopapüler erüpsiyonla karakterize deri reaksiyonları, yaygın ya da eksfoliyatif döküntüler, ama aynı zamanda deri lezyonları, fasiyal ödem, ateş, trombositopeni ve eozinofili gibi hematolojik anormallikler ve tek ya da çoklu organ tutulumu [karaciğer ve böbrek (tubulointerstisyel nefrit dahil)] (bk. Bölüm 4.4).

Tedavinin başlatılmasından hemen sonra ve ilk aylar sırasında gut alevlenmeleri sıklıkla gözlenmiştir. İlk birkaç ayın ardından, gut alevlenmelerinin sıklığı zamana bağımlı olarak azalmaktadır. Gut alevlenmesi profilaksisi tavsiye edilmektedir (bk. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hastalara semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gut hastalığına karşı kullanılan ilaçlar, ürik asit üretimini inhibe eden preparatlar
ATC kodu: M04AA03

Etki mekanizması
Ürik asit, insanlarda purin metabolizmasının son ürünüdür ve hipoksantin ksantin ürik asit kaskadında üretilmektedir. Yukarıda belirtilen transformasyonlardaki her iki adım da ksantin oksidaz (XO) tarafından katalizlenmektedir. Febuksostat, terapötik etkisini (serum ürik asit düzeyinin düşürülmesi) XO'yu selektif olarak inhibe etme yoluyla sağlayan bir 2-ariltiazol türevidir. Febuksostat, XO'nun potent, non-purin selektif bir inhibitörüdür (NP-SIXO) ve *in vitro* inhibisyon Ki değeri 1 nanomolardan küçüktür. Febuksostatın, XO'nun hem oksitlenmiş hem de indirgenmiş formlarını potent olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Febuksostat, terapötik konsantrasyonlarda, purin ya da pirimidin metabolizmasına katılan diğer enzimleri (guanin deaminaz, hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz, orotat fosforibosiltransferaz, orotidin monofosfat dekarboksilaz ya da purin nükleosid fosforilaz) inhibe etmez.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Febuksostatın etkililiği, hiperürisemisi ve gut hastalığı olan 4101 hastada yürütülen üç adet Faz 3 pivotal çalışmada (iki pivotal APEX ve FACT çalışması ve ek CONFIRMS çalışması (aşağıda tanımlanmıştır)) gösterilmiştir. Her bir faz 3 pivotal çalışmada, febuksostatın, serum ürik asit düzeylerini düşürme ve bu düzeylerde tutma yetisinin allopurinole kıyasla üstün olduğu gösterilmiştir. APEX ve FACT çalışmalarında birincil etkililik sonlanım noktası, son 3 aylık serum ürik asit düzeyleri <6,0 mg/dL (357 µmol/L) olan hastaların oranıdır. Bulguların febuksostat için ruhsatının ilk kez verilmesinden sonra elde edildiği ek faz 3 CONFIRMS çalışmasında birincil etkililik son noktası, son vizitte serum ürat düzeyleri <6,0 mg/dL olan hastaların oranıdır. Bu çalışmalara, organ transplant alıcısı olan hiçbir hasta dahil edilmemiştir (bk. Bölüm 4.2).

APEX Çalışması: Febuksostatın Allopurinol ve Plasebo Kontrollü Etkililik Çalışması (APEX), Faz 3, randomize, çift kör, çok merkezli, 28 haftalık bir çalışmadır. 1072 hasta randomize edilmiştir: plasebo (n=134), günlük olarak febuksostat 80 mg (n=267), febuksostat 120 mg (n=269), febuksostat 240 mg (n=134) ya da allopurinol (başlangıçtaki serum kreatinin düzeyi ≤1,5 mg/dL olan hastalar için günde 300 mg [n=258] veya başlangıçtaki serum kreatinin düzeyi>1,5 mg/dL ve ≤2,0 mg/dL olan hastalar için günde 100 mg [n=10]). Güvenlilik değerlendirme dozu olarak, 240 mg febuksostat (tavsiye edilen en yüksek dozun 2 katı) kullanılmıştır.

APEX çalışmasında, serum ürik asit (sUA) düzeylerinin 6 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düşürülmesi açısından, hem günlük febuksostat 80 mg, hem de günlük febuksostat 120 mg

tedavi kollarında, konvansiyonel olarak kullanılan allopurinol dozları olan 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterilmiştir (bk. Tablo 2 ve Şekil 1).

FACT Çalışması: Febuksostat Allopurinol Kontrollü Çalışması (FACT), Faz 3, randomize, çift kör, çok merkezli, 52 haftalık bir çalışmadır. 760 hasta randomize edilmiştir: günlük olarak febuksostat 80 mg (n=256), febuksostat 120 mg (n=251), ya da allopurinol 300 mg (n=253).

FACT çalışmasında, sUA düzeylerinin 6 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düşürülmesi ve bu düzeylerde tutulması açısından, hem febuksostat 80 mg, hem de febuksostat 120 mg tedavi kollarında, konvansiyonel olarak kullanılan allopurinol dozu olan 300 mg tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterilmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir:

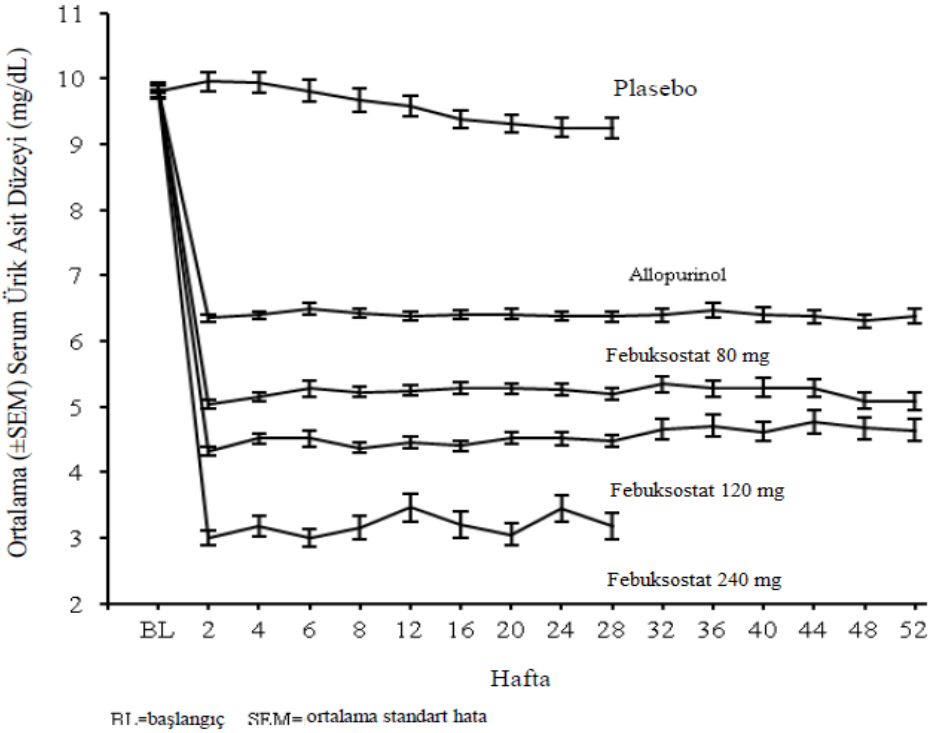
Tablo 1
Son Üç Aylık Vizitlerde Serum Ürik Asit Düzeyleri <6,0 mg/dL (357 µmol/L) Olan Hastaların Oranı

Çalışma	Febuksostat 80 mg QD	Febuksostat 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD[1]
APEX (28 hafta)	%48* (n=262)	%65*,# (n=269)	%22 (n=268)
FACT (52 hafta)	%53* (n=255)	%62* (n=250)	%21 (n=251)
Birleşik Bulgular	%51* (n=517)	%63*,# (n=519)	%22 (n=519)

[1]100 mg QD (n=10: serum kreatinin düzeyi >1,5 ve ≤2,0 mg/dL olan hastalar) ya da 300 mg QD (n=509) alan gönüllülerde elde edilen bulgular analizler için birleştirilmiştir.
* allopurinole karşı p <0,001, # 80 mg'a karşı p <0,001
QD: Günlük doz

Febuksostatın serum ürik asit düzeylerini düşürme yetisi hızlı ve kalıcı olarak gerçekleşmiştir. Serum ürik asit düzeyinin 6,0 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düştüğü 2. hafta yapılan vizitte fark edilmiş ve bu düzeyler tedavi boyunca korunmuştur. İki pivotal Faz 3 çalışmada her bir tedavi grubu için zamana karşı ortalama serum ürik asit düzeyleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1 Kombine Olarak Pivotal Faz 3 Çalışmalarındaki Ortalama Serum Ürik Asit Düzeyleri



Not: 509 hasta günlük allopurinol 300 mg almış; serum kreatinin düzeyi >1,5 ve <2,0 mg/dL olan 10 hasta günlük 100 mg almıştır (APEX çalışmasındaki 268 hastanın 10'u).
Febuksostatın tavsiye edilen en yüksek dozun iki katı dozundaki güvenliliğini değerlendirmek için 240 mg febuksostat kullanılmıştır.

CONFIRMS Çalışması: CONFIRMS çalışması, gut hastalığı ve hiperürisemisi olan hastalarda febuksostat 40 mg ve 80 mg'ın güvenliliğini ve etkililiğini allopurinol 300 mg ya da 200 mg ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için yapılan Faz 3, randomize, kontrollü, 26 haftalık bir çalışmadır. 2269 hasta randomize edilmiştir: Günlük olarak febuksostat 40 mg (n=757), febuksostat 80 mg (n=756), ya da allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Hastaların en az %65'inde hafif-orta şiddette renal bozukluk bulunduğu bildirilmiştir (kreatinin klerensi 30-89 mL/dak). 26 haftalık periyot boyunca gut alevlenmelerine karşı profilaksi uygulaması zorunlu tutulmuştur.

Son vizitte serum ürat düzeyleri <6,0 mg/dL (357 µmol/L) olan hastaların oranı 40 mg febuksostat için %45, febuksostat 80 mg için %67 ve allopurinol 300/200 mg için %42 olarak bulunmuştur.

Renal bozukluğu olan hasta alt grubunda birincil sonlanım noktası
APEX Çalışmasında, renal bozukluğu olan (yani başlangıçtaki serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL ve ≤2,0 mg/dL) 40 hastada etkililik değerlendirmesi yapılmıştır. Renal bozukluğu olan ve allopurinole randomize edilen gönüllüler için doz üst limiti günlük 100 mg olarak belirlenmiştir. Febuksostat, birincil etkililik sonlanım noktasına hastaların %44'ünde (günlük

80 mg), %45'inde (günlük 120 mg) ve %60'ında (günlük 240 mg) ulaşmış, günlük allopurinol 100 mg ve plasebo gruplarında ise bu oranlar %0 olmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde, renal fonksiyondan bağımsız olarak, serum ürik asit konsantrasyonundaki yüzde azalma açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (renal fonksiyonu normal olan grupta %58 ve şiddetli renal disfonksiyonu olan grupta %55).

CONFIRMS çalışmasında, gut hastalığı ve renal bozukluğu olan hastalarda bir analiz prospektif olarak tanımlanmıştır ve febuksostatın gut hastalığı ve hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda (çalışmadaki hastaların %65'i) serum ürat düzeylerini <6 mg/dL'ye düşürme açısından allopurinol 300 mg/200 mg'a kıyasla anlamlı derecede daha etkili olduğunu göstermiştir.

sUA ≥10 mg/dL olan hasta alt grubunda birincil sonlanım noktası
Hastaların yaklaşık %40'ının (APEX ve FACT çalışmaları için kombine olarak) başlangıçtaki sUA değeri ≥10 mg/dL olarak bulunmuştur. Bu alt grupta febuksostat, birincil sonlanım noktasına (son 3 vizitte sUA <6,0 mg/dL), hastaların %41'inde (günlük 80 mg), %48'inde (günlük 120 mg) ve %66'sında (günlük 240 mg) ulaşmıştır; allopurinol 300 mg/100 mg ve plasebo gruplarında ise bu oranlar sırasıyla %9 ve %0 olarak bulunmuştur.

CONFIRMS çalışmasında, başlangıçtaki serum ürat düzeyi ≥10 mg/dL olan ve birincil sonlanım noktasına (son vizitte sUA <6,0 mg/dL) ulaşan hastaların oranı, günlük febuksostat 40 mg uygulananlarda %27 (66/249), günlük febuksostat 80 mg uygulananlarda %49 (125/254) ve günlük allopurinol 300 mg/200 mg uygulananlarda %31 (72/230) olmuştur.

Klinik Sonuçlar: gut alevlenmesi için tedaviye ihtiyaç duyan hastaların oranı
APEX çalışması: 8 haftalık profilaksi periyodu sırasında, febuksostat 120 mg tedavi grubunda gut alevlenmesi için tedaviye ihtiyaç duyan gönüllülerin oranı (%36), febuksostat 80 mg, allopurinol 300 mg ve plasebo grubundakilerden (sırasıyla %28, %23 ve %20) daha büyük olmuştur. Alevlenmeler profilaksi periyodunu takiben artmış ve zamanla kademeli olarak azalmıştır. Hafta 8 ila Hafta 28 arasında gut alevlenmeleri için gönüllülerin %46 ila %55'i tedavi almıştır. Çalışmanın son 4 haftası sırasında (Hafta 24-28) gönüllülerin %15'inde (febuksostat 80, 120 mg), %14'ünde (allopurinol 300 mg) ve %20'sinde (plasebo) gut alevlenmeleri gözlenmiştir.

FACT çalışması: 8 haftalık profilaksi periyodu sırasında, febuksostat 120 mg tedavi grubunda gut alevlenmesi için tedaviye ihtiyaç duyan gönüllülerin oranı (%36), febuksostat 80 mg ve allopurinol 300 mg grubundakilerden (sırasıyla %22 ve %21) daha büyük olmuştur. 8 haftalık profilaksi periyodundan sonra alevlenmelerin insidansları artmış ve zamanla kademeli olarak azalmıştır (Hafta 8-52 arasında gönüllülerin %64'ünde ve %70'inde gut alevlenmeleri için tedavi gerekmiştir). Çalışmanın son 4 haftası sırasında (Hafta 49-52) gönüllülerin %6-8'inde (febuksostat 80, 120 mg) ve %11'inde (allopurinol 300 mg) gut alevlenmeleri gözlenmiştir.

Gut alevlenmeleri için tedaviye ihtiyaç duyan gönüllülerin oranı (APEX ve FACT Çalışması), tedavi periyodunun son 32 haftası sırasında (Hafta 20- 24 ila Hafta 49-52 aralıkları) ortalama başlangıç sonrası serum ürat düzeyinin <6,0 mg/dL, <5,0 mg/dL ya da <4,0 mg/dL'ye ulaştığı

gruplarda, ortalama başlangıç sonrası serum ürat düzeyinin ≥6,0 mg/dL olduğu gruplara kıyasla sayısal olarak daha küçük olmuştur.

CONFIRMS çalışması sırasında, gut alevlenmeleri için tedaviye ihtiyaç duyan hastaların yüzdesi (Gün 1 ila Ay 6), febuksostat 80 mg ve allopurinol grupları için sırasıyla %31 ve %25 olarak bulunmuştur. Gut alevlenmeleri için tedaviye ihtiyaç duyan hastaların oranı açısından, febuksostat 80 mg grubu ile 40 mg grubu arasında farklılık gözlenmemiştir.

Uzun dönemli, açık etiketli uzatma çalışmaları
EXCEL Çalışması (C02-021): Excel çalışması, pivotal Faz 3 çalışmaları (APEX ya da FACT) tamamlayan hastalarda yapılan üç yıllık, Faz 3, açık etiketli, çok merkezli, randomize, allopurinol kontrollü bir güvenlilik uzatma çalışmasıdır. Çalışmaya toplam 1086 hasta kaydedilmiştir: günlük olarak febuksostat 80 mg (n=649), günlük febuksostat 120 mg (n=292) ve günlük allopurinol 300/100 mg (n=145). Hastaların yaklaşık %69'unda, nihai stabil tedaviye ulaşmak için herhangi bir tedavi değişikliği gerekmemiştir. 3 ardışık sUA düzeyi >6,0 mg/dL olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Serum ürat düzeyleri zaman içerisinde korunmuştur (yani başlangıçta febuksostat 80 mg ve 120 mg ile tedavi edilmekte olan hastaların sırasıyla %91 ve %93'ünde Ay 36'da sUA düzeyleri <6 mg/dL olarak bulunmuştur).

Üç yıllık verilerde gut alevlenmelerinin insidansında azalma görülmüştür; Ay 16-24'te ve Ay 30-36'da hastaların %4'ten azı alevlenme için tedaviye ihtiyaç duymuştur (yani hastaların %96'dan fazlası alevlenme için tedaviye ihtiyaç duymamıştır).

Günlük febuksostat 80 ya da 120 mg ile nihai stabil tedavi uygulanan hastaların sırasıyla %46'sında ve %38'inde, başlangıçtan son vizite kadar primer palpabl tofüs tamamen ortadan kalkmıştır.

FOCUS Çalışması (TMX-01-005), çalışma TMX-00-004'te 4 haftalık, çift kör, febuksostat doz uygulamasını tamamlamış olan hastalarda yapılan 5 yıllık, Faz 2, açık etiketli, çok merkezli bir güvenlilik uzatma çalışmasıdır. Çalışmaya 116 hasta kaydedilmiş ve başlangıçta günlük febuksostat 80 mg almıştır. Hastaların %62'sinde sUA <6 mg/dL düzeylerinin korunması için doz ayarlaması gerekli olmamış, %38'inde ise nihai stabil doza ulaşmak için doz ayarlaması gerekmiştir.

Son vizitte serum ürat düzeyleri <6,0 mg/dL (357 µmol/L) olan hastaların oranı, her bir febuksostat dozunda %80'den büyük olmuştur (%81-100).

Faz 3 klinik çalışmalar sırasında, febuksostat ile tedavi uygulanan hastalarda (%5,0) hafif karaciğer fonksiyon testi anormallikleri gözlenmiştir. Bu oranlar, allopurinol tedavisi sırasında rapor edilen oranlara (%4,2) benzerdir (bk. Bölüm 4.4). Uzun dönemli açık etiketli uzatma çalışmalarında, uzun dönemli febuksostat tedavisi almakta olan hastalarda (%5,5) ve allopurinol tedavisi almakta olan hastalarda (%5,8) artmış TSH değerleri (>5,5 µIU/mL) gözlenmiştir (bk. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası uzun dönem çalışmalar
CARES Çalışması, gut hastalığı olan ve miyokardiyal enfarktüs, kararsız anjina için hastaneye yatış, koroner veya serebral revaskülarizasyon prosedürü, inme, hastaneye yatırılmış geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık, ya da mikrovasküler veya makrovasküler hastalık kanıtı bulunan şeker hastalığı dahil majör kardiyovasküler hastalığı geçmişi olan hastalarda febuksostat ve allopurinol ile kardiyovasküler sonuçları karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift-kör, eşdeğerlik çalışmasıdır. 6 mg/dL'den az sUA seviyesine ulaşmak için; febuksostat dozu 40 mg'dan 80 mg'a kadar titre edilmiştir (böbrek fonksiyonuna bakılmaksızın) ve allopurinol dozu normal böbrek fonksiyonuna sahip ve hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda 100 mg'lik artışlarla 300'den 600 mg'a, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 200 mg'dan 400 mg'a titre edilmiştir.

CARES'teki birincil sonlanım noktası; ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs, ölümcül olmayan inme, kardiyovasküler ölüm ve kararsız anjina nedeniyle acil koroner revaskülarizasyonun bir bileşimi olan Majör Advers Kardiyovasküler Olayın (MACE) ilk meydana geldiği zamandır.

Sonlanım noktaları (birincil ve ikincil), randomize seçilmiş ve en az bir doz çift-kör çalışma ilacı almış gönüllülerin dahil olduğu tedavi amaçlı (ITT) analizlere göre incelenmiştir.

Tüm hastaların %56,6'sı erken dönemde deneme tedavisini bırakmıştır ve hastaların %45'i tüm deneme ziyaretlerini tamamlamamıştır.

Toplamda 6190 hasta ortalama 32 ay boyunca izlenmiştir ve ortalama maruz kalma süresi febuksostat grubundaki (n 3098) hastalar için 728 gün, allopurinol grubundaki (n 3092) 719 gündür.

Birincil MACE sonlanım noktası, febuksostat ve allopurinol tedavi gruplarında benzer oranlarda meydana gelmiştir (sırasıyla hastaların %10,8'i ve %10,4'ü; tehlike oranı [HR] 1,03; iki taraflı tekrarlanan %95 güven aralığı [CI] 0,87-1,23).

MACE'in tek tek bileşenlerinin analizinde, febuksostat ile kardiyovasküler ölümlerin allopurinolden daha yüksek olduğu görülmüştür (hastaların %4,3'üne karşı %3,2; HR 1,34; %95 CI 1,03-1,73). Diğer MACE olaylarının oranları febuksostat ve allopurinol gruplarında benzerdir, örneğin ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs (hastaların %3,6'sına karşı %3,8'i; HR 0,93; %95 CI 0,72-1,21), ölümcül olmayan inme (%2,3'e karşılık 2,3); HR 1,01; %95 CI 0,73-1,41) ve kararsız anjina nedeniyle acil revaskülarizasyon (hastaların %1,6'sı %1,8'i; HR 0,86; %95 CI 0,59-1,26). Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, esas olarak o gruptaki daha yüksek kardiyovasküler ölüm oranları nedeniyle, febuksostatta da allopurinol ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (%7,8'e karşılık %6,4; HR 1,22; %95 CI 1,01-1,47) (bk. Bölüm 4.4).

Kalp yetmezliği için hastaneye yatış, iskemiyle ilişkili olmayan aritmiler için hastane başvuruları, venöz tromboembolik olaylar ve geçici iskemik ataklar için hastaneye yatış oranları febuksostat ve allopurinol için benzerdir.

FAST çalışması kronik hiperürisemi (ürat birikiminin halihazırda meydana geldiği koşullarda) ve KV risk faktörleri olan hastalarda (60 yaş ve üzeri ve en az bir başka KV risk faktörü olan hastalar) febuksostat ile allopurinolün KV güvenlik profilini karşılaştıran prospektif, randomize, açık uçlu, kör sonlanım noktalı bir çalışmadır. Uygun hastalar randomizasyon öncesi allopurinol tedavisi almıştır ve klinik yargıya, EULAR tavsiyelerine ve onaylanmış pozolojiye göre gerektiğinde doz ayarlanmıştır. Allopurinol giriş fazının sonunda, sUA düzeyi <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) olan veya maksimum tolere edilen dozu veya maksimum lisanslı allopurinol dozunu alan hastalar ya febuksostat ya da allopurinol tedavisi almak için 1:1 oranında randomize edilmiştir. FAST çalışmasının birincil sonlanım noktası, Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC) bileşik son noktasında yer alan herhangi bir olayın ilk meydana geldiği zamandı ve bu süre şunları içeriyordu: i) ölümcül olmayan MI/biyobelirteç pozitif akut koroner sendrom (ACS) için hastaneye yatış; ii) ölümcül olmayan felç; iii) CV olayı nedeniyle ölüm. Birincil analiz, tedavi (OT) yaklaşımına dayanmaktadır.

Toplamda 3.063'ü febuksostat ve 3.065'i allopurinol olmak üzere 6.128 hasta randomize edildi.
Primer OT analizinde, ayarlanmış HR 0,85 (%95 GA: 0,70, 1,03), p<0,001 ile allopurinol alan 241(2,05/100 hasta yılı) hastaya kıyasla febuksostat alan 172 (1,72/100 hasta yılı) hastada meydana gelen primer sonlanım noktası insidansında febuksostat allopurinolden daha aşağıda değildir. MI, inme veya AKS öyküsü olan hasta alt grubunda birincil son nokta için OT analizi, tedavi grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir: febuksostat grubunda olay yaşayan 65 (%9,5) hasta ve allopurinol grubunda olay yaşayan 83 (%11,8); ayarlanmış HR 1,02 (%95 GA:0,74-1,42); p=0,202.

Febuksostat ile tedavi, genel veya başlangıçta MI, inme, AKS öyküsü olan hasta alt grubunda. KV ölüm veya tüm nedenlere bağlı ölümde artış ile ilişkili değildir. Toplamda febuksostat grubunda (62 KV ölüm ve 108 tüm nedenlere bağlı ölüm), allopurinol grubuna (82 KV ölüm ve 174 tüm nedenlere bağlı ölüm) göre daha az ölüm vardır.

Allopurinol tedavisine kıyasla febuksostat tedavisinde ürik asit düzeylerinde daha büyük bir düşüş olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Sağlıklı gönüllülerde, febuksostatın maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve plazma-konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (EAA) değeri, tek ve çoklu dozlar olarak 10 mg ila 120 mg uygulanmasını takiben dozla orantılı olarak artmıştır. 120 mg ila 300 mg arasındaki dozlarda, febuksostat için EAA değerlerinde dozla orantılı artıştan daha yüksek bir artış gözlenmiştir. 10 mg ila 240 mg arası dozlar 24 saatte bir uygulandığında kayda değer bir birikme olmamıştır. Febuksostatın görünür ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5 ila 8 saattir.

Hiperürisemisi ve gut hastalığı olan ve günlük febuksostat 40-240 mg ile tedavi uygulanan 211 hastada popülasyon farmakokinetiği/farmakodinamiği analizleri yapılmıştır. Genel olarak, febuksostatın bu analizlerle tahmin edilen farmakokinetik parametreleri, sağlıklı gönüllülerde elde edilenlerle uyumludur; bu da sağlıklı gönüllülerin gut hastalığı olan hasta

popülasyonundaki farmakokinetik/farmakodinamik değerlendirmeleri için temsil edici nitelikte olduğunu göstermektedir.

Emilim
Febuksostat, hızla (t_{maks} 1,0-1,5 saat) ve iyi emilir (en az %84). Tek ya da çoklu olarak oral yolla günde bir kez 80 ve 120 mg dozlardan sonra, C_{maks} sırasıyla yaklaşık 2,8-3,2 µg/mL ve 5,0-5,3 µg/mL olarak bulunmuştur. Febuksostat tablet formülasyonunun mutlak biyoyararlanımı araştırılmamıştır.

Günde bir kez çoklu oral 80 mg dozları ya da tek bir 120 mg dozu (yağ oranı yüksek bir öğünle birlikte) takiben, C_{maks} değerinde sırasıyla %49 ve %38 azalma ve EAA değerinde %18 ve %16 azalma gözlenmiştir. Ancak, test edildiği durumlarda, serum ürik asit konsantrasyonundaki yüzde azalmada klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır (80 mg çoklu doz). Dolayısıyla, febuksostat yemekle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir.

Dağılım
Febuksostatın oral yolla uygulanan 10-300 mg dozlardan sonraki görünür kararlı durum dağılım hacmi (Vss/F), 29 ila 75 L aralığında yer almaktadır. Febuksostatın plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %99,2'dir (esas olarak albümine) ve 80 ila 120 mg dozlarda ulaşılan konsantrasyon aralığı boyunca sabittir. Aktif metabolitlerin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %82 ila %91 aralığında yer almaktadır.

Biyotransformasyon
Febuksostat, üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UDPGT) enzim sistemi aracılığıyla konjugasyon yoluyla ve sitokrom P450 (CYP) sistemi aracılığıyla oksidasyon yoluyla yaygın olarak metabolize edilir. Farmakolojik olarak aktif dört hidroksil metaboliti tanımlanmıştır; bunların üçü insan plazmasında meydana gelmektedir. İnsan karaciğeri mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* çalışmalar, bu oksidatif metabolitlerin esas olarak CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ya da CYP2C9 tarafından, febuksostat glukronidin ise esas olarak UGT 1A1, 1A8 ve 1A9 tarafından oluşturulduğunu göstermiştir.

Eliminasyon
Febuksostat, hem hepatik hem de renal yolaklarla elimine edilir. Oral yolla uygulanan 80 mg ^{14}C-işaretli febuksostat dozunu takiben, dozun yaklaşık %49'u, değişmemiş febuksostat olarak (%3), etkin maddenin açil glukuronidi olarak (%30), bilinen oksidatif metabolitleri ve bunların konjugatları olarak (%13) ve diğer bilinmeyen metabolitler olarak (%3) idrarda tespit edilmiştir. İdrarla atılıma ek olarak, dozun yaklaşık %45'i, değişmemiş febuksostat olarak (%12), etkin maddenin açil glukuronidi olarak (%1), bilinen oksidatif metabolitleri ve bunların konjugatları olarak (%25) ve diğer bilinmeyen metabolitler olarak (%7) dışkıda tespit edilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum
Veri bulunmamaktadır.

Renal bozukluk
Hafif, orta ya da şiddetli renal bozukluğu olan hastalara çoklu dozlar olarak 80 mg febuksostat uygulanmasını takiben febuksostatın C_{maks} değeri, renal fonksiyonu normal olan

gönüllülere göre değişmemiştir. Febuksostatın ortalama toplam EAA değeri, şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan grupta, renal fonksiyonu normal olan gruptaki değerin (7,5 µg saat/mL) yaklaşık 1,8 katına çıkmıştır (13,2 µg saat/mL). Aktif metabolitlerin C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 2 ve 4 kata kadar artmıştır. Bununla birlikte, hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hepatik bozukluk
Hafif (Child-Pugh Sınıf A) ya da orta şiddette (Child-Pugh Sınıf B) hepatik bozukluğu olan hastalarda, çoklu dozlar olarak 80 mg febuksostat uygulanmasını takiben febuksostatın ve metabolitlerinin C_{maks} ve EAA değerleri hepatik fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla anlamlı derecede değişmemiştir. Şiddetli hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıf C) hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Yaş
Yaşlılarda, çoklu oral dozlar olarak febuksostat uygulamasını takiben febuksostatın ya da metabolitlerinin EAA değerlerinde, daha genç sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Cinsiyet
Çoklu oral dozlar olarak febuksostat uygulamasını takiben C_{maks} ve EAA değerleri kadınlarda erkeklerdekinden sırasıyla %24 ve %12 daha yüksek bulunmuştur. Ancak, ağırlığa göre düzeltilmiş C_{maks} ve EAA değerleri cinsiyetler arasında benzer bulunmuştur. Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, genellikle insanlardaki maksimum maruziyeti aşan maruziyetlerde gözlenmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir klinik öncesi çalışmadan elde edilen verilerin modellenmesi ve simülasyon analizi, febuksostat ile birlikte uygulanması durumunda merkaptopurin/azatioprin dozunun önceden reçetelenmiş dozun %20'sine veya altına düşürülmesi gerektiğini gösterir (bk. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Karsinojenez, mutajenez, fertilite bozulması
Erkek sıçanlarda, mesane tümörlerinde (tranzisyonel hücreli papillom ve karsinom) istatistiksel olarak anlamlı artış, yalnızca yüksek doz grubunda, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 11 katında, ksantin kalkülleriyle ilişkili olarak saptanmıştır. Erkek ya da dişi farelerde ya da sıçanlarda başka hiçbir tümör tipinde anlamlı bir artış olmamıştır. Bu bulguların, türe özgü purin metabolizmasının ve idrar bileşiminin bir sonucu olduğu ve klinik kullanımla ilgili olmadığı düşünülmektedir.

Genotoksisite ile ilgili olarak yapılan testlerde, febuksostat için herhangi bir genotoksik etki saptanmamıştır.

48 mg/kg/gün'e kadar oral dozlardaki febuksostatın erkek ve dişi sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde herhangi bir etki göstermediği saptanmıştır.

Febuksostattan kaynaklanan fertilite bozulmasına, teratojenik etkilere ya da fetüs üzerinde zararlara dair hiçbir kanıt saptanmamıştır. Sıçanlarda, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 4,3 katında, sütten kesme indeksinde düşüşün ve yavrularda gelişim geriliğinin eşlik ettiği yüksek doz maternal toksisitesi saptanmıştır. Gebe sıçanlarda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 4,3 katında ve gebe tavşanlarda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 13 katında yapılan teratoloji çalışmaları, herhangi bir teratojenik etkiyi ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Hidroksipropil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal anhidrus silika
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit
Makrogol

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 28 film kaplı tablet içeren PVC-PVDC/Al blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2019/659

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ