1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Aristo 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 120 mg Febuxostat (als Hemihydrate).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 114,75 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, längliche, bikonvexe Filmtabletten, mit der Prägung „120“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Febuxostat Aristo wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis).

Febuxostat Aristo wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterziehen.

Febuxostat Aristo ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gicht

Die empfohlene orale Dosis von Febuxostat Aristo ist 80 mg 1 × täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Wenn der Serumharnsäurespiegel nach 2 – 4 Wochen immer noch > 6 mg/dl (357 µmol/l) beträgt, kann eine Dosiserhöhung auf Febuxostat Aristo 120 mg 1 × täglich in Betracht gezogen werden.

Febuxostat Aristo wirkt ausreichend schnell, so dass bereits nach 2 Wochen der Serumharnsäurespiegel erneut getestet werden kann. Therapeutisches Ziel ist die dauerhafte Senkung des Serumharnsäurespiegels auf unter 6 mg/dl (357 µmol/l).

Gegen Gichtanfälle wird eine Prophylaxe von mindestens 6 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Tumorlyse-Syndrom

Die empfohlene orale Dosis von Febuxostat Aristo ist 120 mg 1 × täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.
Die Behandlung mit Febuxostat Aristo sollte zwei Tage vor der zytotoxischen Therapie begonnen und mindestens 7 Tage fortgeführt werden. Die Behandlung kann abhängig von der Dauer der Chemotherapie je nach ärztlicher Einschätzung auch auf bis zu 9 Tage verlängert werden.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bislang nicht vollständig untersucht (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung
erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat nicht untersucht (Child-Pugh-Klassifikation C).

Gicht: Die empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung beträgt 80 mg. Für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung liegen nur beschränkt Daten vor.

Tumorlyse-Syndrom: In der Phase-3-Zulassungsstudie (FLORENCE) waren nur Probanden mit schwerer Leberfunktionseinschränkung von der Teilnahme ausgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten war keine Dosisanpassung aufgrund der Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Febuxostat bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Febuxostat Aristo ist zur oralen Gabe vorgesehen und kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Behandlung der chronischen Hyperurikämie

Bei Patienten mit bestehenden schweren kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina pectoris) wurde während der Entwicklungsphase des Arzneimittels und in einer Studie nach Erteilung der Zulassung (CARES) eine höhere Anzahl von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol beobachtet.

In einer weiteren Studie nach Erteilung der Zulassung (FAST) war Febuxostat in Bezug auf die Inzidenz tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse Allopurinol jedoch nicht unterlegen.

Die Behandlung dieser Patientengruppe sollte mit Vorsicht erfolgen und diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.

Weitere Einzelheiten zur kardiovaskulären Sicherheit von Febuxostat sind in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 zu finden.

Vorbeugung und Behandlung von Hyperurikämie bei Patienten mit einem TLS-Risiko

Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom unterziehen und mit Febuxostat behandelt werden, sollten wenn klinisch erforderlich bezüglich ihrer Herzfunktion überwacht werden.

Arzneimittelallergie/Arzneimittelüberempfindlichkeit

Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, darunter das lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und akute anaphylaktische Reaktionen/Schock. In den meisten Fällen traten diese Reaktionen während des ersten Monats der Therapie mit Febuxostat auf. Einige, aber nicht alle dieser Patienten berichteten über Nierenfunktionseinschränkungen und/oder vorangegangene Überempfindlichkeit gegen Allopurinol. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), waren in einigen Fällen mit Fieber, hämatologischer, renaler oder hepatischer Beteiligung verbunden.
Die Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen sollten Patienten mitgeteilt werden, außerdem sollten Patienten auf solche Symptome hin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Febuxostat-Behandlung sollte beim Auftreten von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, sofort abgebrochen werden, da ein frühes Absetzen mit einer besseren Prognose assoziiert wird. Wenn beim Patienten allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und einer akuten anaphylaktischen Reaktion/Schock, aufgetreten sind, darf die Febuxostat-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Akute Gichtanfälle (Gichtschub)

Mit der Febuxostat-Behandlung sollte erst nach vollständigem Abklingen des akuten Gichtanfalls begonnen werden. Während des Behandlungsbeginns kann es zu einem akuten Gichtanfall kommen, weil durch die Senkung des Serumharnsäurespiegels zunächst Harnsäureablagerungen im Gewebe mobilisiert werden können (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Bei Beginn der Febuxostat-Behandlung wird daher eine Anfallsprophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR) oder mit Colchicin über mindestens 6 Monate empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Wenn es während der Febuxostat-Behandlung zu einem akuten Gichtanfall kommt, darf die Behandlung nicht abgesetzt werden. Der Gichtanfall sollte mit einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Begleittherapie behandelt werden. Die kon-

tinuierliche Weiterbehandlung mit Febuxostat senkt die Häufigkeit und Intensität von Gichtanfällen.

Xanthinablagerung
Bei Patienten mit stark erhöhter Harnsäurebildungsrate (z. B. bei malignen Erkrankungen und deren Behandlung, Lesch-Nyhan-Syndrom) kann die absolute Konzentration von Xanthin im Urin in seltenen Fällen so weit ansteigen, dass es zu einer Ablagerung im Harntrakt kommt. Dies wurde im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie mit Febuxostat beim Tumorlyse-Syndrom nicht beobachtet.
Da zu Febuxostat keine Erfahrungen vorliegen, wird dessen Anwendung bei Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom nicht empfohlen.

Mercaptopurin/Azathioprin
Die Anwendung von Febuxostat wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig mit Mercaptopurin/Azathioprin behandelt werden, da die Hemmung der Xanthinoxidase durch Febuxostat erhöhte Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin/Azathioprin verursachen kann, die zu einer schweren Toxizität führen könnten.
Kann die Kombination nicht vermieden werden, wird eine Reduktion der Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis empfohlen, um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.3).

Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden und die Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin sollte anschließend auf Grundlage der Bewertung der therapeutischen Wirkung und des Auftretens eventueller toxischer Wirkungen angepasst werden.

Organtransplantatempfänger
Da es bei Organtransplantatempfängern keine Erfahrungen gibt, wird die Anwendung von Febuxostat in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Theophyllin
Die Verarbreichung von 80 mg Febuxostat zusammen mit einer Einzeldosis von 400 mg Theophyllin an gesunde Probanden führte zu keinen pharmakokinetischen Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5). 80 mg Febuxostat können bei Patienten, die gleichzeitig Theophyllin erhalten, ohne das Risiko eines Anstiegs der Theophyllinplasmaspiegel angewendet werden. Für 120 mg Febuxostat liegen keine Daten vor.

Lebererkrankungen
In der kombinierten Auswertung der klinischen Studien der Phase 3 wurden leichte Erhöhungen der Leberfunktionswerte bei mit Febuxostat behandelten Patienten beobachtet (5,0 %). Es wird daher empfohlen, vor Beginn der Febuxostat-Behandlung und im weiteren Verlauf je nach klinischem Befund einen Leberfunktionstest durchzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Schilddrüsenerkrankungen
Erhöhte TSH-Werte (>5,5 µIE/ml) wurden bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Febuxostat (5,5 %) in offenen Langzeit-Verlängerungsstudien beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Febuxostat bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion zur Anwendung kommen soll (siehe Abschnitt 5.1).

Febuxostat Aristo enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Febuxostat Aristo nicht einnehmen.

Febuxostat Aristo enthält Natrium
Febuxostat Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mercaptopurin/Azathioprin
Angesichts der Wirkungsweise von Febuxostat auf die XO-Hemmung wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Die Hemmung der XO durch Febuxostat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Arzneistoffe und somit zu myelotoxischen Wirkungen führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Febuxostat sollte die Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Die Dosisanpassung, welche auf Basis einer Modellierungs- und Simulationsanalyse von Daten aus einer präklinischen Studie an Ratten vorgeschlagen wurde, ist durch die Ergebnisse einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, die 100 mg Azathioprin allein bzw. eine reduzierte Dosis von Azathioprin (25 mg) in Kombination mit Febuxostat (40 oder 120 mg) erhielten, als geeignet bestätigt worden.

Wechselwirkungsstudien zu Febuxostat und einer anderen zytotoxischen Chemotherapie wurden nicht durchgeführt. Im Rahmen der Tumorlyse-Syndrom-Zulassungsstudie wurden 120 mg Febuxostat täglich an Patienten verabreicht, die gleichzeitig verschiedene andere Chemotherapien inklusive monoklonaler Antikörper erhielten. Arzneimittelwechselwirkungen und Arzneimittel-Krankheitswechselwirkungen wurden in dieser Studie allerdings nicht untersucht. Daher können mögliche Wechselwirkungen mit einem gleichzeitig verabreichten zytotoxischen Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden.

Rosiglitazon/CYP2C8-Substrate
Febuxostat zeigte *in vitro* eine schwache Hemmung der CYP2C8. In einer Studie an gesunden Probanden hatte die Gabe von 120 mg Febuxostat 1 × täglich zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 4 mg Rosiglitazon keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon und seinem Metaboliten N-desmethyl-Rosiglitazon, was darauf hindeutet, dass Febuxostat kein Inhibitor des CYP2C8-Enzyms *in vivo* ist. Daher wird nicht damit gerechnet, dass bei der Verabreichung von Febuxostat zusammen mit Rosiglitazon oder anderen CYP2C8-Substraten eine Dosisanpassung für diese Präparate erforderlich wird.

Theophyllin
Eine Wechselwirkungsstudie mit Febuxostat wurde bei gesunden Probanden durchgeführt um beurteilen zu können, ob die XO-Hemmung, wie bei anderen XO-Hemmern berichtet, zu einem Anstieg des zirkulierenden Theophyllinspiegels führen kann. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Gabe von 80 mg Febuxostat 1 × täglich zusammen mit einer Einzeldosis von 400 mg Theophyllin keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit von Theophyllin hatten. Daher ist keine besondere Vorsicht geboten, wenn 80 mg Febuxostat und Theophyllin zusammen angewendet werden. Für 120 mg Febuxostat liegen keine Daten vor.

Naproxen und sonstige Hemmer der Glucuronidierung
Die Metabolisierung von Febuxostat erfolgt Uridinglucuronosyltransferase (UGT)-Enzym-abhängig. Arzneimittel, die die Glucuronidierung hemmen, wie nichtsteroidale Entzündungshemmer und Probenecid, könnten theoretisch die Elimination von Febuxostat beeinträchtigen. Bei Probanden war die gleichzeitige Gabe von Febuxostat und Naproxen 250 mg 2 × täglich mit einem Anstieg der Febuxostatexposition (C_{max} 28 %, AUC 41 % und $t_{1/2}$ 26 %) assoziiert. In klinischen Studien stand die Anwendung von Naproxen oder anderen NSAR/COX-2-Hemmern nicht in Zusammenhang mit einer klinisch signifikanten Zunahme von unerwünschten Ereignissen.

Febuxostat kann zusammen mit Naproxen angewendet werden, ohne dass für Febuxostat oder Naproxen Dosisanpassungen vorgenommen werden müssen.

Induktoren der Glucuronidierung
Wirkstarke Induktoren der UGT-Enzyme könnten möglicherweise zu einer verstärkten Metabolisierung und herabgesetzten Wirksamkeit von Febuxostat führen. Daher wird 1 – 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit einem wirkstarken Induktor der Glucuronidierung eine Kontrolle der Serumharnsäure empfohlen. Umgekehrt kann die Beendigung einer Induktor-Behandlung zu erhöhten Plasmaspiegeln von Febuxostat führen.

Colchicin/Indometacin/Hydrochlorothiazid/Warfarin
Febuxostat kann zusammen mit Colchicin oder Indometacin angewendet werden, ohne dass eine Dosisanpassung für Febuxostat oder den gleichzeitig angewendeten anderen Wirkstoff erforderlich ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid ist für Febuxostat keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Febuxostat ist für Warfarin keine Dosisanpassung erforderlich. Nach Anwendung von Febuxostat (80 mg oder 120 mg einmal täglich) zusammen mit Warfarin war die Pharmakokinetik von Warfarin bei gesunden Probanden unverändert. INR und Faktor-VII-Aktivität wurden ebenfalls nicht von der gleichzeitigen Gabe von Febuxostat und Warfarin beeinflusst.

Desipramin/CYP2D6-Substrate
Es konnte gezeigt werden, dass Febuxostat *in vitro* ein schwacher CYP2D6-Hemmer ist. In einer Studie mit Probanden bewirkten 120 mg Febuxostat 1 × täglich eine mittlere 22%ige Zunahme der AUC von Desipramin,

einem CYP2D6-Substrat, was auf eine mögliche schwache inhibitorische Wirkung von Febuxostat auf das CYP2D6-Enzym *in vivo* hinweist. Demnach wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Febuxostat mit anderen CYP2D6-Substraten eine Dosisanpassung für diese Substanzen erfordert.

Antazida
Es konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Einnahme eines Antazidums, das Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid enthält, die Aufnahme von Febuxostat (um etwa 1 Stunde) verzögert und einen Rückgang der C_{max} um 32 %, jedoch keine signifikante Veränderung der AUC bewirkt. Daher kann Febuxostat ungeachtet einer möglichen Einnahme von Antazida angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten über eine sehr begrenzte Anzahl von exponierten Schwangerschaften lassen nicht auf Nebenwirkungen von Febuxostat auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung oder Geburt schließen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Febuxostat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Febuxostat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben einen Übergang dieses Wirkstoffs in die Muttermilch und eine Beeinträchtigung der Entwicklung der gesäugten Jungtiere gezeigt. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann daher nicht ausgeschlossen werden.
Febuxostat sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
In Reproduktionsstudien mit Tieren mit bis zu 48 mg/kg/Tag zeigten sich keine dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Febuxostat auf die menschliche Fertilität ist unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie und verschwommenes Sehen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Febuxostat berichtet. Patienten sollten beim Steuern eines Fahrzeuges, Bedienen von Maschinen oder bei der Ausübung gefährlicher Tätigkeiten vorsichtig sein, bis sie sich einigermaßen sicher sein können, dass Febuxostat Aristo ihre Leistung nicht nachteilig beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die bei Gichtpatienten häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (4.072 Patienten, die mit mindestens einer Dosis zwischen 10 mg und 300 mg behandelt wurden), in Sicherheitsstudien nach der Zulassung (FAST-Studie: 3001 Probanden, die mindestens mit einer Dosis zwischen 80 mg und 120 mg behandelt wurden) und durch Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden, sind akute Gichtanfälle, Leberfunktionsstörungen, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Benommenheit, Dyspnoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Ödeme und Abgeschlagenheit. Diese Nebenwirkungen waren vorwiegend leicht oder mittelschwer. Seltene schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat, einige davon im Zusammenhang mit systemischen Symptomen, und seltene Fälle plötzlichen Herztods traten nach Markteinführung auf.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Häufige (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentliche (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und seltene (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) Nebenwirkungen, die bei mit Febuxostat behandelten Patienten auftraten, sind nachfolgend aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Studien und Erfahrungen nach Markteinführung bei Gichtpatienten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Nach Markteinführung traten selten schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat auf, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und anaphylaktische Reaktionen/Schock. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse sind gekennzeichnet durch fortschreitende Hautausschläge in Verbindung mit Blasen, Schleimhautläsionen und Augenreizung. Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat können mit den folgenden Symptomen einhergehen:
Hautreaktionen, die durch eine infiltrierte makulo-papulöse Eruption charakterisiert sind, generalisierte oder exfoliative Ausschläge, sowie Hautläsionen, Gesichtsödem, Fieber, hämatologische Anomalien wie Thrombozytopenie und Eosinophilie, und Einzel- oder Multiorganbeteiligung (Leber und Nieren, einschließlich tubulo-interstitieller Nephritis) (siehe Abschnitt 4.4).

Akute Gichtanfälle wurden häufig kurz nach Beginn der Therapie und während der ersten Monate beobachtet. Danach nimmt die Häufigkeit von akuten Gichtanfällen mit zunehmender Dauer der Behandlung ab. Eine Prophylaxe für akute Gichtanfälle wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tumorlyse-Syndrom
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Zulassungsstudie FLORENCE (FLO-01), welche Febuxostat mit Allopurinol bei 346 Patienten mit hämatologischen Malignomen verglich, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterzogen, traten nur bei insgesamt 22 Patienten (6,4 %) Nebenwirkungen auf, nämlich 11 (6,4 %) Patienten in jeder Behandlungsgruppe. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig.

Insgesamt zeigte die FLORENCE-Studie zusätzlich zu den bisherigen Erfahrungen mit Febuxostat bei Gicht keinerlei besondere Sicherheitsbedenken auf, mit Ausnahme der folgenden drei Nebenwirkungen (ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt).

Herzerkrankungen	Gelegentlich: Linksschenkelblock, Sinustachykardie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Blutung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung sollten symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika, ATC-Code: M04AA03

Wirkmechanismus
Harnsäure ist beim Menschen das Endprodukt des Purinmetabolismus und entsteht im Rahmen der Reaktionskaskade Hypoxanthin → Xanthin → Harnsäure. Beide Schritte in diesem Reaktionsweg werden durch Xanthinoxidase (XO) katalysiert. Febuxostat ist ein 2-Aryl-Thiazol-Derivat, das seine therapeutische Wirkung über eine selektive XO-Hemmung entfaltet und auf diese Weise den Serumharnsäurespiegel senkt. Febuxostat ist ein wirkstarker, nicht Purin-selektiver Inhibitor der XO (NP-SIXO) mit einem K_i-Wert für die *In-vitro*-Hemmung, der unterhalb des nanomolaren Bereichs liegt. Es konnte gezeigt werden, dass Febuxostat sowohl die oxidierten als auch die reduzierten Formen von XO wirkstark hemmt. In therapeutischen Konzentrationen hemmt Febuxostat die anderen am Purin- bzw. Pyrimidinmetabolismus beteiligten Enzyme wie Guanindeaminase, Hypoxanthinguaninphosphoribosyltransferase, Orotatphosphoribosyltransferase, Orotidinmonophosphatdecarboxylase oder Purinnucleosidphosphorylase nicht.

Tabelle 1: Nebenwirkungen (aus kombinierten Studien der Phase 3, Langzeit-Verlängerungsstudien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Erfahrungen nach Markteinführung bei Gichtpatienten)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten Panzytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose*, Anämie#
Erkrankungen des Immunsystems	Selten anaphylaktische Reaktion*, Arzneimittelüberempfindlichkeit*
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich Thyreotropin im Blut erhöht, Hypothyreose#
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig*** Akute Gichtanfälle Gelegentlich Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, verminderter Appetit, Gewichtszunahme Selten Gewichtsabnahme, gesteigerter Appetit, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich Verminderte Libido, Schlaflosigkeit Selten Nervosität, depressive Verstimmung#, Schlafstörung#
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Benommenheit Gelegentlich Parästhesie, Hemiparese, Somnolenz, Lethargie#, Geschmacksveränderung, Hypoästhesie, Hyposmie Selten Ageusie#, Brennen#
Augenerkrankungen	Gelegentlich verschwommenes Sehen Selten Verschluss einer Netzhautarterie#
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich Tinnitus Selten Schwindel#
Herzerkrankungen	Gelegentlich Vorhofflimmern, Palpitationen, EKG anomal, Arrhythmie# Selten plötzlicher Herztod*
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich Hypertonie, Flush, Hitzewallungen Selten Kreislaufkollaps#
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Dyspnoe Gelegentlich Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege#, Husten, Rhinorrhö# Selten Pneumonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Durchfall**, Übelkeit Gelegentlich Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch#, aufgetriebener Bauch, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Verstopfung, hohe Stuhlfrequenz, Flatulenz, gastrointestinale Beschwerden, Mundulzeration, Schwellung der Lippen#, Pankreatitis Selten Gastrointestinale Perforation#, Stomatitis#
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Leberfunktionsstörungen** Gelegentlich Cholelithiasis Selten Hepatitis, Ikterus*, Leberschädigung*, Cholezystitis#

Fortsetzung auf Seite 5

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gicht

Die Wirksamkeit von Febuxostat wurde in drei Pivotalstudien der Phase 3 (den beiden Pivotalstudien APEX- und FACT-Studie und der zusätzlichen CONFIRMS-Studie, wie unten beschrieben), die mit 4.101 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt wurden, gezeigt. In jeder Pivotalstudie der Phase 3 zeigte Febuxostat eine gegenüber Allopurinol überlegene Wirksamkeit bezüglich der dauerhaften Senkung des Serumharnsäurespiegels. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in der APEX- und der FACT-Studie der Anteil der Patienten, bei denen die letzten drei monatlich bestimmten Serumharnsäurespiegel $<6{,}0$ mg/dl (357 µmol/l) waren. In der zusätzlichen Phase-3-Studie CONFIRMS, von der die Ergebnisse erst nach der erstmaligen Erteilung einer Marktzulassung für Febuxostat verfügbar waren, war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil der Patienten deren Serumharnsäurespiegel $<6{,}0$ mg/dl bei der letzten Visite war. In diese Studien wurden keine Patienten aufgenommen, die ein Organtransplantat erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2).

APEX-Studie: Die Allopurinol- und Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsstudie zu Febuxostat (APEX) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 28-wöchige Studie der Phase 3. Eintausendzweiundsiebzig (1.072) Patienten wurden randomisiert: Placebo (n = 134), Febuxostat 80 mg 1× täglich (n = 267), Febuxostat 120 mg 1× täglich (n = 269), Febuxostat 240 mg 1× täglich (n = 134) oder Allopurinol 300 mg 1× täglich (n = 258) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn (baseline) von $\leq 1{,}5$ mg/dl oder 100 mg 1× täglich (n = 10) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn von $>1{,}5$ mg/dl und $\leq 2{,}0$ mg/dl. Zweihundertvierzig (240) mg Febuxostat (2× die empfohlene Höchstdosis) war die Dosis, die zur Bewertung der Sicherheit verabreicht wurde.

Die APEX-Studie zeigte im Hinblick auf die Senkung der Serumharnsäurespiegel unter 6 mg/dl (357 µmol/l) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 6) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Febuxostat 80 mg 1× täglich als auch mit Febuxostat 120 mg 1× täglich gegenüber der Behandlung mit herkömmlich verwendeten Dosen Allopurinol 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10).

FACT-Studie: Die Febuxostat/Allopurinol-kontrollierte klinische Studie (FACT) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 52-wöchige Studie der Phase 3. Siebenhundertsechzig (760) Patienten wurden randomisiert: Febuxostat 80 mg 1× täglich (n = 256) oder Febuxostat 120 mg 1× täglich (n = 251) oder Allopurinol 300 mg 1× täglich (n = 253).

Die FACT-Studie zeigte im Hinblick auf die dauerhafte Senkung des Serumharnsäurespiegels unter 6 mg/dl (357 µmol/l) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Febuxostat 80 mg 1× täglich als auch mit Febuxostat 120 mg 1× täglich gegenüber der Behandlung mit der

Fortsetzung Tabelle 1

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Hautausschlag (darunter verschiedene Arten von Hautausschlag, die mit geringerer Häufigkeit berichtet wurden, siehe unten), Pruritus Gelegentlich Dermatitis, Urtikaria, Hautverfärbung, Hautläsion, Petechien, fleckiger Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Hyperhidrose, Alopezie, Ekzem#, Erythem, nächtliche Schweißausbrüche#, Psoriasis#, Ausschlag mit Juckreiz# Selten Toxische epidermale Nekrolyse*, Stevens-Johnson-Syndrom*, Angioödem*, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen*, generalisierter Hautausschlag (schwerwiegend)*, schuppiger Ausschlag, follikulärer Ausschlag, blasiger Hautausschlag, pustulöser Ausschlag, roter konfluierender Ausschlag, masernförmiger Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität# Gelegentlich Arthritis, Schmerzen des Stütz- und Halteapparats, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelspannung, Bursitis, Gelenkschwellung#, Rückenschmerzen#, muskuloskelettale Steifigkeit#, Gelenksteife Selten Rhabdomyolyse*, Rotatorensyndrom der Schulter#, Polymyalgia rheumatica#
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich Nierenversagen, Nephrolithiasis, Hämaturie, Pollakisurie, Proteinurie, Harndrang, Harnwegsinfektion# Selten tubulo-interstitielle Nephritis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Ödem, Abgeschlagenheit Gelegentlich Brustkorbschmerz, Brustkorbbeschwerden, Schmerzen#, Unwohlsein# Selten Durst, Wärmegefühl#
Untersuchungen	Gelegentlich Erhöhung der Amylase im Blut, Rückgang der Thrombozytenzahl, Rückgang der Leukozytenzahl im Blut, Rückgang der Lymphozytenzahl im Blut, Erhöhung des Kreatins im Blut, Erhöhung des Kreatinins im Blut, Rückgang des Hämoglobins, Erhöhung des Blutharnstoffs, Erhöhung der Triglyzeride im Blut, Erhöhung des Cholesterins im Blut, Abnahme des Hämatokrits, Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Blut, Erhöhung des Kaliums im Blut, INR erhöht# Selten Erhöhung des Blutzuckers, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, Erniedrigung der Erythrozytenzahl, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich Kontusion#

* Nebenwirkungen, die aus Erfahrungen nach Markteinführung stammen.

** Im Zusammenhang mit der Behandlung auftretender nicht-infektiöser Durchfall und erhöhte Leberfunktionswerte in der kombinierten Auswertung der Phase-3-Studien sind häufiger bei Patienten, die gleichzeitig mit Colchicin behandelt werden.

*** Siehe Abschnitt 5.1 bezüglich der Inzidenzen von akuten Gichtanfällen in den individuellen randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien.

Nebenwirkungen, die aus Erfahrungen nach Markteinführung stammen.

herkömmlich verwendeten Dosis Allopurinol 300 mg.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes zusammen.

Die Fähigkeit von Febuxostat den Serumharnsäurespiegel zu senken, erfolgte unmittelbar und anhaltend. Die Senkung des Serumharnsäurespiegels auf <6,0 mg/dl (357 µmol/l) wurde beim Arztbesuch in Woche 2 beobachtet und dauerhaft über die gesamte Behandlung hinweg beibehalten. Abbildung 1 zeigt die mittleren Serumharnsäurespiegel im zeitlichen Verlauf für jede Behandlungsgruppe in den beiden Pivotalstudien der Phase 3.

CONFIRMS-Studie: Die CONFIRMS-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, 26-wöchige Phase-3-Studie, mit der die Sicherheit und Wirksamkeit von 40 mg und 80 mg Febuxostat im Vergleich zu 300 mg oder 200 mg Allopurinol bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie bewertet werden sollten. Zweitausendzweihundertneunundsechzig (2.269) Patienten wurden randomisiert: 40 mg Febuxostat tgl. (n = 757), 80 mg Febuxostat tgl. (n = 756) oder 300/200 mg Allopurinol tgl. (n = 756). Wenigstens 65 % der Patienten hatten eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung (mit einer Kreatininclearance von 30–89 ml/min). Eine Prophylaxe gegen akute Gichtanfälle war während der 26-wöchigen Dauer vorgeschrieben.
Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von <6,0 mg/dl (357 µmol/l) bei der letzten Visite betrug 45 % für 40 mg Febuxostat, 67 % für 80 mg Febuxostat beziehungsweise 42 % für 300/200 mg Allopurinol.

Primärer Endpunkt in der Untergruppe von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung
Die APEX-Studie bewertete die Wirksamkeit bei 40 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (d. h. Serumkreatinin zu Studienbeginn (baseline) >1,5 mg/dl und ≤2,0 mg/dl). Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, die in die Behandlung mit Allopurinol randomisiert worden waren, wurde die Dosis auf 100 mg 1× täglich beschränkt. Mit Febuxostat wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt bei 44 % (80 mg 1× täglich), 45 % (120 mg 1× täglich) und 60 % (240 mg 1× täglich) der Patienten erreicht. In den Behandlungsgruppen, die Allopurinol 100 mg 1× täglich und Placebo erhalten hatten, waren dies 0 % der Patienten.

Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des prozentualen Rückgangs der Serumharnsäurekonzentrationen bei Probanden, ungeachtet ihrer Nierenfunktion (58 % in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion und 55 % in der Gruppe mit schweren Nierenfunktionsstörungen).

Eine Analyse der Patienten mit Gicht und Nierenfunktionseinschränkungen wurde in der CONFIRMS-Studie prospektiv festgelegt und zeigte, dass Febuxostat signifikant wirksamer die Serumharnsäurespiegel auf <6,0 mg/dl senkte als 300 mg/200 mg Allopurinol bei Patienten, die Gicht und leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschrän-

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegel <6,0 mg/dl (357 µmol/l) bei den letzten drei monatlichen Arztbesuchen

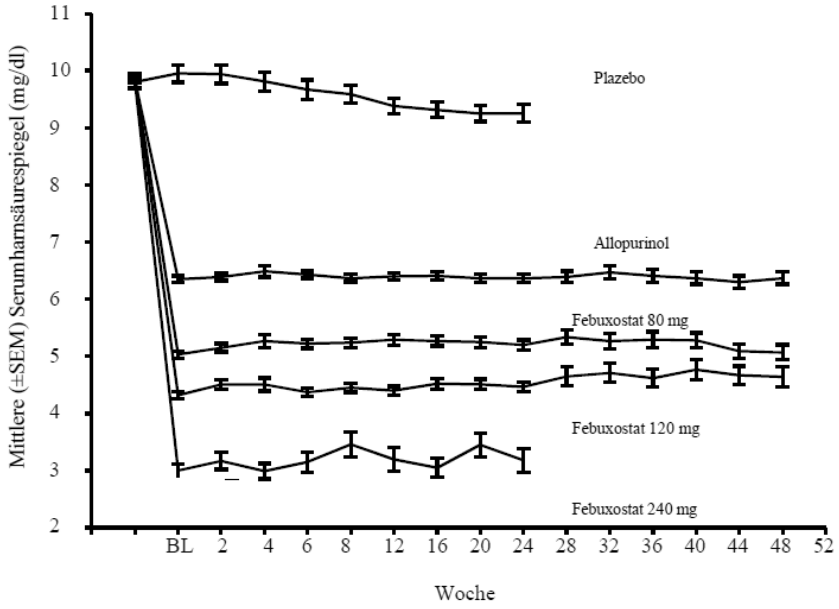
Studie	Febuxostat 80 mg 1 × täglich	Febuxostat 120 mg 1 × täglich	Allopurinol 300/100 mg 1 × täglich[1]
APEX (28 Wochen)	48 %* (n = 262)	65 %*, # (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 Wochen)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Kombinierte Ergebnisse	51 %* (n = 517)	63 %*, # (n = 519)	22 % (n = 519)

[1] Ergebnisse von Patienten, die entweder 100 mg 1 × täglich (n = 10: Patienten mit Serumkreatininwerten >1,5 und ≤2,0 mg/dl) oder 300 mg 1 × täglich (n = 509) erhielten, wurden für die Analysen zusammengefasst.

* p <0,001 versus Allopurinol,

\# p <0,001 versus 80 mg

Abbildung 1: Mittlere Serumharnsäurespiegel in kombinierten Phase-3-Pivotalstudien



BL=baseline (Ausgangswert) SEM=mittlere Standardabweichung

Anmerkung: 509 Patienten erhielten Allopurinol 300 mg 1 × täglich; 10 Patienten mit Serumkreatininwerten >1,5 und ≤2,0 mg/dl erhielten 100 mg 1 × täglich (10 Patienten von 268 in der APEX-Studie). 240 mg Febuxostat, doppelt so viel wie die empfohlene Höchstdosis, wurden zur Bewertung der Sicherheit von Febuxostat angewendet.

kungen hatten (65 % der untersuchten Patienten).

Primärer Endpunkt in der Untergruppe von Patienten mit Serumharnsäurekonzentrationen ≥ 10 mg/dl

Etwa 40 % der Patienten (APEX- und FACT-Studie zusammengenommen) hatten zu Studienbeginn (baseline) eine Serumharnsäurekonzentration von ≥10 mg/dl. In dieser Untergruppe wurde mit Febuxostat der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Serumharnsäurekonzentrationen <6,0 mg/dl bei den letzten 3 Visiten) bei 41 % (80 mg 1 × täglich), 48 % (120 mg 1 × täglich) und 66 % (240 mg 1 × täglich) der Patienten erreicht. In der Gruppe, die Allopurinol 300 mg/100 mg 1 × täglich erhielt, waren dies 9 %, in der Placebo-Gruppe 0 %.

In der CONFIRMS-Studie betrug der Anteil der Patienten, die den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichten (Serumharnsäurekonzentrationen <6,0 mg/dl bei der letzten Visite) bei Patienten, die zu Studienbeginn (baseline) Serumharnsäurekonzentrationen von ≥10 mg/dl hatten nach Behandlung mit 40 mg Febuxostat tgl. 27 % (66/249), mit 80 mg Febuxostat tgl. 49 % (125/254), beziehungsweise mit 300/200 mg Allopurinol tgl. 31 % (72/230).

Klinisches Ergebnis: Anteil der Patienten, die eine Behandlung aufgrund eines Gichtanfalls benötigten

APEX-Studie: Während der 8-wöchigen Prophylaxephase benötigte ein größerer Anteil der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 120 mg Febuxostat (36 %) eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls im Vergleich zu 80 mg Febuxostat (28 %), 300 mg Allopurinol (23 %), und Placebo (20 %). Die Gichtschübe nahmen nach der Prophylaxephase zu und dann nach und nach mit der Zeit ab. Zwischen 46 % und 55 % der Patienten erhielten eine Behandlung wegen akuter Gichtanfälle zwischen Woche 8 und Woche 28. Akute Gichtanfälle während der letzten 4 Wochen der Studie (Wochen 24–28) wurden bei 15 % (80 mg, 120 mg Febuxostat), 14 % (300 mg Allopurinol) und 20 % (Placebo) der Patienten beobachtet.

FACT-Studie: Während der 8-wöchigen Prophylaxephase benötigte ein größerer Anteil der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 120 mg Febuxostat (36 %) eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls im Vergleich zu sowohl der Behandlungsgruppe mit 80 mg Febuxostat (28 %) als auch 300 mg Allopurinol (23 %). Nach der 8-wöchigen Prophylaxephase nahmen die Inzidenzen von Gichtschüben zu und dann nach und nach mit der Zeit ab (64 % und 70 % der Patienten erhielten eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls in den Wochen 8–52). Akute Gichtanfälle während der letzten 4 Wochen der Studie (Wochen 49–52) wurden bei 6–8 % (80 mg, 120 mg Febuxostat) und 11 % (300 mg Allopurinol) der Patienten beobachtet.

Der Anteil der Patienten, die eine Behandlung eines Gichtanfalls (APEX- und FACT-Studie) benötigten, fiel in den Gruppen, die nach Studienbeginn während der letzten 32 Wochen der Behandlungsphase (Woche 20–24 bis Woche 49–52 Intervalle) einen durchschnittlichen Serumharnsäurespiegel von <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl oder <4,0 mg/dl erreichten, zahlenmäßig geringer aus als in der Gruppe, die nach Studienbeginn lediglich einen durchschnittlichen Serumharnsäurespiegel von ≥6,0 mg/dl erreichte.

Während der CONFIRMS-Studie betrugen die prozentualen Anteile der Patienten, die eine Behandlung wegen akuter Gichtanfälle benötigten (Tag 1 bis Monat 6) 31 % und 25 % für die Gruppen mit 80 mg Febuxostat beziehungsweise 300 mg Allopurinol. Es wurde kein Unterschied bezogen auf den Anteil der Patienten beobachtet, die eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls benötigten zwischen den Gruppen mit 80 mg und 40 mg Febuxostat.

Offene Langzeit-Verlängerungsstudien

EXCEL-Studie (C02-021): Die EXCEL-Studie war eine offene, multizentrische, randomisierte, mit Allopurinol kontrollierte, 3-Jahres-Phase-3-Verlängerungs-Sicherheitsstudie für die Patienten, welche die Phase-3-Pivotalstudien (APEX und FACT) abgeschlossen hatten. Eine Gesamtzahl von 1.086 Patienten wurde eingeschlossen: 80 mg Febuxostat tgl. (n = 649), 120 mg Febuxostat tgl. (n = 292) und 300/100 mg Allopurinol tgl. (n = 145). Etwa 69 % der Patienten benötigten keine Veränderung ihrer Behandlung, um ihre endgültige stabile Behandlung zu erreichen. Patienten, die 3 aufeinander folgende Serumharnsäurespiegel <6,0 mg/dl hatten, wurden ausgeschlossen.

Die Serumharnsäurespiegel wurden über die Zeit beibehalten (d. h. 91 % und 93 % der Patienten, die ursprünglich mit 80 mg beziehungsweise 120 mg Febuxostat be-

handelt worden waren, hatten Serumharnsäurespiegel <6 mg/dl in Monat 36).

Die in drei Jahren gesammelten Daten zeigten eine Abnahme der Inzidenz von Gichtanfällen, so dass weniger als 4 % der Patienten in den Monaten 16 – 24 und in den Monaten 30 – 36 eine Behandlung gegen einen Gichtschub benötigten (d. h. mehr als 96 % der Patienten benötigten keine Behandlung gegen einen Gichtschub).

46 % und 38 % der Patienten unter bis zum Schluss stabiler Behandlung mit 80 beziehungsweise 120 mg Febuxostat tgl. hatten bei ihrer letzten Visite eine komplette Auflösung der primären ertastbaren Tophi, die sie zu Studienbeginn (baseline) gehabt hatten.

Die FOCUS-Studie (TMX-01-005) war eine offene, multizentrische, 5-Jahres-Phase-2-Verlängerungs-Sicherheitsstudie für die Patienten, die 4 Wochen der doppelblinden Dosierungsphase der Studie TMX-00-004 mit Febuxostat abgeschlossen hatten. 116 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten initial 80 mg Febuxostat tgl. 62 % der Patienten benötigten keine Dosisanpassung, um stabile Serumharnsäurekonzentrationen <6 mg/dl beizubehalten, und 38 % der Patienten benötigten eine Dosisanpassung, um ihre endgültige stabile Dosierung zu erreichen.

Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von <6,0 mg/dl (357 µmol/l) bei der letzten Visite war größer als 80 % (81 – 100 %) bei jeder der Febuxostat-Dosierungen.

Während der klinischen Studien der Phase 3 wurden leichte Leberfunktionstestauffälligkeiten bei mit Febuxostat behandelten Patienten (5,0 %) beobachtet. Diese Raten waren ähnlich wie die Raten, die für Allopurinol (4,2 %) berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Erhöhte TSH-Werte (>5,5 µIE/ml) wurden bei Patienten beobachtet, die eine langfristige Behandlung mit Febuxostat (5,5 %) erhielten und auch bei Patienten, die Allopurinol (5,8 %) in den offenen Langzeit-Verlängerungsstudien erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeitstudien nach Erteilung der Zulassung

Die CARES-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich kardiovaskulärer Folgen mit Febuxostat versus Allopurinol bei Patienten mit Gicht und einer schweren kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, darunter Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, koronarer oder zerebraler Revaskularisierung, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt wegen transitorisch ischämischer Attacke, peripherer Gefäßerkrankung oder Diabetes mellitus mit Anzeichen einer mikrovaskulären oder makrovaskulären Erkrankung. Um einen sHS-Wert unter 6 mg/dl zu erreichen, wurde die Dosis von Febuxostat von 40 mg bis 80 mg (unabhängig von der Nierenfunktion) titriert und die Dosis von Allopurinol in 100-mg-Schritten von 300 bis 600 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Niereninsuffizienz und von 200 bis 400 mg bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz titriert.

Der primäre Endpunkt bei CARES war der Zeitpunkt des ersten Auftretens von schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), die sich aus nicht-tödlichem Herzinfarkt (MI), nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und instabiler Angina pectoris mit dringender Koronarrevaskularisation zusammensetzen. Es erfolgte eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT) der primären und sekundären Endpunkte, wobei alle Probanden einbezogen wurden, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation erhalten hatten.

Insgesamt 56,6 % der Patienten brachen die Prüfbehandlung vorzeitig ab und 45 % der Patienten erschienen während der Studie nicht zu allen Untersuchungen. Insgesamt wurden 6.190 Patienten im Median 32 Monate lang begleitet, die Behandlungsdauer betrug im Median 728 Tage bei Patienten in der Febuxostat-Gruppe (n = 3.098) und 719 Tage in der Allopurinol-Gruppe (n = 3.092).

Der primäre MACE-Endpunkt trat mit vergleichbarer Häufigkeit in den Febuxostat- und Allopurinol-Behandlungsgruppen auf (10,8 % versus 10,4 % der Patienten; Hazard Ratio [HR] 1,03; zweiseitiges, wiederholtes 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,89 – 1,21).

Bei der Analyse der einzelnen Faktoren von MACE war die Häufigkeit von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen bei Febuxostat höher als bei Allopurinol (4,3 % versus 3,2 % der Patienten; HR 1,34; 95%-KI 1,03 – 1,73). Die Häufigkeiten der anderen MACE-Ereignisse waren in der Febuxostat- und der Allopurinol-Gruppe vergleichbar, d. h. nicht-tödlicher Herzinfarkt (3,6 % versus 3,8 % der Patienten; HR 0,93; 95%-KI 0,72 – 1,21), nicht-tödlicher Schlaganfall (2,3 % versus 2,3 % der Patienten; HR 1,01; 95 %-KI 0,73 – 1,41) und dringende Koronarrevaskularisation wegen instabiler Angina pectoris (1,6 % versus 1,8 % der Patienten; HR 0,86; 95%-KI 0,59 – 1,26). Die Gesamtmortalität war bei Febuxostat ebenfalls höher als bei Allopurinol (7,8 % versus 6,4 % der Patienten; HR 1,22; 95%-KI 1,01 – 1,47), was hauptsächlich auf der höheren Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen in dieser Gruppe beruht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeiten von adjudizierten Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz, von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Arrhythmien, die nicht mit einer Ischämie in Verbindung gebracht wurden, von venösen thromboembolischen Ereignissen und Krankenhausaufenthalten aufgrund von transitorischen ischämischen Attacken waren für Febuxostat und Allopurinol vergleichbar.

Die FAST-Studie war eine prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindetem Endpunkt zum Vergleich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils von Febuxostat mit dem von Allopurinol bei Patienten mit chronischer Hyperurikämie (unter Bedingungen, bei denen es bereits zu Uratablagerungen gekommen war) und mit kardiovaskulären Risikofaktoren (d. h. Patienten ab 60 Jahren und mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor). Die teilnahmeberechtigten Patienten erhielten vor der Randomisierung eine Allopurinol-Behandlung, wobei bei Bedarf Dosisanpassungen entsprechend der klinischen Beurteilung, den EULAR-Empfehlungen und der zugelassenen Dosierung vorgenommen wurden. Am Ende der Allopurinol-Einleitungsphase wurden die Patienten, die einen Serumharnsäurespiegel von <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) aufwiesen oder die die maximal verträgliche Dosis oder die maximal zugelassene Dosis von Allopurinol erhielten, im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder Febuxostat oder Allopurinol zu erhalten. Der primäre Endpunkt der FAST-Studie war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus dem zusammengesetzten Endpunkt der Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), welcher Folgendes umfasste: i) Krankenhausaufenthalt wegen eines nicht tödlichen Herzinfarkts/eines Biomarker-positiven akuten Koronarsyndroms (ACS); ii) nicht-tödlicher Schlaganfall; iii) Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Die primäre Analyse basierte auf dem On-Treatment (OT)-Ansatz.

Insgesamt wurden 6128 Patienten randomisiert, 3063 zur Febuxostat- und 3065 zur Allopurinol-Gruppe.

In der primären OT-Analyse war Febuxostat in Bezug auf die Inzidenz des primären Endpunkts Allopurinol nicht unterlegen; dieser trat unter Febuxostat bei 172 Patienten (1,72/100 Patientenjahre) im Vergleich zu 241 Patienten unter Allopurinol (2,05/100 Patientenjahre) auf, mit einer adjustierten HR von 0,85 (95%-KI 0,70 – 1,03), p <0,001. Die OT-Analyse für den primären Endpunkt in der Untergruppe der Patienten mit einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder akuten Koronarsyndroms in der Vorgeschichte zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: Es gab 65 Patienten (9,5 %) mit Ereignissen in der Febuxostat-Gruppe und 83 Patienten (11,8 %) mit Ereignissen in der Allopurinol-Gruppe; adjustierte HR 1,02 (95%-KI: 0,74 – 1,42); p = 0,202.

Die Behandlung mit Febuxostat war nicht mit einem Anstieg der kardiovaskulären Todesfälle oder der Todesfälle aufgrund aller Ursachen assoziiert, weder in der Gesamtgruppe noch in der Untergruppe der Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzinfarkt, Schlaganfall oder akutem Koronarsyndrom. Insgesamt gab es in der Febuxostat-Gruppe weniger Todesfälle (62 kardiovaskuläre Todesfälle und 108 Todesfälle aufgrund aller Ursachen) als in der Allopurinol-Gruppe (82 kardiovaskuläre Todesfälle und 174 Todesfälle aufgrund aller Ursachen).

Unter Febuxostat-Behandlung kam es zu einer stärkeren Senkung der Harnsäurespiegel als unter Allopurinol-Behandlung.

Tumorlyse-Syndrom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat bei der Vorbeugung und Behandlung des Tumorlyse- Syndroms wurden in der FLORENCE-Studie (FLO-01) evaluiert. Febuxostat zeigte eine überlegene und schnelle-

re Harnsäure-Senkung im Vergleich zu Allopurinol.

FLORENCE war eine randomisierte (1 : 1), doppelblinde Phase-3-Zulassungsstudie, in der 120 mg Febuxostat 1 × täglich mit 200 bis 600 mg Allopurinol täglich (mittlere tägliche Allopurinol-Dosis [± Standardabweichung] 349,7 ± 112,90 mg) bezüglich der Kontrolle des Serumharnsäurespiegels verglichen wurden. Geeignete Patienten mussten für eine Allopurinol-Therapie infrage kommen oder keinen Zugang zu Rasburicase haben. Die primären Endpunkte waren Area-Under-the-Curve-Werte von Serumharnsäure (AUC sHS_{1-8}) und Veränderungen des Kreatinin-Serumspiegels (sC) jeweils an Tag 8 gegenüber Werten zu Studienbeginn (baseline).

Insgesamt waren 346 Patienten mit hämatologischen Malignomen und einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom eingeschlossen, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Die mittlere AUC sHS (mg × h/dl) war mit Febuxostat signifikant niedriger (514,0 ± 225,71 versus 708,0 ± 234,42; Differenz der angepassten Mittelwerte: –196,794 [95%-Konfidenzintervall: –238,600; –154,988]; $p < 0{,}0001$). Darüber hinaus waren die mittleren Serumharnsäurespiegel 24 Stunden nach Febuxostat-Gabe und an allen folgenden Zeitpunkten signifikant verringert. Keinen signifikanten Unterschied gab es zwischen Febuxostat und Allopurinol in Bezug auf eine Veränderung des Kreatinin-Serumspiegels (–0,83 % ± 26,98 % versus –4,92 % ± 16,70 %, Differenz der angepassten Mittelwerte: 4,0970 [95%-Konfidenzintervall: –0,6467; 8,8406]; $p = 0{,}0903$). Auch bezüglich der sekundären Endpunkte Auftreten eines über Laborparameter nachweisbaren TLS (laboratory TLS: 8,1 % im Febuxostat- bzw. 9,2 % im Allopurinol-Arm; relatives Risiko: 0,875 [95%-Konfidenzintervall: 0,4408; 1,7369], $p = 0{,}8488$) oder klinisch manifesten TLS (clinical TLS: 1,7 % im Febuxostat- bzw. 1,2 % im Allopurinol-Arm; relatives Risiko: 0,994 [95%-Konfidenzintervall: 0,9691; 1,0199]; $p = 1{,}0000$) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Gesamthäufigkeit von therapiebedingten Zeichen und Symptomen betrug 67,6 % für Febuxostat versus 64,7 % für Allopurinol, die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen 6,4 % versus 6,4 %. In der FLORENCE Studie zeigte Febuxostat eine überlegene Kontrolle der Serumharnsäurespiegel gegenüber Allopurinol bei Patienten, die für das letztgenannte Arzneimittel vorgesehen waren. Derzeit liegen keine Daten vor, die Febuxostat mit Rasburicase vergleichen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat bei Patienten mit akutem schweren TLS, z. B. wenn bei ihnen andere Harnsäuresenkenden Therapien versagt haben, ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden erhöhten sich die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Febuxostat nach Verabreichung einfacher und multipler Dosen von 10 mg bis 120 mg dosisproportional. Für Dosen zwischen 120 mg und 300 mg wird für Febuxostat ein Anstieg der AUC beobachtet, der größer als der dosisproportionale Anstieg ist. Es erfolgt keine erkennbare Akkumulation bei der 1 × täglichen Anwendung von 10 mg bis 240 mg Febuxostat alle 24 Stunden. Febuxostat hat eine scheinbare mittlere terminale Eliminationshalbwertzeit ($t_{1/2}$) von etwa 5 bis 8 Stunden.

Analysen zur Populationspharmakokinetik/-pharmakodynamik wurden bei 211 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt, die mit Febuxostat 40 – 240 mg 1 × täglich behandelt worden waren. Im Allgemeinen stimmen die durch diese Analysen geschätzten pharmakokinetischen Parameter von Febuxostat mit denen überein, die bei gesunden Probanden erhoben wurden. Dies spricht dafür, dass gesunde Probanden repräsentativ für die pharmakokinetische/pharmakodynamische Bewertung in der Patientenpopulation mit Gicht sind.

Resorption

Febuxostat wird rasch (t_{max} von 1,0 – 1,5 h) und gut resorbiert (mindestens 84 %). Nach der Einnahme einfacher oder multipler oraler Dosen von 80 und 120 mg 1 × täglich beträgt die C_{max} etwa 2,8 – 3,2 µg/ml und 5,0 – 5,3 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit der Formulierung von Febuxostat-Tabletten wurde bislang nicht untersucht.

Nach der Einnahme multipler oraler Dosen von 80 mg 1 × täglich oder einer einmaligen Dosis von 120 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit trat eine Senkung der C_{max} um 49 % bzw. 38 % sowie ein Rückgang der AUC um 18 % bzw. 16 % auf. Jedoch wurde keine klinisch signifikante Veränderung im prozentualen Rückgang der Serumharnsäurekonzentration beobachtet, sofern dies geprüft wurde (multiple Dosen von 80 mg). Demnach kann Febuxostat Aristo unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Steady-state-Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von Febuxostat liegt im Bereich von 29 bis 75 l nach Einnahme von Dosen von 10 – 300 mg. Die Plasmaproteinbindung von Febuxostat beträgt etwa 99,2 % (primäre Bindung an Albumin) und ist über die Konzentrationsbreite, die mit Dosen von 80 und 120 mg erreicht wird, konstant. Die Plasmaproteinbindung der aktiven Metaboliten liegt im Bereich von etwa 82 % bis 91 %.

Biotransformation

Febuxostat wird weitgehend durch Konjugation über das Uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UDPGT)-Enzymsystem sowie durch Oxidation über das Cytochrom P450 (CYP)-System verstoffwechselt. Vier pharmakologisch wirksame Hydroxylmetaboliten wurden ermittelt, von denen drei im menschlichen Plasma nachzuweisen sind. In-vitro-Studien bei humanen Lebermikrosomen zeigten, dass diese oxidativen Metaboliten vorwiegend durch CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 oder CYP2C9 gebildet werden, und dass Febuxostatglucuronid hauptsächlich durch UGT 1A1, 1A8 und 1A9 entsteht.

Elimination

Febuxostat wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren eliminiert. Nach Einnahme einer 80-mg-Dosis von ^{14}C-markiertem Febuxostat fanden sich etwa 49 % der Dosis im Urin als unverändertes Febuxostat (3 %), Acylglukuronid des Wirkstoffs (30 %), dessen bekannte oxidative Metaboliten und ihrer Konjugate (13 %) sowie als weitere unbekannte Metaboliten (3 %) wieder. Neben der Ausscheidung über den Urin fanden sich auch etwa 45 % der Dosis im Stuhl als unverändertes Febuxostat (12 %), Acylglukuronid des Wirkstoffs (1 %), dessen bekannte oxidative Metaboliten und ihrer Konjugate (25 %) sowie als weitere unbekannte Metaboliten (7 %) wieder.

Nierenfunktionseinschränkung

Nach der Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung veränderte sich die C_{max} von Febuxostat nicht im Verhältnis zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere Gesamt-AUC von Febuxostat nahm um etwa das 1,8-Fache von 7,5 µg × h/ml in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion auf 13,2 µg × h/ml in der Gruppe mit schwerer Nierendysfunktion zu. Die C_{max} und AUC der aktiven Metaboliten erhöhten sich um das bis zu 2- bzw. 4-Fache. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Nach Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klassifikation A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) Leberfunktionseinschränkung veränderte sich die C_{max} und AUC von Febuxostat und dessen Metaboliten nicht signifikant im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassifikation C) durchgeführt.

Alter

Es wurden keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf die AUC von Febuxostat oder dessen Metaboliten nach Einnahme multipler oraler Dosen von Febuxostat bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden beobachtet.

Geschlecht

Nach Einnahme multipler Dosen von Febuxostat waren die C_{max} und die AUC bei Frauen um 24 % bzw. 12 % höher als bei Männern. Allerdings waren die gewichtskorrigierten C_{max} und AUC für die Geschlechter ähnlich. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wirkungen in nicht-klinischen Studien wurden generell bei Expositionen beobachtet, die über der maximal beim Menschen auftretenden Exposition lagen.

Die pharmakokinetische Modellierung und Simulation von Rattendaten legt nahe, dass die klinische Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin bei gleichzeitiger Anwendung mit

Febuxostat auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis reduziert werden sollte, um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität
Bei männlichen Ratten wurde eine statistisch signifikante Zunahme von Harnblasentumoren (Übergangszellpapillome und Karzinome) nur in Zusammenhang mit Xanthin-Steinen in der hochdosiert behandelten Gruppe, bei etwa dem 11-Fachen der Exposition beim Menschen, gefunden. Weder bei männlichen noch bei weiblichen Mäusen oder Ratten gab es eine signifikante Zunahme einer anderen Tumorart. Diese Befunde werden als Folge einer speziesspezifischen Purinmetabolisierung und Urinzusammensetzung gesehen und für die klinische Anwendung als nicht relevant erachtet.

Eine Standardbatterie von Tests zur Genotoxizität ließ keine biologisch relevanten genotoxischen Wirkungen von Febuxostat erkennen.

Es wurde festgestellt, dass Febuxostat in oralen Dosen von bis zu 48 mg/kg/Tag keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsleistung von männlichen und weiblichen Ratten hat.

Es gab keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität, teratogene Wirkungen oder schädliche Einflüsse auf den Fetus durch Febuxostat. Bei hohen Dosen, die etwa beim 4,3-Fachen der humantherapeutischen Exposition lagen, trat mütterliche Toxizität auf, die einherging mit einer Senkung der Aufzuchtleistung und einer Entwicklungsverzögerung bei den Nachkommen von Ratten. Teratologische Studien bei tragenden Ratten mit Expositionen, die etwa das 4,3-Fache und bei tragenden Kaninchen mit Expositionen, die etwa das 13-Fache der humantherapeutischen Exposition betrugen, ergaben keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Poloxamer 407
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVDC – Aluminium Blisterpackung: 3 Jahre
PVC/PCTFE – Aluminium Blisterpackung: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE//Al Blisterpackungen mit 14 Filmtabletten
PVC/PVDC//Al Blisterpackungen mit 14 Filmtabletten

Packungsgrößen: 14, 28, 56 und 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200949.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Juni 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

03/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin