

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Febuxostat Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Febuxostat Accord 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Febuxostat Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää febuksostaatin magnesiumisuolaa määrän, joka vastaa 80 mg febuksostaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 76,50 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi tabletti sisältää 0,17 mmol (3,9 mg) natriumia.

Febuxostat Accord 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää febuksostaatin magnesiumisuolaa määrän, joka vastaa 120 mg febuksostaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 114,70 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi tabletti sisältää 0,25 mmol (5,86 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Febuxostat Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen tai keltainen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka on toiselle puolelle kaiverrettu ”80”, pituus  $17.2 \pm 0.2$  mm, leveys,  $6.2 \pm 0.2$  mm, paksuus  $5.6 \pm 0.2$  mm.

Febuxostat Accord 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen tai keltainen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, johon on toiselle puolelle kaiverrettu ”120”, pituus  $19.2 \pm 0.2$  mm, leveys,  $8.2 \pm 0.2$  mm, paksuus  $6.1 \pm 0.2$  mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen hyperurikemian hoito silloin, kun uraattikiteitä on jo päässyt muodostumaan (mm. kun potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä ja/tai kihtiartriitti).

Febuxostat Accord on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kihti: Febuxostat Accord -tablettien suositusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkkeen voi ottaa aterioista riippumatta. Jos seerumin virtsahappopitoisuus on 2-4 viikon kuluttua

> 6 mg/dl (357 µmol/l), voidaan harkita Febuxostat Accord -annoksen suurentamista 120 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Febuxostat Accord vaikuttaa niin nopeasti, että seerumin virtsahappopitoisuus voidaan tarkistaa 2 viikon kuluttua. Hoidon tavoitteena on saada seerumin virtsahappopitoisuus laskemaan alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) ja myös pysymään sen alla.

Kihtihoitausten estohoitoa suositellaan jatkettavaksi vähintään 6 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 5.2) ei ole täysin selvitetty.

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh luokka C) sairastavilla potilailla.

Kihti: Suositusannos lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 80 mg. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti tietoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Febuxostat Accord -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Febuxostat Accord otetaan suun kautta ja voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. myös kohta 4.8.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sydän ja verisuonisto

##### *Kroonisen hyperurikemian hoito*

Febuksostaatin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

APEX- ja FACT-tutkimuksissa, mutta ei CONFIRMS-tutkimuksessa, febuksostaattia saaneessa koko potilasjoukossa esiintyi lukumääräisesti enemmän tutkijan ilmoittamia sydämen ja verisuoniston APTC-tapahtumia (Anti-Platelet Trialists' Collaboration -päätetapahtuma, joita olivat sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kuolemaan johtamaton aivohalvaus) verrattuna allopurinoliryhmään (febuksostaattiryhmässä 1,3 tapahtumaa ja allopurinoliryhmässä 0,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti) (ks. kohdasta 5.1 tutkimusten tarkka kuvaus). Tutkijan ilmoittamia sydämen ja verisuoniston APTC-tapahtumia esiintyi vaiheen 3 yhdistetyissä tutkimuksissa (APEX-, FACT- ja CONFIRMS-tutkimuksissa) 0,7 vs. 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa tutkijan ilmoittamien APTC-tapahtumien ilmaantuvuus oli

febuksostaattiryhmässä 1,2 tapahtumaa ja allopurinoliryhmässä 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu eikä febuksostaattihoidolla vahvistettu olevan syy-yhteyttä tapahtumiin. Kyseisillä potilailla havaittuja riskitekijöitä olivat aiempi ateroskleroottinen sairaus ja/tai sydäninfarkti tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta anamneesissa.

#### Lääkeaineallergia / yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergisia/yliherkkyysreaktioita, hengenvaarallinen Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi mukaan lukien, sekä akuutteja anafylaktisia reaktioita/sokkeja. Nämä reaktiot ilmaantuivat useimmiten febuksostaattihoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Osalla, mutta ei kaikilla, näistä potilaista raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa ja/tai aiempaa yliherkkyyttä allopurinolille. Vaikeisiin yliherkkyysreaktioihin, myös lääkeainehottumaan, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), liittyi joissakin tapauksissa kuumetta, hematologisia vaikutuksia, munuais- tai maksa-affisio.

Potilaalle on kerrottava allergisten/yliherkkyysreaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on kehoitettava tarkkailemaan niiden ilmaantumista (ks. kohta 4.8). Jos vakava allerginen/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien, ilmaantuu, febuksostaattihoito on lopetettava välittömästi, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allerginen/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febuksostaattihoitoa.

#### Akuutit kihtikohtaukset (kihdin paheneminen)

Febuksostaattihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi. Febuksostaatti voi aiheuttaa akuutteja kihtikohtauksia hoidon alkuvaiheessa. Tämä johtuu seerumin virtsahappopitoisuuden muutoksista ja siitä aiheutuvasta kudoksiin kertyneen uraatin vapautumisesta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Febuksostaattihoitoa aloitettaessa potilaalle on suositeltavaa määrätä jotakin ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (NSAIDia) tai kolkisiinia kihtikohtausten estoon vähintään 6 kuukauden ajaksi (ks. kohta 4.2).

Febuksostaattihoitoa ei saa keskeyttää, jos potilas saa hoidon aikana kihtikohtauksen. Kohtaus hoidetaan potilaalle sopivalla tavalla varsinaista hoitoa keskeyttämättä. Febuksostaattihoidon jatkaminen keskeytyksettä vähentää myöhempien kihtikohtausten esiintymistä ja voimakkuutta.

#### Ksantiinikiteet

Febuksostaatti saattaa harvinaisissa tapauksissa suurentaa virtsan absoluuttista ksantiinipitoisuutta niin paljon, että virtsateihin muodostuu ksantiinikiteitä. Tämä koskee potilaita, joiden uraattituotanto on huomattavasti normaalia voimakkaampaa (esim. syöpä, syöpähoidot, Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Tällaisten potilaiden febuksostaattihoidosta ei ole kokemusta, joten sitä ei myöskään suositella.

#### Meraptopuriini/atsatiopriini

Febuksostaatin määräämistä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti meraptopuriinia/atsatiopriinia, ei suositella, koska febuksostaatin aikaansaama ksantiinioksidaasin estyminen saattaa suurentaa meraptopuriinin/atsatiopriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi aiheuttaa vaikeaa toksisuutta. Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty.

Jos tämän yhdistelmän käyttöä ei voida välttää, meraptopuriinin/atsatiopriinin annosta suositellaan pienentämään. Rotilla tehdyn prekliinisen tutkimuksen tietojen mallintamisen ja simulaatioanalyysin perusteella meraptopuriinin/atsatiopriinin annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä annetaan samanaikaisesti febuksostaatin kanssa, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.5 ja 5.3).

Potilasta on seurattava tarkoin ja meraptopuriinin/atsatiopriinin annosta on sen jälkeen säädettävä hoitovasteen arvioinnin ja mahdollisten toksisten vaikutusten ilmaantumisen mukaan.

### Elinsiirtopotilaat

Febuksostaatin käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella, sillä tämän potilasryhmän hoidosta tällä valmisteella ei ole kokemusta (ks. kohta 5.1).

### Teofylliini

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun febuksostaattia (80 mg) ja teofylliiniä (400 mg kerta-annos) annettiin samanaikaisesti terveille tutkimushenkilöille (ks. kohta 4.5). Febuksostaattia (80 mg) voidaan käyttää samanaikaisesti teofylliinin kanssa ilman plasman teofylliinipitoisuuksien suurenemisen riskiä.

120 mg febuksostaattihoidon koskevia tietoja ei ole saatavilla.

### Maksa

Vaiheen 3 yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa febuksostaattia saaneilla potilailla (5,0 %) todettiin lieviä maksan toiminnan poikkeavuuksia. Maksan toimintakokeiden tekemistä suositellaan ennen febuksostaattihoidon aloittamista ja sen jälkeen määräajoin lääkärin tekemän kliinisen arvion mukaan (ks. kohta 5.1).

### Kilpirauhanen

Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa TSH-arvojen nousua (> 5,5 µIU/ml) todettiin pitkäkestoisista febuksostaattihoidosta saaneilla potilailla (5,5 %). Febuksostaattia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on todettu muutoksia kilpirauhasen toiminnassa (ks. kohta 5.1).

### Laktoosi

Febuksostaattitabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosiintoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Merkaptopuriini/atsatiopriini

Febuksostaatilla on ksantiinioksidaasia estävä vaikutus, joten näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Febuksostaatin ksantiinioksidaasia estävä vaikutus saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa siten toksisuutta. Febuksostaatilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä sellaisten lääkkeiden kanssa (teofylliiniä lukuun ottamatta), jotka metaboloituvat ksantiinioksidaasin välityksellä.

Rotilla tehty prekliinisen tutkimuksen tietojen mallintaminen ja simulaatioanalyysi viittaa siihen, että merkaptopuriinin/atsatiopriinin annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä annetaan samanaikaisesti febuksostaatin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Febuksostaatin ja muiden solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

### Rosiglitatsoni/CYP2C8:n substraattit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2C8:n estäjä *in vitro*. Tutkimuksessa terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin (120 mg x 1) ja rosiglitatsonin (4 mg kerta-annos suun kautta) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut rosiglitatsonin eikä sen metaboliitin N-desmetyylirosiglitatsonin farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti ei estä CYP2C8-entsyymiä *in vivo*. Näin ollen febuksostaatin samanaikainen käyttö rosiglitatsonin tai muiden CYP2C8:n substraattien kanssa ei todennäköisesti edellytä kyseisten lääkkeiden annoksen muuttamista.

### Teofylliini

Terveillä tutkimushenkilöillä on tehty febuksostaattia koskeva yhteisvaikutustutkimus, jossa arvioitiin, suurentaako ksantiinioksidaasin esto veren teofylliinipitoisuuksia kuten muiden ksantiinioksidaasin estäjien yhteydessä on ilmoitettu. Tutkimustulokset osoittivat, että febuksostaatin (80 mg x 1) samanaikainen käyttö teofylliinin (400 mg kerta-annos) kanssa ei vaikuttanut teofylliinin farmakokinetiikkaan eikä turvallisuuteen. Näin ollen febuksostaatin (80 mg) ja teofylliinin samanaikainen käyttö ei vaadi erityistä varovaisuutta.

120 mg febuksostaattihoidon koskevia tietoja ei ole saatavilla.

### Naprokseeni ja muut glukuronidaation estäjät

Febuksostaatin metabolia riippuu UDP-glukuronyylitransferaasista (UGT-entsyymeistä).

Glukuronidaatiota estävät lääkkeet, kuten ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja probenesidi, voivat teoriassa vaikuttaa febuksostaatin eliminaatioon. Terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin ja naprokseenin (250 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi febuksostaattialtistusta ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % ja  $t_{1/2}$  26 %). Kliinisissä tutkimuksissa naprokseenin tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden/COX-2-estäjien käyttöön ei liittynyt kliinisesti merkityksellistä haittatapahtumien ilmaantuvuuden suurenemista.

Febuksostaattia ja naprokseenia saa käyttää samanaikaisesti eikä kummankaan lääkkeen annostusta tarvitse muuttaa.

### Glukuronidaation indusorit

UGT-entsyymien toimintaa voimakkaasti indusoivat lääkkeet saattavat kiihdyttää febuksostaatin metaboliaa ja heikentää sen tehoa. Siksi seerumin virtsahappopitoisuuksia suositellaan seuraamaan 1-2 viikon ajan glukuronidaatiota voimakkaasti indusovien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Glukuronidaation indusorien käytön lopettaminen voi puolestaan suurentaa febuksostaatin pitoisuuksia plasmassa.

### Kolkisiini/indometasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini

Febuksostaattia saa käyttää samanaikaisesti kolkisiinin tai indometasiinin kanssa. Annosmuutokset eivät ole tarpeen.

Samanaikainen hydroklooritiatsidihoito ei vaadi febuksostaattiannoksen muuttamista.

Febuksostaatin ja varfariinin yhteiskäyttö ei vaadi varfariiniannoksen muuttamista. Febuksostaatin (80 mg tai 120 mg kerran päivässä) antaminen varfariinin kanssa ei vaikuttanut varfariinin farmakokinetiikkaan terveillä tutkimushenkilöillä. Febuksostaatin yhteiskäyttö ei vaikuttanut INR-arvoon eikä hyytymistekijä VII:n aktiivisuuteen.

### Desipramiini/CYP2D6:n substraattit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2D6:n estäjä *in vitro*. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa suurensi desipramiinin (CYP2D6:n substraatti) AUC-arvoa keskimäärin 22 %. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti saattaa olla heikko CYP2D6-entsyymien estäjä myös *in vivo*. Febuksostaatin ja muiden CYP2D6:n substraattien yhteiskäytön ei odoteta vaativan näiden lääkeaineiden annosmuutoksia.

### Antasidit

Magnesiumhydroksidia ja alumiinihydroksidia sisältävien antasidien on osoitettu hidastavan samanaikaisesti annetun febuksostaatin imeytymistä (noin 1 tunnilla) ja pienentävän sen huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 32 %, mutta AUC-arvossa ei todettu merkitseviä muutoksia. Febuksostaattia saa siten käyttää samanaikaisesti antasidien kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Tiedot hyvin rajallisesta määrästä valmisteelle altistuneita raskauksia eivät viittaa febuksostaatin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Febuxostat Accordia ei pidä käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö febuksostaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa tämän lääkeaineen on havaittu erittyvän maitoon ja vaikuttavan haitallisesti poikasten kehitykseen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Febuxostat Accordia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Eläimillä annoksiin 48 mg/kg/vrk saakka tehdyt reproduktiotutkimukset eivät viitanneet hedelmällisyyteen kohdistuviin annosriippuvaisiin haittavaikutuksiin (ks. kohta 5.3). Febuksostaatin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Febuksostaatin käytön yhteydessä on raportoitu uneliaisuutta, heitehuimausta, parestesioita ja näön sumenemista. Ajaminen, koneiden käyttö ja muut vaaralliset toimet edellyttävät varovaisuutta, kunnes potilas on kohtuullisen varma, ettei Febuxostat Accord heikennä hänen suorituskykyään.

## 4.8 Haittavaikutukset

### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Kliinisissä tutkimuksissa (4 072 vähintään yhden 10-300 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat kihtikohtaukset, maksan toiminnan poikkeavuudet, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ihottuma ja turvotus. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Harvinaisia vakavia yliherkkyysoireita febuksostaatille, joista osaan liittyi systeemisiä oireita, on esiintynyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

### *Haittavaikutustaulukko*

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne febuksostaattia saaneilla potilailla todetut yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/100$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ) haittavaikutukset, joita esiintyi febuksostaattihoidon saaneilla potilailla.

Yleisyydet perustuvat tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen kihtipotilailla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 1: Haittavaikutukset pitkäkestoisissa vaiheen 3 yhdistetyissä jatkotutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen**

Veri ja imukudos	<u>Harvinaiset</u> Pansytopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi*
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinaiset</u> Anafylaktinen reaktio*, lääkeaineyliherkkyys*
Umpieritys	<u>Melko harvinaiset</u> Suurentunut veren tyreotropiinipitoisuus
Silmät	<u>Harvinaiset</u> Näön sumeneminen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Yleiset***</u> Kihtikohtaukset <u>Melko harvinaiset</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, vähentynyt ruokahalu, painon nousu <u>Harvinaiset</u> Painon lasku, lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	<u>Melko harvinaiset</u> Sukupuolisen halun heikentyminen, unettomuus <u>Harvinaiset</u> Hermostuneisuus
Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky <u>Melko harvinaiset</u> Huimaus, parestesia, hemipareesi, uneliaisuus, makuhäiriöt, hypestesia, hyposmia
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Harvinaiset</u> Tinnitus
Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Eteisvärinä, sydämentykytys, EKG:n poikkeavuudet
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot
Hengityselimet	<u>Melko harvinaiset</u> Hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, yskä
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli**, pahoinvointi <u>Melko harvinaiset:</u> Vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa <u>Harvinaiset</u> Haimatulehdus, suun haavaumat
Maksa ja sappi	<u>Yleiset</u> Maksan toiminnan poikkeavuudet** <u>Melko harvinaiset</u> Sappikivitauti <u>Harvinaiset</u> Hepatiitti, ikterus*, maksavaurio*
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleiset</u> Ihottuma (mukaan lukien harvemmin raportoidut erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä) <u>Melko harvinaiset</u> Dermatiitti, nokkosihottuma, kutina, ihon värimuutos, ihovaurio, petekiat, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma <u>Harvinaiset</u> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, angioedeema*, lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja

	<p>systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, yleistynyt ihottuma (vakava)*, punoitus, kesivä ihottuma, follikulaarinen ihottuma, rakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, kutiseva ihottuma*, erytematoottinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma, alopecia, liukahikoilu</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><u>Melko harvinaiset</u>  Nivelkipu, niveltulehdus, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus  <u>Harvinaiset</u>  Rabdomyolyyysi*, nivelten jäykkyys, tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Melko harvinaiset</u>  Munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria  <u>Harvinaiset</u>  Tubulointerstiaalinen nefriitti*, virtsaamispakko</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p><u>Melko harvinaiset</u>  Erektiohäiriö</p>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Yleiset</u>  Turvotus  <u>Melko harvinaiset</u>  Väsytys, rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa  <u>Harvinaiset</u>  Jano</p>
Tutkimukset	<p><u>Melko harvinaiset</u>  Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyyttimäärän väheneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen  <u>Harvinaiset</u>  Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen*</p>

\*Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen perustuvat hoitoon liittyvät haittavaikutukset.

\*\* Hoidosta aiheutuva ei-infektiivinen ripuli ja vaiheen 3 yhdistetyissä tutkimuksissa havaitut maksan



toiminnan poikkeavuudet ovat yleisempiä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kolkisiinia.

\*\*\* Ks. kohdasta 5.1 kihtikohtausten ilmaantuvuus kussakin vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa.

#### *Joidenkin haittavaikutusten kuvaus*

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt harvoin vakavia yliherkkyysoireita febuksostaatille, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien. Stevens–Johnsonin oireyhtymälle ja toksiselle epidermaaliseen nekrolyysiin tyypillistä on etenevä ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita ja silmä-ärsytystä. Yliherkkyysoireisiin febuksostaatille voi liittyä seuraavia oireita: ihoreaktioita, joille on tyypillistä infiltroitunut makulopapulaarinen ihottuma, yleistynyt tai hilseilevä ihottuma, mutta myös ihomuutoksia, kasvojen turvotusta, kuumetta, hematologisia poikkeavuuksia, kuten trombosytopeniaa ja eosinofiliaa, ja yhteen tai useaan elimeen (maksaan ja munuaisiin, tubulointerstitiaalinen nefriitti mukaan lukien) liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Kihtikohtauksia havaittiin yleisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tämän jälkeen kihtikohtausten esiintyvyys vähenee ajasta riippuvaisesti. Kihtikohtausten estohoitoa suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostumista estävät valmisteet, ATCKoodi: M04AA03

#### Vaikutusmekanismi

Virtsahappo on ihmiselimistössä puriinien metabolian lopputuote, jota muodostuu kun hypoksantiini muuttuu ksantiiniksi ja ksantiini virtsahapoksi. Ksantiinioksidaasi (XO) katalysoi tämän aineenvaihduntaprosessin molempia vaiheita. Febuksostaatti on 2-aryyliatsoli johdannainen, jonka terapeuttinen vaikutus perustuu ksantiinioksidaasin selektiiviseen estoon ja tämän kautta seerumin virtsahappopitoisuuden pienentämiseen. Febuksostaatti on voimakas ei-puriiniselektiivinen ksantiinioksidaasin estäjä (NP-SIXO), jonka estovaikutuksen Ki-arvo on alle 1 nM *in vitro*. Febuksostaatin on osoitettu estävän voimakkaasti ksantiinioksidaasin sekä hapettunutta että pelkistynyttä muotoa. Febuksostaatti ei terapeuttisina pitoisuuksina estä muita puriini- tai pyrimidiinimetabolian osallistuvia entsyymejä, joita ovat guaniinideaminaasi, hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasi, orotaattifosforibosyyli transferaasi, orotidiinimonofosfaattidekarboksylaasi tai puriininukleosidifosforylaasi.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Kihti

Febuksostaatin teho osoitettiin kolmessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa (kaksi pivotaalitutkimusta, APEX ja FACT, sekä lisätutkimus CONFIRMS on kuvattu jäljempänä). Näihin tutkimuksiin osallistui 4 101 potilasta, jotka sairastivat hyperurikemiaa ja kihtiä. Jokaisessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuutta ja piti sen saavutetussa pitoisuudessa allopurinolia paremmin. APEX- ja FACT-tutkimuksissa ensisijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tutkimuksen kolmena viimeisenä kuukautena. Lisäksi tehdyssä vaiheen 3 CONFIRMS-tutkimuksessa, jonka tulokset on saatu sen jälkeen, kun febuksostaatti-valmisteelle on myönnetty myyntilupa, ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl. Näihin tutkimuksiin ei otettu elinsiirtopotilaita (ks. kohta 4.2).

*APEX-tutkimus:* APEX-tutkimus (the Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) oli 28 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa 1 072 potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 134), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 267), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 269), febuksostaattiannosta 240 mg kerran vuorokaudessa (n = 134) tai allopurinolia (300 mg kerran vuorokaudessa [n = 258], jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa ≤ 1,5 mg/dl, tai 100 mg kerran vuorokaudessa [n = 10], jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Febuksostaattiannosta 240 mg (kaksi kertaa suositeltavan enimmäisannoksen suuruinen annos) käytettiin lääkkeen turvallisuuden arviointiin.

APEX-tutkimus osoitti, että febuksostaatti annoksina 80 mg kerran vuorokaudessa ja 120 mg kerran vuorokaudessa pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin tavanomaiset allopurinoliannokset 300 mg (n = 258) ja 100 mg (n = 10) (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

*FACT-tutkimus:* FACT-tutkimus (the Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) oli 52 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa 760 potilasta satunnaistettiin saamaan febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 256), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 251) tai allopurinolia 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 253).

FACT-tutkimus osoitti, että febuksostaattiannoksina 80 mg kerran vuorokaudessa ja 120 mg kerran vuorokaudessa pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) ja piti sen saavutetussa pitoisuudessa tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin tavanomainen allopurinoliannos 300 mg.

Ensisijaisen tehon päätetapahtuman tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 2:

### **Taulukko 2**

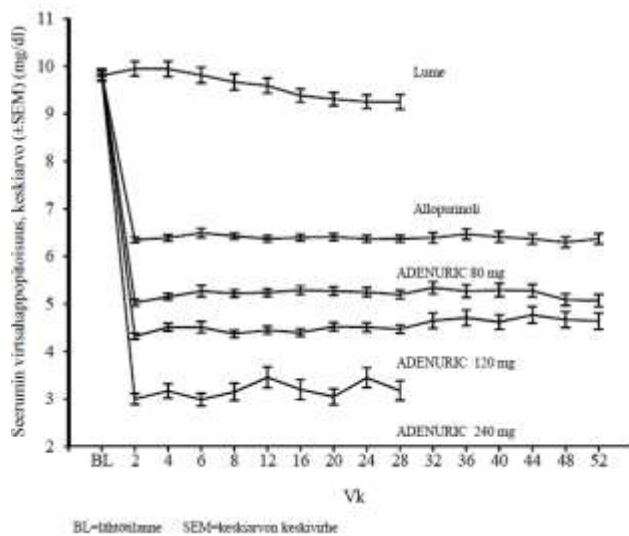
**Potilaat, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (< 357 µmol/l) kolmella viimeisellä kuukausikäynnillä**

Tutkimus	Febuksostaatti 80 mg kerran vuorokaudessa	Febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>1</sup>
APEX (28 viikkoa)	48 % * (n = 262)	65 % *, # (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 viikkoa)	53 % * (n = 255)	62 % * (n = 250)	21 % (n = 251)

Yhdistetyt tulokset	51 %* (n = 517)	63 %*, # (n = 519)	22 % (n = 519)
<sup>1</sup> tulokset potilaista, jotka saivat allopurinolia joko 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 10: potilaat, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) tai 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 509) yhdistettiin analyysensä varten. * p < 0,001 vs allopurinoli, # p < 0,001 vs 80 mg.			

Febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuutta nopeasti ja pitkäkestoisesti. Seerumin virtsahappopitoisuuden havaittiin pienentyneen tasolle < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) viikon 2 käynnillä, ja se pysyi tällä tasolla koko hoitajakson ajan. Kuvassa 1 esitetään kahdesta vaiheen 3 pivotaalitutkimuksesta saadut hoitoryhmäkohtaiset keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet ajan funktiona.

**Kuva 1: Keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet vaiheen 3 yhdistetyissä pivotaalitutkimuksissa**



Huom.: 509 potilasta sai allopurinolia annoksena 300 mg kerran vuorokaudessa; 10 potilasta, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl, saivat 100 mg kerran vuorokaudessa. (APEX-tutkimuksessa 10 potilasta 268:sta). Febuksostaattiannosta 240 mg (kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suurin annos) käytettiin febuksostaatin turvallisuuden arviointiin.

*CONFIRMS-tutkimus:* CONFIRMS-tutkimus oli 26 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kontrolloitu, tutkimus, jossa arvioitiin 40 mg:n ja 80 mg:n febuksostaattiannosten tehoa verrattuna 300 mg:n ja 200 mg:n allopurinoliannoksiin potilailla, joilla oli kihti ja hyperurikemia. Tässä tutkimuksessa 2269 potilasta satunnaistettiin saamaan febuksostaattiannosta 40 mg kerran vuorokaudessa (n = 757), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 756) tai allopurinolia 300/200 mg kerran vuorokaudessa (n = 756). Potilaista vähintään 65 %:lla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-89 ml/min). Kihtikohtausten estohoito oli pakollinen 26 viikon mittaisen jakson ajan.

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), oli 45 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina saaneista, 67 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 42 % allopurinolia 300/200 mg:n annoksina saaneista.

*Ensisijainen päätetapahtuma munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä* APEX-tutkimuksessa tehoa arvioitiin 40:llä munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (seerumin kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Allopurinoliryhmään satunnaistetut munuaisten vajaatoimintapotilaat saivat allopurinolia enintään 100 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma saavutettiin 44 %:lla febuksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 45 %:lla febuksostaattitabletteja 120 mg kerran

vuorokaudessa saaneista potilaista ja 60 %:lla febuksostaattitabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 0 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 100 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

Terveiden vapaaehtoisten seerumin virtsahappopitoisuuden prosentuaalisessa laskussa ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja heidän munuaistensa toiminnasta riippumatta (58 % potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja 55 % potilailla, joilla oli vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä).

CONFIRMS-tutkimuksessa määriteltiin prospektiivisesti analyysi potilaista, joilla oli kihti ja munuaisten vajaatoimintaa. Analyysi osoitti, että febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon < 6 mg/dl huomattavasti tehokkaammin kuin 300 mg/200 mg allopurinolia, kun potilaalla oli kihti ja lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (65 % tutkituista potilaista).

*Ensisijainen päätetapahtuma alaryhmässä, jossa potilaiden seerumin virtsahappopitoisuus oli  $\geq 10$  mg/dl*

Noiin 40 %:lla potilaista (sekä APEX- että FACT-tutkimuksissa) seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl. Tässä alaryhmässä ensisijainen tehon päätetapahtuma (seerumin virtsahappopitoisuus 3 viimeisellä käynnillä < 6,0 mg/dl) saavutettiin 41 %:lla febuksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 48 %:lla febuksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 66 %:lla febuksostaattitabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 9 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa, ja 0 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

CONFIRMS-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin virtsahappopitoisuus viimeisellä käynnillä < 6,0 mg/dl), kun potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl, oli 27 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (66/249), 49 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (125/254) ja 31 % allopurinolia 300 mg/200 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (72/230).

*Kliiniset tulokset: potilaat, jotka tarvitsivat hoitoa kihtikohtauksiin*

APEX-tutkimus: 8 viikkoa kestäneen estohoitojakson aikana suurempi osa tutkimuspotilaista 120 mg febuksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febuksostaattia (28 %), 300 mg allopurinolia (23 %) ja lumelääkettä (20 %) saaneisiin ryhmiin tarvitsi hoitoa kihtikohtauksiin. Kohtaukset lisääntyivät estohoitojakson jälkeen ja vähenivät vähitellen ajan mittaan. Viikkojen 8-28 aikana kihtikohtauksiin sai hoitoa 46-55 % tutkimuspotilaista. Tutkimusten neljän viimeisen viikon aikana (viikot 24-28) kihtikohtauksia havaittiin 15 %:lla (80 mg tai 120 mg febuksostaattia saaneista), 14 %:lla (300 mg allopurinolia saaneista) ja 20 %:lla (lumelääkettä saaneista) potilaista.

FACT-tutkimus: 8 viikkoa kestäneen estohoitojakson aikana suurempi osa tutkimuspotilaista 120 mg febuksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febuksostaattia (22 %) ja 300 mg allopurinolia (21 %) saaneisiin ryhmiin tarvitsi hoitoa kihtikohtauksiin. Kihtikohtausten ilmaantuvuus suureni 8 viikon estohoitojakson jälkeen ja pieneni vähitellen ajan mittaan (64 % ja 70 % tutkimuspotilaista sai hoitoa kihtikohtauksiin viikkoina 8-52). Tutkimusten neljän viimeisen viikon aikana (viikot 49-52) kihtikohtauksia havaittiin 6-8 %:lla (80 mg tai 120 mg febuksostaattia saaneista) ja 11 %:lla (300 mg allopurinolia saaneista) potilaista.

APEX- ja FACT-tutkimuksissa kihtikohtauksiin hoitoa tarvitsevien potilaiden osuus oli hoitovaiheen viimeisten 32 viikon aikana (viikkojen 20-24 ja viikkojen 49-52 välisellä jaksolla) lukumääräisesti pienempi niissä ryhmissä, joissa seerumin keskimääräinen uraattipitoisuus oli lähtötilanteen jälkeen < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl tai < 4,0 mg/dl verrattuna ryhmiin, joissa se oli  $\geq 6,0$  mg/dl.

CONFIRMS-tutkimuksen aikana (ensimmäisestä päivästä 6 kuukauteen saakka) kihtikohtauksiin hoitoa tarvitsevien potilaiden prosenttiosuus oli 31 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja

25 % allopurinoliryhmässä. Kihtihohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden osuudessa ei havaittu eroa 40 mg tai 80 mg febuksostaattia saaneilla potilailla.

#### *Pitkäkestoiset, avoimet jatkotutkimukset*

EXCEL-tutkimus (C02-021): Excel-tutkimus oli kolmen vuoden pituinen vaiheen 3, avoin, satunnaistettu, allopurinolikontrolloitu, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus, johon osallistuneet potilaat olivat olleet mukana vaiheen 3 pivotaalitutkimuksissa (APEX tai FACT). Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1086 potilasta, jotka saivat: febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 649), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 292) tai allopurinolia 300/100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Noin 69 % potilaista ei tarvinnut hoitoonsa muutoksia lopullisen vakaan hoidon saavuttamiseksi. Jos potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli kolmella peräkkäisellä kerralla > 6,0 mg/dl, hänen osallistumisensa tutkimukseen keskeytettiin.

Seerumin virtsahappopitoisuudet pysyivät ajan kuluessa ennallaan (eli 91 %:lla 80 mg febuksostaattia ja 93 %:lla 120 mg febuksostaattia aluksi saaneista potilaista seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6 mg/dl 36 kuukauden kohdalla).

Kolmen vuoden tiedot osoittivat kihtihohtauksen ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtihohtauksen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtihohtaukseen) kuukausien 16-24 ja 30-36 aikana.

Primaari palpoitavissa ollut kihtikyhmy hävisi täysin lähtötilanteesta tutkimuksen loppukäyntiin mennessä 46 %:lla 80 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 38 %:lla 120 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista.

Tutkimus TMX-01-005 (FOCUS) oli 5 vuoden mittainen vaiheen 2, avoin, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus potilailla, jotka olivat olleet mukana febuksostaatilla tehdyssä 4 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetulla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa TMX00-004. Tutkimukseen otettiin mukaan 116 potilasta, jotka saivat aluksi 80 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa. Potilaista 62 % ei tarvinnut annosmuutoksia, jotta seerumin virtsahappopitoisuus pysyi alle arvon 6 mg/dl, mutta 38 %:lla potilaista annosta oli muutettava lopullisen vakaan annoksen saavuttamiseksi.

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), oli kaikilla febuksostaattiannoksilla yli 80 % (81-100 %).

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa febuksostaattihoitoa saaneilla potilailla todettiin lieviä poikkeamia maksan toiminnassa (5,0 %). Nämä prosentiosuudet olivat samaa luokkaa kuin allopurinolihoidon aikana ilmoitetut prosentiosuudet (4,2 %) (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisten avointen jatkotutkimusten yhteydessä todettiin TSH-arvojen kohoamista (> 5,5 µIU/ml) 5,5 %:lla pitkäaikaista febuksostaattihoitoa saavista potilaista ja 5,8 %:lla pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavista potilaista (ks. kohta 4.4).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Terveillä vapaaehtoisilla febuksostaatin AUC-arvo ja huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) suurenivat annosriippuvaisesti 10-120 mg:n suuruisten kerta-annosten jälkeen ja jatkuvassa annostelussa. Febuksostaatin AUC-arvo suureni enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annokset olivat suuruudeltaan 120-300 mg. Febuksostaatti ei juuri kerry elimistöön, kun 10-240 mg:n suuruisia annoksia annetaan 24 tunnin välein. Febuksostaatin näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on keskimäärin n. 5-8 tuntia.

Populaatiofarmakokineettiset/farmakodynaamiset analyysit tehtiin 211 potilaalla, joilla oli hyperurikemia ja kihti ja jotka saivat febuksostaattihoitoa annoksena 40-240 mg kerran vuorokaudessa. Näistä analyyseistä saadut arviot febuksostaatin farmakokineettisistä parametreista

ovat yleisesti ottaen verrattavissa terveillä tutkimushenkilöillä todettuihin parametreihin, mikä viittaa siihen, että terveistä tutkimushenkilöillä saadut tiedot sopivat farmakokineettisten/farmakodynaamisten arviointien tekemiseen kihtiä sairastavilla potilailla.

### Imeytyminen

Febuksostaatti imeytyy nopeasti ( $t_{max}$  1,0-1,5 h) ja hyvin (vähintään 84 %). Kun potilaat saivat suun kautta 80 mg febuksostaattia kerta-annoksena tai kerran vuorokaudessa useiden päivien ajan,  $C_{max}$  oli noin 2,8-3,2 µg/ml. Annoksella 120 mg  $C_{max}$  oli vastaavasti noin 5,0-5,3 µg/ml. Febuksostaattitablettien absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu.

Kun potilaille annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä suun kautta 80 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa useiden päivien ajan, febuksostaatin  $C_{max}$ -arvo pieneni 49 % ja AUC-arvo 18 %. Kun potilaille annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä 120 mg:n kerta-annos febuksostaattia,  $C_{max}$  pieneni 38 % ja AUC-arvo 16 %. Seerumin virtsahappopitoisuuden prosentuaalisessa pienenemisessä ei kuitenkaan todettu kliinisesti merkitseviä muutoksia (kun potilaat saivat 80 mg:n annoksia useiden päivien ajan). Febuxostat Accord -tabletit voi siis ottaa aterioista riippumatta.

### Jakautuminen

Vakaassa tilassa febuksostaatin näennäinen jakautumistilavuus ( $V_{ss}/F$ ) on 10-300 mg:n suuruisen oraalisten annosten jälkeen 29-75 l. Febuksostaatti sitoutuu plasman proteiineihin (pääasiassa albumiiniin) noin 99,2-prosenttisesti. Proteiineihin sitoutumisaste on vakio pitoisuusalueella, joka saavutetaan 80-120 mg:n annoksilla. Aktiivisten metaboliittien sitoutumisaste plasman proteiineihin on noin 82-91 %.

### Biotransformaatio

Febuksostaatti metaboloituu suuressa määrin UDP-glukuronyylitransferaasivälitteisen konjugaation ja sytokromi (CYP) P450-välitteisen oksidaation kautta. Febuksostaatilla on todettu neljä farmakologisesti aktiivista hydroksyyli metaboliittia, joista kolmea löytyy ihmisen plasmasta. *In vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että näitä oksidatiivisia metaboliitteja muodostui pääasiassa CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien vaikutuksesta ja febuksostaattiglukuronidia pääasiassa UGT 1A1-, 1A8- ja 1A9-entsyymien vaikutuksesta.

### Eliminaatio

Febuksostaatti eliminoituu sekä maksa- että munuaisteitse. 80 mg:n suuruisen oraalisen  $^{14}C$ -merkityn febuksostaattiannoksen jälkeen noin 49 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana febuksostaattina (3 %), vaikuttavan aineen asyyliglukuronidina (30 %), tunnettuina oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina (13 %) sekä muina tuntemattomina metaboliitteina (3 %). Virtsaan erittymisen lisäksi noin 45 % annoksesta erittyi ulosteeseen muuttumattomana febuksostaattina (12 %), vaikuttavan aineen asyyliglukuronidina (1 %), tunnettuina oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina (25 %) sekä muina tuntemattomina metaboliitteina (7 %).

### Munuaisten vajaatoiminta

Kun lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin useita 80 mg:n suuruisia febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin  $C_{max}$ -arvossa todettu merkitseviä eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Febuksostaatin keskimääräinen kokonais-AUC suureni noin 1,8-kertaiseksi (7,5 µg·h/ml normaalin munuaistoiminnan yhteydessä ja 13,2 µg·h/ml vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä). Aktiivisten metaboliittien  $C_{max}$  suureni enintään 2-kertaiseksi ja AUC enintään 4-kertaiseksi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

### Maksan vajaatoiminta

Kun lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin useita 80 mg:n suuruisia febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden maksa toimi

normaalisti. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

### Ikä

Kun iäkkäille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta useita febüksostaattiannoksia, ei febüksostaatin tai sen metaboliittien AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja nuorempiin terveisiin tutkimushenkilöihin nähden.

### Sukupuoli

Useiden oraalisten febüksostaattiannosten jälkeen febüksostaatin  $C_{\max}$ -arvo oli naisilla 24 % suurempi kuin miehillä. AUC-arvo oli naisilla 12 % suurempi kuin miehillä. Painoon suhteutetuissa  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittoja on koe-eläimissä todettu yleensä, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen.

Rottia koskevien tietojen farmakokineettinen mallinnus ja simulaatio viittaavat siihen, että merkaptopuriinin/atsatiopriinin kliininen annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä käytetään samanaikaisesti febüksostaatin kanssa, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus, hedelmällisyyden heikkeneminen*

Virtsarakon kasvainten (transitosellulaaristen papilloomien ja karsinoomien) ilmaantuvuuden lisääntymistä todettiin vain suurinta annosta (noin 11-kertainen ihmisten altistukseen verrattuna) saavilla urosrotilla, joilla oli myös ksantiinikiviä. Uros- tai naaraspuolisilla hiirillä tai rotilla ei todettu minkään muun kasvaintyyppin ilmaantuvuuden lisääntymistä. Näiden löydösten katsotaan johtuvan puriinien metabolian ja virtsan koostumuksen lajikohtaisista ominaispiirteistä eikä niillä ole kliinistä merkitystä.

Febüksostaatilla tehdyt tavanomaiset geenitoksisuustestisarjat eivät paljastaneet mitään biologisesti oleellisia geenitoksisia vaikutuksia.

Suun kautta annettu febüksostaatti (enimmäisannos 48 mg/kg/vrk) ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin.

Febüksostaatin ei ole havaittu heikentävän hedelmällisyyttä. Sillä ei myöskään ole todettu teratogeenisiä eikä sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Suuret annokset (noin 4,3-kertaiset ihmisten altistukseen verrattuna) olivat toksisia rottaemoille, pienensivät vieroitusindeksiä ja häiritsivät poikasten kehitystä. Tiineillä rotilla (annokset noin 4,3-kertaisia ihmisten altistukseen verrattuna) ja tiineillä kaniineilla (annokset noin 13-kertaisia ihmisten altistukseen verrattuna) tehdyt teratologiset tutkimukset eivät paljastaneet mitään teratogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksiipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumoksidi  
Vedetön, kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin päällyste*

Keltainen päällyste sisältää:  
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Pahvilaatikko, jossa on asianmukainen määrä läpinäkyviä PVC / PCTFE-alumiinifolio-  
läpipainopakkauksia (Aclar) ja pakkausseloste.

#### Febuxostat Accord 80 mg

Febuxostat Accord 80 mg on saatavissa pakkauskoissa: 14, 28, 30, 56 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia.

#### Febuxostat Accord 120 mg

Febuxostat Accord 120 mg on saatavissa pakkauskoissa: 14, 28, 56 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

80 mg: 35345  
120 mg: 35346



**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.10.2018