

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Febuxostat Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Febuxostat Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää febuksostaatin magnesiumsuolaa 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.

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 ± 0.2 mm, leveys, 6.2 ± 0.2 mm, paksuus 5.6 ± 0.2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Febuxostat Accord on tarkoitettu kroonisen hyperurikemian hoito silloin, kun uraattikiteitä on jo päässyt muodostumaan (mm. kun potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä ja/tai kihtiartritti).

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 ($357 \mu\text{mol/l}$), 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 ($357 \mu\text{mol/l}$) ja myös pysymään sen alla.

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

Iäkkäät

lääkkäiden 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

Potilailla, joilla on ollut merkittävä sydän- ja verisuonitauti (kuten sydäninfarkti, aivohalvaus tai epävakaa sepelvaltimotauti), havaittiin valmisteen kehitystyön aikana ja yhdessä rekisteröinnin jälkeisessä tutkimuksessa (CARES) enemmän kuolemaan johtaneita sydän- ja verisuonitapahtumia febuksostaatin käytön yhteydessä verrattuna allopurinoliin.

Seuraavassa rekisteröinnin jälkeisessä tutkimuksessa (FAST) febuksostaatti oli kuitenkin vähintään samanveroinen kuin allopurinoli sekä kuolemaan johtaneiden että kuolemaan johtamattomien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuuden suhteen. Tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja tämän ryhmän potilaita on seurattava säännöllisesti.

Katso lisätietoja febuksostaatin kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta kohdista 4.8 ja 5.1.

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 lääkeaineihottumaan, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), liittyi joissakin tapauksissa kuumetta, hematologisia vaikutuksia, munuais- tai maksa-affisio.

Potilaille on kerrottava allergisten/yliherkkyysreaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on

kehotettava tarkkailemaan niiden ilmaantumista (ks. kohta 4.8). Jos vakava allerginen/yliherkkyysoireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien, ilmaantuu, febuksostaattihoidon lopettaminen on lopetettava välittömästi, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allerginen/yliherkkyysoireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febuksostaattihoidoa.

Akuutit kihtikohtaukset (kihdin pahaneminen)

Febuksostaattihoidon aloittaminen 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). Febuksostaattihoidon aloitettaessa potilaalle on suositeltavaa määrätä jotakin ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (NSAIDia) tai kolkisiinia kihtikohtausten estoon vähintään 6 kuukauden ajaksi (ks. kohta 4.2).

Febuksostaattihoidon keskeyttäminen ei saa keskeyttää, jos potilas saa hoidon aikana kihtikohtauksen. Kohtaus hoidetaan potilaalle sopivalla tavalla varsinaista hoitoa keskeyttämättä. Febuksostaattihoidon jatkaminen keskeytyksellä 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.

Merkaptopuriini/atsatiopriini

Febuksostaatin määräämistä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti merkaptopuriinia/atsatiopriinia, ei suositella, koska febuksostaatin aikaansaama ksantiinioksidaasin estyminen saattaa suurentaa merkaptopuriinin/atsatiopriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi aiheuttaa vaikeaa toksisuutta. Jos tämän yhdistelmän käyttöä ei voida välttää, merkaptopuriinin/atsatiopriinin annosta suositellaan pienentämään 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 merkaptopuriinin/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 pitkäkestoista febuksostaattihoidoa 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 luuydintoksisuutta.

Merkaptopuriinin/atsatiopriinin annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä annetaan samanaikaisesti febuksostaatin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Annosmuutoksen riittävyys, joka perustui rotilla saaduista prekliinisistä tiedoista tehtyyn mallintamiseen ja simulaatioanalyysiin, varmistettiin tuloksilla kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta, jossa terveet vapaaehtoiset saivat pelkästään atsatiopriinia 100 mg tai atsatiopriinia pienennetyllä annoksella (25 mg) yhdistelmänä febuksostaatin (40 tai 120 mg) kanssa.

Febuksostaatin ja muiden solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Rosiglitasoni/CYP2C8:n substraatit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2C8:n estäjä *in vitro*. Tutkimuksessa terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin (120 mg x 1) ja rosiglitasonin (4 mg kerta-annos suun kautta) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut rosiglitasonin eikä sen metaboliitin N-desmetyylirosiglitasonin farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti ei estä CYP2C8-entsyymiä *in vivo*. Näin ollen febuksostaatin samanaikainen käyttö rosiglitasonin 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 febuksostaattihoidoa 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 induorit

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 indusoiden lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Glukuronidaation induosien käytön lopettaminen voi puolestaan suurentaa febuksostaatin pitoisuuksia plasmassa.

Kolkisiin/i/dometasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini

Febuksostaattia saa käyttää samanaikaisesti kolkisiin 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-entsyymin 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), myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa (FAST-tutkimus: 3 001 vähintään yhden 80–120 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat kihtikohtaukset, maksan toiminnan poikkeavuudet, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, huimaus, hengenahdistus, ihottuma, kutina, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, turvotus ja väsymys. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Harvinaisia vakavia yliherkkyysoireita febuksostatille, joista osaan liittyi systeemisiä oireita, ja harvinaisia äkillisiä sydänperäisiä kuolemia on esiintynyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne febuksostaattia saaneilla potilailla todetut yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), 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 jatko-tutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeen todetuissa turvallisuustutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen

Veri ja imukudos	<u>Harvinaiset</u> Pansytopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi*, anemia*
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinaiset</u> Anafylaktinen reaktio*, lääkeaineyliherkkyys*
Umpieritys	<u>Melko harvinaiset</u> Suurentunut veren tyreotropiinipitoisuus, kilpirauhasen vajaatoiminta [#]
Silmät	<u>Melko harvinaiset</u> Näön sumeneminen <u>Harvinaiset</u> Verkkokalvon valtimotukos [#]
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, masentuneisuus [#] , unihäiriöt [#]
Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky, huimaus <u>Melko harvinaiset</u> parestesiat, hemipareesi, uneliaisuus, letargia [#] , makuhäiriöt, hypestesia, hyposmia <u>Harvinaiset</u> Makuaistin menettäminen [#] , polttava tunne [#]
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Melko harvinaiset</u> Tinnitus <u>Harvinaiset</u> Pyörrytys [#]
Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Eteisvärinä, sydämentykytys, EKG:n poikkeavuudet, rytmihäiriöt [#] <u>Harvinaiset</u> Äkillinen sydänperäinen kuolema [*]
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot <u>Harvinaiset</u> Verenkiertokollapsi [#]
Hengityselimet	<u>Yleiset</u> Hengenahdistus <u>Melko harvinaiset</u> Keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, alahengitystieinfektio [#] , yskä, voimakas, vetinen nuha [#] <u>Harvinaiset</u> Keuhkokuume [#]
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli ^{**} , pahoinvointi <u>Melko harvinaiset:</u> Vatsakipu, ylävatsakipu [#] , vatsan pingottuneisuus, gastroesophageaalinen refluksitauti, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa, suun haavaumat, huulten turvotus [#] , haimatulehdus <u>Harvinaiset</u> Maha-suolikanavan perforaatio [#] , suutulehdus [#]
Maksa ja sappi	<u>Yleiset</u> Maksan toiminnan poikkeavuudet ^{**} <u>Melko harvinaiset</u> Sappikivitauti <u>Harvinaiset</u> Hepatiitti, ikterus [*] , maksavaurio [*] , sappirakkotulehdus [#]
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleiset</u> Ihottuma (mukaan lukien harvemmin raportoidut erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä), kutina <u>Melko harvinaiset</u> Dermatiitti, nokkosihottuma, ihon värimuutos, ihovaurio, petekiat, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen

	<p>ihottuma, liihakiloilu, alopesia, ekseema[#], punoitus, yöhikoilu[#], psoriaasi[#], kutiseva ihottuma[#]</p> <p><u>Harvinaiset</u> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, angioedeema*, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, yleistynyt ihottuma (vakava)*, kesivä ihottuma, follikulaarinen ihottuma, rakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, erytematoottinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><u>Yleinen</u> Nivelkipu, lihaskipu, raajakipu[#]</p> <p><u>Melko harvinaiset</u> Nniveletulehdus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus, nivelten turvotus[#], selkäkipu[#], tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys[#], nivelten jäykkyys</p> <p><u>Harvinaiset</u> Rabdomyolyysi*, kiertäjäkalvosinoireyhtymä[#], plymyalgia rheumatica[#]</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Melko harvinaiset</u> Munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria, virtsaamispakko, virtsatieinfektio[#]</p> <p><u>Harvinaiset</u> Tubulointerstiaalinen nefriitti*</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p><u>Melko harvinaiset</u> Erektiohäiriö</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Yleiset</u> Turvotus, väsymys</p> <p><u>Melko harvinaiset</u> Rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu[#], huonovointisuus[#]</p> <p><u>Harvinaiset</u> Jano, kuumuuden tunne[#]</p>
Tutkimukset	<p><u>Melko harvinaiset</u> Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyyttimäärän väheneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumipitoisuuden suureneminen, INR-arvon suureneminen[#]</p>

	<u>Harvinaiset</u> Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatit	<u>Melko harvinaiset</u> Kontuusio [#]

*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.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

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 epidermaaliselle nekrolyysille 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 trombositopeniaa ja eosinofiliaa, ja yhteen tai useaan elimeen (maksaan ja munuaisiin, tubulointerstiaalinen 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 ihmiselimestössä puriinien metabolian lopputuote, jota muodostuu kun hypoksantiini muuttuu ksantiiniksi ja ksantiini virtsahapoksi. Ksantiinioksidaasi (XO) katalysoi tämän aineenvaihduntaprosessin molempia vaiheita. Febuksostaatti on 2-aryylitiatsolijohdannainen, 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 pyrimidiinimetaboliaan 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 suuruisen 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:

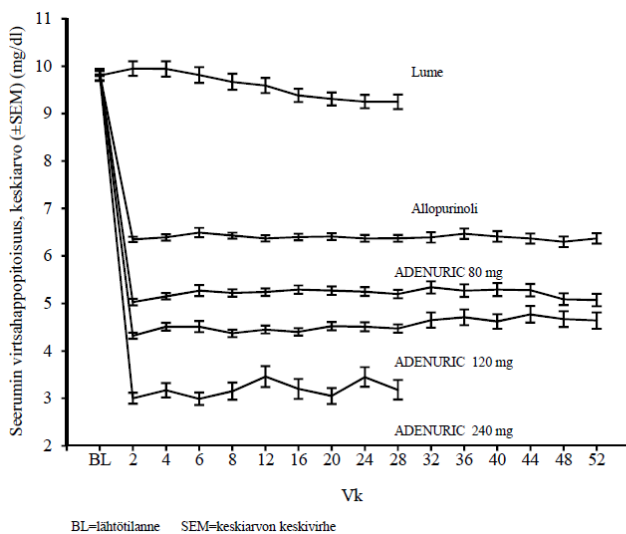
Taulukko 2
Potilaat, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (< 357 µmol/l) kolmella viimeisellä kuukausikäynnillä

Tutkimus	Febuksostaatti 80 mg kerran vuorokaudessa	Febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa ¹
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)

¹ 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 analyysejä 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 % febüksostaattia 40 mg:n annoksina saaneista, 67 % febüksostaattia 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 febüksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 45 %:lla febüksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 60 %:lla febüksostaattitabletteja 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 febüksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon < 6 mg/dl huomattavasti tehokkaammin kuin 300 mg/200 mg allopurinolia, kun potilaalla oli kihti ja lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (65 % tutkituista potilaista).

Ensisijainen päätetapahtuma alaryhmässä, jossa potilaiden seerumin virtsahappopitoisuus oli ≥ 10 mg/dl

Noiin 40 %:lla potilaista (sekä APEX- että FACT-tutkimuksissa) seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 10 mg/dl. Tässä alaryhmässä ensisijainen tehon päätetapahtuma (seerumin virtsahappopitoisuus 3 viimeisellä käynnillä < 6,0 mg/dl) saavutettiin 41 %:lla febüksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 48 %:lla febüksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 66 %:lla febüksostaattitabletteja 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 ≥ 10 mg/dl, oli 27 % febüksostaattia 40 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (66/249), 49 % febüksostaattia 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 febüksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febüksostaattia (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 febüksostaattia 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 febüksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febüksostaattia (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 tarvinneiden 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 tarvinneiden potilaiden prosenttiosuus oli 31 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 25 % allopurinoliryhmässä. Kihtikohtauksiin 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 kihtikohtausten ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtikohtauksen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtikohtaukseen) 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 μ mol/l), oli kaikilla febuksostaattiannoksilla yli 80 % (81-100 %).

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

Pitkäkestoiset tutkimukset valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

CARES-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertailukelpoisuutta arvioinut monikeskustutkimus, jossa verrattiin febuksostaattihoidon kardiovaskulaarisia tuloksia allopurinolihoitoon kihtipotilailla, joilla oli aiemmin todettu merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaatinut epävakaasepeltäimotauti, sepelvaltimoiden tai aivojen revaskularisaatiotoimenpide, aivohalvaus, sairaalahoitoa edellyttänyt ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ääreisverisuonien sairaus tai diabetes mellitus, johon liittyi näyttöä mikrovaskulaarisesta tai makrovaskulaarisesta sairaudesta. Jotta saavutettiin alle 6 mg/dl:n virtsahappopitoisuus seerumissa, febuksostaattiannos titrattiin 40 mg:sta enintään 80 mg:aan (munuaisten toiminnasta riippumatta) ja allopurinoliannos titrattiin 100 mg:n lisäksi 300-600 mg:aan potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 200-400 mg:aan potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Ensisijainen päätetapahtuma CARES-tutkimuksessa oli aika merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman (MACE) ensimmäiseen ilmaantumiseen, ja se oli yhdistelmäpätetapahtuma, joka sisälsi kuolemaan johtamattoman sydäninfarkttn, kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman ja epävakaan sepelvaltimotaudin, johon liittyi kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio.

Pätetapahtumat (ensisijaiset ja toissijaiset) analysoitiin käyttämällä hoitoaikkeen mukaista analyysiä (ITT), jossa olivat mukana kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka olivat saaneet ainakin yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä.

Yhteensä 56,6 % potilaista lopetti tutkimuslääkkeen käytön enneaikaisesti, ja 45 % potilaista ei tullut kaikille tutkimuskäynneille.

Yhteensä 6 190 potilasta käsittävän seurannan keston mediaani oli 32 kuukautta, ja altistuksen keston mediaani oli febuksostaattiryhmän potilailla 728 päivää (n = 3 098) ja allopurinoliryhmän potilailla 719 päivää (n = 3 092).

Ensisijaisia merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman päätetapahtumia (MACE, yhdistetty) ilmeni febuksostaatti- ja allopurinolihoitoryhmissä saman verran (febuksostaattiryhmässä 10,8 %:lla ja allopurinoliryhmässä 10,4 %:lla potilaista; riskisuhde 1,03, kaksitahoinen toistettu 95 %:n luottamusväli 0,89-1,21).

Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yksittäisten komponenttien analyysissä sydän- ja verisuoniperäisiä kuolemantapauksia oli febuksostaattiryhmässä enemmän kuin allopurinoliryhmässä (febuksostaattiryhmässä 4,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,2 %:lla potilaista; riskisuhde 1,34, 95 %:n luottamusväli 1,03-1,73). Muiden merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudet olivat samanlaisia febuksostaatti- ja allopurinoliryhmissä: kuolemaan johtamattoma sydäninfarktia ilmeni febuksostaattiryhmässä 3,6 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,8 %:lla potilaista (riskisuhde 0,93, 95 %:n luottamusväli 0,72-1,21) ja kuolemaan johtamattoma aivohalvausta febuksostaattiryhmässä 2,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 2,3 %:lla potilaista (riskisuhde 1,01, 95 %:n luottamusväli 0,73-1,41), ja kiireellinen revaskularisaatiotoimenpide epävakaan sepelvaltimotaudin vuoksi tehtiin 1,6 %:lle febuksostaattiryhmän potilaista ja 1,8 %:lle allopurinoliryhmän potilaista (riskisuhde 0,86, 95 %:n luottamusväli 0,59-1,26). Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus oli myös febuksostaattiryhmässä suurempi kuin allopurinoliryhmässä (febuksostaattiryhmässä 7,8 % ja allopurinoliryhmässä 6,4 % potilaista; riskisuhde 1,22, 95 %:n luottamusväli 1,01-1,47), mikä johtui pääasiassa suuremmista sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten määrästä febuksostaattiryhmässä (ks. kohta 4.4).

Vahvistetut määrät, jotka koskivat sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan tai iskemian liittymättömän rytmihäiriön vuoksi, laskimoperäisiä tromboembolisia tapahtumia ja sairaalahoitoa vaativia ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, olivat vastaavia febuksostaattia ja allopurinolia saaneilla potilailla.

FAST-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu, avoin, päätetapahtuman osalta sokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin febuksostaattihoidon ja allopurinolihoidon kardiovaskulaarisia turvallisuusprofileja potilailla, joilla oli krooninen hyperurikemia (kun uraattikiteitä oli jo päässyt muodostumaan) ja kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (eli vähintään 60-vuotiailla potilailla, joilla oli ainakin yksi muu kardiovaskulaarinen riskitekijä). Sisäänottokriteerit täyttävät potilaat saivat allopurinolihoitoa ennen satunnaistamista, ja annosta muutettiin tarvittaessa kliinisen harkinnan, EULAR-suositusten ja hyväksytyyn annostuksen mukaan. Allopurinolilla toteutetun aloitusvaiheen lopussa potilaat, joilla seerumin virtsahappopitoisuus oli $< 0,36$ mmol/l (< 6 mg/dl) tai jotka saivat suurinta siedettyä tai suurinta hyväksyttyä allopurinoliannosta, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko febuksostaatti- tai allopurinolihoitoa. FAST-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika minkä tahansa sellaisen tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiseen, joka sisältyi yhdistettyyn APTC päätetapahtumaan (yhdistettyyn Antiplatelet Trialists' Collaborative -pätetapahtumaan), joka käsitti i) sairaalahoidon kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin tai biomarkeriposiitiivisen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (ACS) vuoksi; ii) kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen; iii) sydän- ja verisuonitapahtumasta johtuvan kuoleman. Primaarianalyysi perustui hoitoa saaneiden potilaiden analyysiin.

Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 6 128, joista 3 063 satunnaistettiin saamaan febuksostaattia ja 3 065 allopurinolia.

Hoitoa saaneiden potilaiden primaarianalyysissä febuksostaatti oli vähintään samanveroinen kuin allopurinoli ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuuden suhteen. Ensisijainen päätetapahtuma ilmeni 172:lla febuksostaattia saaneella potilaalla (1,72/100 potilasvuotta) ja 241:llä allopurinolia saaneella potilaalla (2,05/100 potilasvuotta), ja korjattu riskisuhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli 0,70–1,03), $p < 0,001$. Ensisijaista päätetapahtumaa koskeneessa hoitoa saaneiden potilaiden analyysissä sellaisten potilaiden alaryhmästä, joilla oli aiemmin todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, ei todettu merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä: febuksostaattiryhmässä tapahtumia todettiin 65 potilaalla (9,5 %) ja allopurinoliryhmässä 83 potilaalla (11,8 %); korjattu riskisuhde oli 1,02 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,42); $p = 0,202$.

Febuksostaattihoidon ei liittynyt sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten tai mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemantapausten ilmaantuvuuden suurenemista koko potilaspopulaatiossa tai sellaisten potilaiden alaryhmässä, joilla oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä. Febuksostaattiryhmässä oli kaiken kaikkiaan vähemmän kuolemantapausta (62 sydän- ja verisuoniperäistä kuolemantapausta ja 108 mistä tahansa syystä johtunutta kuolemantapausta) kuin allopurinoliryhmässä (82 sydän- ja verisuoniperäistä kuolemantapausta ja 174 mistä tahansa syystä johtunutta kuolemantapausta). Virtsahappopitoisuudet pienenevät febuksostaattihoidon saaneilla enemmän kuin allopurinolihoitoa saaneilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla febuksostaatin AUC-arvo ja huippupitoisuudet plasmassa (C_{\max}) suurenevät annosriippuvaisesti 10-120 mg:n suuruisen kerta-annoksen 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 febuksostaattihoidon 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 ¹⁴C-merkityn febuksostaattiannoksen jälkeen noin 49 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana febuksostaattina (3 %), vaikuttavan aineen asyyli glukuronidina (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 asyyli glukuronidina (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.

Rotia 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 rottaemolle, 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.

Kaikkia pakkauskokoja 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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Accord 80 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Febuxostat Accord 80 mg filmdragerad tablett

Varje tablett innehåller 80 mg febuxostat (som magnesiumsalt).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 76,50 mg laktosmonohydrat.

Varje tablett innehåller 0,17 mmol (3,9 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Febuxostat Accord 80 mg filmdragerade tabletter

Blekgula till gula i färgen och kapselformade. De filmdragerade tabletterna är märkta med ”80” på ena sidan och är $17,2 \pm 0,2$ mm långa, $6,2 \pm 0,2$ mm breda, $5,6 \pm 0,2$ mm tjocka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (inklusive anamnes på, eller förekomst av, tofus och/eller giktartrit).

Febuxostat Accord är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Gikt: Rekommenderad oral dos av Febuxostat Accord är 80 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat. Om urinsyranivån i serum är >6 mg/dl (357 mikromol/l) efter 2–4 veckor, kan Febuxostat Accord 120 mg en gång dagligen övervägas.

Febuxostat Accord verkar tillräckligt snabbt för att möjliggöra omtest av urinsyranivån i serum efter 2 veckor. Det terapeutiska målet är att minska och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Profylax mot giktanfall i minst 6 månader rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekt och säkerhet av febuxostat har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Gikt: Rekommenderad dos till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är 80 mg. Begränsad information finns tillgänglig från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Febuxostat Accord för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Febuxostat Accord ska tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se också avsnitt 4.8.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom

Behandling av kronisk hyperurikemi

Under utvecklingen av läkemedlet och i en studie efter marknadsföring (CARES) observerades ett högre antal fatala kardiovaskulära händelser med febuxostat jämfört med allopurinol hos patienter med tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom (t.ex. myokardial infarkt, stroke eller instabil kranskärslsjukdom).

I en efterföljande studie efter marknadsföring (FAST) var febuxostat dock inte sämre än allopurinol vad gäller incidensen av både fatala och icke-fatala kardiovaskulära händelser. Behandling av denna patientgrupp bör ske med försiktigt och de bör övervakas regelbundet. För ytterligare information om kardiovaskulär säkerhet för febuxostat, se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet

Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive livshotande Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock har inkommit efter marknadsföring. I de flesta fall inträffade dessa reaktioner under den första månadens behandling med febuxostat. Vissa, men inte alla av dessa patienter rapporterade nedsatt njurfunktion och/eller tidigare överkänslighet mot allopurinol. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), var i vissa fall förenade med feber, hematologisk påverkan, lever eller njurpåverkan.

Patienterna bör informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för symtom på allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8). Behandlingen med febuxostat bör avbrytas omedelbart om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat aldrig återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker

Febuxostatbehandling bör inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyranivåer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt 4.8 och 5.1). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med NSAID eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt 4.2). Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat bör det inte sättas ut. Giktattacken bör behandlas samtidigt, på ett sätt som är lämpligt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

Xantinutfällning

Hos patienter vars uratbildningshastighet är kraftigt förhöjd (t.ex. vid malign sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta xantinkoncentrationen i urinen i sällsynta fall stiga tillräckligt mycket för att det ska ske en utfällning i urinvägarna. På grund av att erfarenhet saknas, rekommenderas inte användning av febuxostat till patienter med Lesch-Nyhans syndrom.

Merkaptopurin/azatioprin

Febuxostat rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med merkaptopurin/azatioprin eftersom hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av merkaptopurin/azatioprin vilket kan leda till svår toxicitet.

Där kombinationen inte kan undvikas rekommenderas en dosreducering av merkaptopurin/azatioprintill 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.5 och 5.3).

Patienter ska följas upp noggrant och dosen av merkaptopurin/azatioprin ska senare justeras efter hand baserat på bedömningar av det terapeutiska svaret och uppkomsten av eventuella toxiska effekter.

Organtransplanterade patienter

Febuxostat rekommenderas inte till dessa patienter eftersom erfarenhet från organtransplanterade patienter saknas (se avsnitt 5.1).

Teofyllin

Samtidig administrering av febuxostat 80 mg och en engångsdos teofyllin 400 mg hos friska försökspersoner visade avsaknad av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Febuxostat 80 mg kan användas hos patienter som samtidigt behandlas med teofyllin utan risk för ökade plasmanivåer av teofyllin.

Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Leverstörningar

Under de kombinerade kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0 %). Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling med febuxostat påbörjas och därefter regelbundet baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Sköldkörtelstörningar

Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna. Försiktighet ska iakttas när febuxostat används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion (se avsnitt 5.1).

Laktos

Febuxostat Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, så det är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Merkaptopurin/azatioprin

På grund av febuxostats verkningsmekanism när det gäller hämning av xantinoxidas, rekommenderas inte samtidig användning. Hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel vilket leder till myelotoxicitet.

Vid samtidig administrering med febuxostat ska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen (se avsnitt 4.4. och 5.3.)

Lämpligheten av den föreslagna dosjusteringen, vilken baserades på en modellerings- och simuleringsanalys av prekliniska data från råttor, bekräftades av resultaten från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga, som fick azatioprin 100 mg ensamt och en reducerad dos av azatioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Det har inte genomförts några läkemedelsinteraktionsstudier på febuxostat och annan cytotoxisk kemoterapi.

Rosiglitazone/CYP2C8-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friska försökspersoner med samtidig administrering av 120 mg febuxostat dagligen och en oral engångsdos av rosiglitazon 4 mg hade ingen effekt på rosiglitazons farmakokinetik och dess metabolit N-desmetyl rosiglitazon, vilket indikerar att febuxostat inte är en CYP 2C8-enzymhämmare *in vivo*. Således förväntas samtidig administrering av febuxostat och rosiglitazon eller andra CYP2C8-substrat inte kräva någon dosjustering för dessa ämnen.

Teofyllin

En interaktionsstudie med friska försökspersoner har genomförts med febuxostat, för att utvärdera om hämning av xantinoxidas kan ge en förhöjd nivå cirkulerande teofyllin såsom har rapporterats med andra xantinoxidashämmare. Resultaten av studien visar att samtidig administrering av febuxostat 80 mg dagligen med en engångsdos teofyllin 400 mg inte har effekt på teofyllins farmakokinetik eller säkerhet. Särskild försiktighet behöver därför inte iaktas när febuxostat 80 mg och teofyllin ges samtidigt.

Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Naproxen och andra hämmare av glukuronidering

Febuxostatmetabolismen är beroende av uridinglukuronosyltransferas (UGT) enzymer. Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom NSAID och probenecid, kan teoretiskt påverka elimineringen av febuxostat. Hos friska försökspersoner var samtidig användning av febuxostat och naproxen 250 mg två gånger dagligen förknippad med ökad febuxostatexponering (C_{max} 28 %, AUC 41 % och $t_{1/2}$ 26 %). I kliniska studier var inte användning av naproxen eller andra NSAID/Cox-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

Febuxostat kan administreras samtidigt som naproxen utan att någon dosjustering av febuxostat eller naproxen behövs.

Inducerare av glukuronidering

Potenta inducerare av UGT-enzymen kan eventuellt medföra ökad metabolism och minskad effekt av febuxostat. Därför rekommenderas övervakning av urinsyranivåerna i serum under 1–2 veckor efter att behandling med en potent inducerare av glukuronidering har påbörjats. Omvänt kan avbrytande av behandling med en inducerare leda till förhöjda plasmanivåer av febuxostat.

Kolkicin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuxostat kan administreras samtidigt som kolkicin eller indometacin utan att någon dosjustering av febuxostat eller den samtidigt administrerade aktiva substansen behövs.

Det behövs ingen dosjustering av febuxostat när det administreras tillsammans med hydroklortiazid.

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det administreras tillsammans med febuxostat. Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin har ingen påverkan på warfarins farmakokinetik hos friska personer. Aktiviteterna för INR och faktor VII påverkas inte heller av samtidig administreringen av febuxostat.

Desipramin/CYP2D6-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie på friska försökspersoner gav 120 mg febuxostat dagligen en genomsnittlig ökning på 22 % av AUC för desipramin, ett CYP2D6-substrat, vilket indikerar en möjlig, svagt hämmande effekt av febuxostat på CYP2D6-enzym *in vivo*. Alltså förväntas inte samtidig administrering av febuxostat och andra CYP2D6-substrat kräva någon dosjustering av dessa substanser.

Antacida

Samtidigt intag av ett antacidum innehållande magnesiumhydroxid och aluminiumhydroxid har visats fördröja absorptionen av febuxostat (ungefär 1 timme) och orsaka 32 % minskning av C_{max} , men ingen signifikant förändring av AUC observerades. Febuxostat kan därför tas utan hänsyn till användning av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett mycket begränsat antal graviditeter tyder inte på några skadliga effekter av febuxostat på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Febuxostat Accord skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat att denna aktiva substans utsöndras i modersmjölk och försämrad utveckling hos diande ungar. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Febuxostat Accord skall inte användas under amning.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur upp till 48 mg/kg/dag visade inga dosberoende negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av Febuxostat Accord på human fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somnolens, yrsel, parestesi och dimsyn har rapporterats vid användning av febuxostat. Patienterna bör iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner eller delta i farliga aktiviteter tills de är tämligen säkra på att Febuxostat Accord inte har någon negativ inverkan på den egna prestationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier (4 072 patienter behandlade med en dos på minst 10 mg till 300 mg), säkerhetsstudier efter godkännandet (FAST-studie: 3 001 patienter behandlade med minst en dos från 80 mg till 120 mg) och efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt var giktanfall, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, yrsel, dyspné, utslag, pruritus, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, ödem och trötthet. Dessa biverkningar svårighetsgrad var mestadels lindriga till måttliga. Sällsynta allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, och sällsynta fall av plötslig hjärtdöd har inträffat efter marknadsföring.

Lista över biverkningar i tabellform

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) biverkningar, förekom hos patienter som behandlats med febuxostat anges nedan.

Frekvenserna är baserade på studier och erfarenheter efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i kombinerade, långsiktiga förlängda fas 3-studier, säkerhetsstudier efter godkännandet och efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt

Blodet och lymfsystemet	<u>Sällsynta</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*, anemi [#]
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion*, läkemedelsöverkänslighet*
Endokrina systemet	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet, hypetyreos [#]
Ögon	<u>Mindre vanliga</u> Dimsyn <u>Sällsynta</u> Retinal artäroklusion [#]
Metabolism och nutrition	<u>Vanliga</u> Giktanfall*** <u>Mindre vanliga</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, minskad aptit, viktökning <u>Sällsynta</u> Viktminskning, ökad aptit, anorexi
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> Sänkt libido, insomni <u>Sällsynta</u> Nervositet, nedstämdhet [#] , sömnstörning [#]
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Huvudvärk, yrsel <u>Mindre vanliga</u> Parestesi, hemipares, somnolens, letargi [#] , förändrat smaksinne, hypoestesi, hyposmi <u>Sällsynta</u> Ageusi [#] , brännande känsla [#]
Öron och balansorgan	<u>Mindre vanliga</u> Tinnitus <u>Sällsynta</u> Vertigo [#]
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Förmaksflimmer, palpitationer, onormalt EKG, arytm [#] <u>Sällsynta</u> Plötslig hjärtdöd*
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypertoni, rodnad, blodvallning, <u>Sällsynta</u> Cirkulationssvikt [#]
Andningsvägar	<u>Vanliga</u> Dyspné <u>Mindre vanliga</u> Bronkit, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion [#] , hosta, rinorré [#]

	<p><u>Sällsynta</u> Pneumoni[#]</p>
Magtarmkanalen	<p><u>Vanliga</u> Diarré^{**}, illamående</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Buksmärta, övre buksmärta[#], utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmsbesvär, sår i munnen, svullnad i läpparna[#], pankreatit</p> <p><u>Sällsynta</u> Gastrointestinal perforation[#], stomatit[#]</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Vanliga</u> Avvikande leverfunktionstest^{**}</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Gallsten</p> <p><u>Sällsynta</u> Hepatit, gulsot[*], leverskada[*], kolecystit[#]</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan), pruritus</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Dermatit, urtikaria, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, yperhidros, alopeci, eksem[#], erytem, nattsvettningar[#], psoriasis[#], kliande utslag[#]</p> <p><u>Sällsynta</u> Toxisk epidermal nekrolys[*], Stevens-Johnson syndrom[*], angioödem[*], läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom[*], generaliserade utslag (allvarliga)[*], exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, morbilliforma utslag,</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Vanliga</u> Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Artrit, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelspänning, bursit, ledsvullnad[#], ryggvärk[#], muskuloskeletal stelhet[#], ledstelhet[#]</p> <p><u>Sällsynta</u> Rabdomyolys[*], rotatorcuffsyndrom[#], polymyalgia reumatika[#]</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Mindre vanliga</u> Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri, urinträngningar, urinvägsinfektion[#]</p> <p><u>Sällsynta</u> Tubulointerstitie II nefrit[*]</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<p><u>Mindre vanliga</u> Erekttil dysfunktion</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><u>Vanliga</u> Ödem, trötthet</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Bröstmärta, obehag i bröstet, smärta[#], sjukdomskänsla[#]</p> <p><u>Sällsynta</u> Törst, känner sig varm[#]</p>
Undersökningar	<p><u>Mindre vanliga</u> Förhöjd amylasnivå i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, förhöjd</p>

	<p>kreatininnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet, sänkt hemoglobinnivå, förhöjd ureanivå i blodet, förhöjda triglyceridnivåer i blodet, förhöjd kolesterolhalt i blodet, minskad hematokrit, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet, förhöjt kalium i blodet, förhöjt INR[#]</p> <p><u>Sällsynta</u></p> <p>Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt kreatinkinase i blodet*</p>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Kontusion</p>

* Biverkningar från erfarenhet efter marknadsföring.

** Under behandling ses icke infektiös diarré och onormal leverfunktionstest i de kombinerade fas 3 studierna oftare hos patienter som samtidigt behandlas med kolkicin.

*** Se avsnitt 5.1 för förekomst av giktanfäll i de enskilda randomiserade kontrollerade fas 3 studierna.

Biverkningar från säkerhetsstudier efter godkännandet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sällsynt har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, inklusive Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och anafylaktisk reaktion/chock, inträffat efter marknadsföring. Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys kännetecknas av progressivt hudutslag förenat med blåser eller slemhinnesår och ögonirritation. Överkänslighetsreaktioner mot febuxostat kan sättas i samband med följande symtom: hudreaktioner kännetecknade av infiltrerade makulopapulösa utslag, generaliserade eller exfoliativa utslag, men även hudskador, ansiktsödem, feber, hematologiska störningar såsom trombocytopeni och eosinofili samt enstaka eller multipelt organengagemang (lever och njure inklusive tubulointerstitiell nefrit) (se avsnitt 4.4).

Giktanfäll var vanligt förekommande strax efter behandlingsstart och under de första månaderna. Därefter avtog frekvensen av giktanfäll med tiden. Profylax mot giktanfäll rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Patienter som fått en överdos ska behandlas med symtomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra.

ATC-kod: M04AA03

Verkningsmekanism

Urinsyra är slutprodukten i purinmetabolism hos människa och bildas i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyra. Båda stegen i ovanstående omvandlingar katalyseras av xantinoxidas. Febuxostat är ett 2-aryltiazolderivat som uppnår den terapeutiska effekten att minska urinsyra i serum genom att selektivt hämma xantinoxidas. Febuxostat är en potent, icke-purinselektiv hämmare av xantinoxidas (NP-SIXO) med ett Ki-värde för hämning *in vitro* på mindre än en nanomolar. Febuxostat har visats ge en potent hämning av både de oxiderade och reducerade formerna av xantinoxidas. Vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte febuxostat andra enzymer som är involverade i purin- eller pyrimidinmetabolismen, såsom guanindeaminas, hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, orotatfosforibosyltransferas, orotidinmonofosfatdekarboxylas eller purinnukleosidfosforylas.

Klinisk effekt och säkerhet

Gikt

Effekten av febuxostat visades i tre pivotala fas 3-studier (de två pivotala APEX och FACT-studierna och den ytterligare CONFIRMS-studien beskriven nedan), som genomfördes på 4 101 patienter med hyperurikemi och gikt. I varje pivotal fas 3-studie visade febuxostat bättre förmåga att sänka och bibehålla urinsyranivåerna i serum jämfört med allopurinol. Det primära effektmåttet i APEX och FACT-studierna var andelen patienter vars 3 sista månatliga urinsyranivåer i serum var <6,0 mg/dl (357 mikromol/l). I den ytterligare fas 3-studien CONFIRMS, vars resultat blev tillgängliga först efter det att försäljningstillståndet för febuxostat var utfärdat, var det primära effektmåttet andelen patienter vars urinsyranivå i serum var <6,0 mg/dl vid sista besöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa studier (se avsnitt 4.2).

APEX-studien: Den allopurinol- och placebokontrollerade effektstudien på febuxostat (APEX) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterstudie i fas 3. Ettusensjuttiotvå (1 072) patienter randomiserades: placebo (n=134), febuxostat 80 mg dagligen (n=267), febuxostat 120 mg dagligen (n=269), febuxostat 240 mg dagligen (n=134) eller allopurinol (300 mg dagligen [n=258] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på ≤1,5 mg/dl, eller 100 mg dagligen [n=10] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). För säkerhetsutvärdering användes en dos om 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

APEX-studien visades vara statistiskt signifikant bättre i båda behandlingsarmarna med febuxostat 80 mg dagligen och febuxostat 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med de konventionellt använda allopurinoldoserna 300 mg (n=258) / 100 mg (n=10) när det gällde att sänka urinsyranivån i serum till under 6 mg/dl (357 mikromol/l) (se tabell 2 och figur 1).

FACT-studien: Den febuxostat- och allopurinolkontrollerade prövningen (FACT) var en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors multicenterstudie i fas 3. Sjuhundrasextio (760) patienter randomiserades: febuxostat 80 mg dagligen (n=256), febuxostat 120 mg dagligen (n=251) eller allopurinol 300 mg dagligen (n=253).

FACT-studien visade statistiskt signifikant överlägsenhet i båda behandlingsarmarna med febuxostat 80 mg och febuxostat 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med den konventionellt använda allopurinoldosen 300 mg när det gällde att sänka och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet:

Tabell 2

Andel patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) de tre sista månatliga besöken

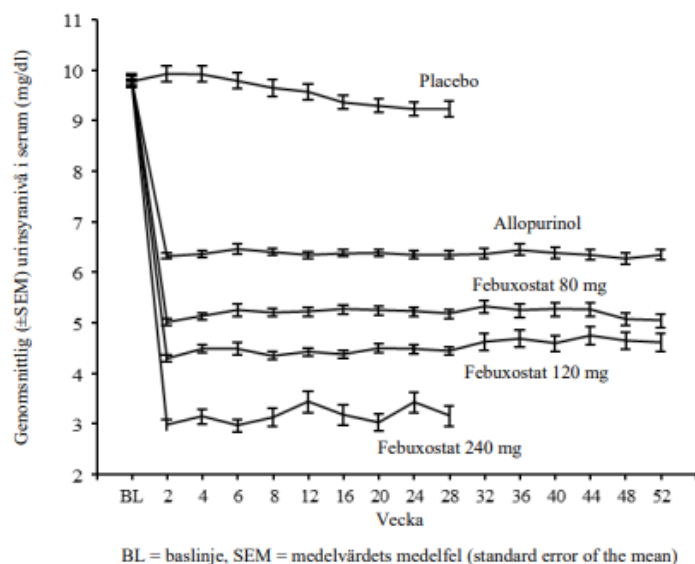
Studie	Febuxostat	Febuxostat	Allopurinol
--------	------------	------------	-------------

	80 mg dagligen	120 mg dagligen	300/100 mg dagligen ¹
APEX (28 veckor)	48 % * (n=262)	65 % *. # #(n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 veckor)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerade resultat	51 %* (n=517)	63 %*. # (n=519)	22 % (n=519)

¹ resultat från patienter som fått antingen 100 mg dagligen (n=10: patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤ 2,0 mg/dl) eller 300 mg dagligen (n=509) poolades för analyser.
* p<0,001 mot allopurinol, # p<0,001 mot 80 mg

Förmågan hos febuxostat att sänka urinsyranivåerna i serum var snabb och kvarstående. En sänkning av urinsyranivån i serum till <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) noterades vid besöket vecka 2 och kvarstod under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyranivåerna i serum över tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-studierna visas i figur 1.

Figur 1: Genomsnittliga urinsyranivåer i serum i kombinerade pivotala fas 3-studier



Observera: 509 patienter fick 300 mg allopurinol dagligen; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl fick dosen 100 mg dagligen. (10 av 268 patienter i APEX-studien).
240 mg febuxostat användes för att utvärdera säkerheten hos febuxostat vid dubbla rekommenderad högsta dos.

CONFIRMS studien: CONFIRMS studien var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors studie för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostat 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. Två tusentvåhundra sextionio (2 269) patienter randomiserades: febuxostat 40 mg dagligen (n=757), febuxostat 80 mg dagligen (n=756) eller allopurinol 300/200 mg dagligen (n=756). Minst 65 % av patienterna hade lindrig till måttlig njurinsufficiens (med kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylax mot giktanfall var obligatoriskt under 26-veckorsperioden.

Andelen patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var 45 % för febuxostat 40 mg, 67 % för febuxostat 80 mg, respektive 42 % för allopurinol 300/200 mg.

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med nedsatt njurfunktion

APEX-studien utvärderade effekten hos 40 patienter med nedsatt njurfunktion (dvs. utgångsnivå av serumkreatinin >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). Hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka randomiserades till att få allopurinol, var högsta tillåtna dos 100 mg dagligen. Febuxostat uppnådde det primära effektmåttet hos 44 % (80 mg dagligen), 45 % (120 mg dagligen) och 60 % (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 0 % i grupperna med allopurinol 100 mg dagligen och placebo.

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum hos friska försökspersoner oavsett njurfunktion (58 % i gruppen med normal njurfunktion och 55 % i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion).

En analys hos patienter med gikt och nedsatt njurfunktion var prospektivt definierad i CONFIRMS-studien och visade att febuxostat var signifikant mer effektivt att sänka nivån av urinsyra i serum till <6 mg/dl jämfört med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter som hade gikt med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (65 % av studerade patienter).

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med urinsyranivå i serum ≥ 10 mg/dl

Ungefär 40 % av patienterna (kombinerad APEX och FACT) hade en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥ 10 mg/dl. I denna subgrupp uppnådde febuxostat det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41 % (80 mg dagligen), 48 % (120 mg dagligen) och 66 % (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 9 % i gruppen med allopurinol 300 mg/100 mg dagligen och 0 % i placebogruppen.

I CONFIRMS-studien var andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl vid sista besöket) för patienter med en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥ 10 mg/dl vilka behandlades med febuxostat 40 mg en gång dagligen 27 % (66/249), med febuxostat 80 mg en gång dagligen 49 % (125/254), respektive med allopurinol 300 mg/200 mg en gång dagligen 31 % (72/230).

Kliniska resultat: andel patienter som behövde få behandling för en giktattack

APEX studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) och placebo (20 %). Anfällen ökade efter profylaktiska perioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan 46 % och 55 % av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under studiens sista 4 veckor (veckor 24-28) observerades giktanfall hos 15 % (febuxostat 80, 120 mg), respektive 14 % (allopurinol 300 mg) och 20 % (placebo) av patienterna.

FACT studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (22 %) och allopurinol 300 mg (21 %). Efter 8 veckors profylax ökade incidenten av giktanfall och minskade därefter gradvist med tiden (64 % respektive 70 % av patienter behandlades mot giktanfall i perioden vecka 8 - 52). Under studiens sista 4 veckor (veckor 49-52) observerades giktanfall hos 6-8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) och 11 % (allopurinol 300 mg) av patienterna.

Andelen patienter som behövde få behandling för en giktattack (APEX- och FACT-studien) var numeriskt lägre i grupperna som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl jämfört med gruppen som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på $\geq 6,0$ mg/dl under de sista 32 veckorna av behandlingsperioden (intervallen vecka 20-24 till vecka 49-52).

Under CONFIRMS-studien var andelen patienter som behövde behandling för giktattacker (dag 1 till månad 6) 31 % och 25 % för febuxostat 80 mg- respektive allopurinolgrupperna. Ingen skillnad sågs mellan febuxostat 80 mg och 40 mg grupperna i andelen patienter som behövde behandling för giktattacker.

Långsiktiga, öppna förlängningsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsstudie för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3 studierna (APEX eller FACT). Totalt 1086 patienter inkluderades: febuxostat 80 mg dagligen (n=649),

febuxostat 120 mg dagligen (n=292) och allopurinol 300/100 mg dagligen (n=145). Cirka 69 % av patienterna krävde ingen behandlingsförändring för att uppnå en final stabil behandling. Patienter som hade 3 på varandra följande urinsyranivåer i serum >6,0 mg/dl togs ur studien. Urinsyranivån i serum kvarstod över tid (dvs. 91 % och 93 % av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg, hade en urinsyranivå i serum <6 mg/dl vid månad 36).

Tre års data visade en sänkning av incidensen av giktattacker så att mindre än 4 % av patienterna behövde få behandling för en attack (dvs. mer än 96 % av patienterna behövde inte få behandling för en attack) vid månad 16-24 och vid månad 30-36.

46 % och 38 % av patienterna med en final stabil behandling med febuxostat 80 respektive 120 mg en gång dagligen, hade en fullständig upplösning av den primära, palperbara tofin från baslinjen till sista besök.

FOCUS studie (TMX-01-005) var en 5 årig, fas 2, öppen, multicenter, utökad säkerhetsstudie för patienter som slutfört febuxostat 4 veckors dubbelblinddosering i studie TMX-00-004. 116 patienter inkluderades och fick initialt febuxostat 80 mg dagligen. 62 % av patienterna krävde ingen dosjustering för att bibehålla urinsyranivån i serum <6 mg/dl, och 38 % av patienterna krävde en dosjustering för att uppnå en final stabil dos.

Andelen patienter med urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var större än 80 % (81-100 %) vid varje febuxostatdos.

Under de kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5 %). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2 %) (se avsnitt 4.4). Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikrolE/ml) observerades hos patienter som stod på långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) och hos patienter som stod på allopurinol (5,8 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna (se avsnitt 4.4).

Långtidsstudier efter marknadsföring

CARES-studien var en multicenter, randomiserad, dubbelblind non-inferiority-studie som jämförde kardiovaskulära resultat av behandling med febuxostat med behandling med allopurinol hos patienter med gikt och tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom, inklusive myokardial infarkt, instabil kranskärslsjukdom som krävde sjukhusbehandling, revascularisering av krans- och hjärnkärl, stroke, transitorisk ischemisk attack som krävde sjukhusbehandling, perifer vaskulär sjukdom eller diabetes mellitus med evidens för mikrovaskulär eller makrovaskulär sjukdom. För att nå en urinsyranivå i serum mindre än 6 mg/dl titrerades febuxostatdosen upp från 40 mg till 80 mg (oberoende av njurfunktion) och allopurinoldosen titrerades upp med 100 mg åt gången från 300 till 600 mg hos patienter med normal njurfunktion eller lindrig njurinsufficiens, och från 200 till 400 mg hos patienter med måttlig njurinsufficiens.

Det primära effektmåttet i CARES-studien var tiden till den första förekomsten av MACE (Major Adverse Cardiac Event, allvarlig kardiovaskulär händelse), ett effektmått som var en kombination av icke-dödlig myokardial infarkt, icke-dödlig stroke, kardiovaskulär död och instabil kranskärslsjukdom med akut kranskärslrevascularisering.

Effektmåtten (primära och sekundära) analyserades enligt ITTanalys (intention-to-treat, avsikt att behandla), inklusive alla prövningsdeltagare som randomiserats och fått minst en dubbelblind dos av prövningsläkemedlet.

Överlag avbröt 56,6 % av patienterna behandlingen med prövningsläkemedlet i förtid och 45 % av patienterna genomförde inte alla besök vid forskningskliniken.

Totalt följdes 6 190 patienter upp under ett medianvärde av 32 månader, och medianvärdet för varaktigheten av exponeringen var 728 dagar för patienter i febuxostatgruppen (n = 3 098) och 719 dagar i allopurinolgruppen (n = 3 092).

Förekomsten av det primära MACE-effektmåttet var liknande i febuxostat- och allopurinolbehandlingsgrupperna, (10,8 % vs. 10,4 % av patienterna, respektive; riskkvoten [HR] var 1,03; ett 95 % tvåsidigt upprepat konfidensintervall [KI] 0,89–1,21). I analysen av de individuella MACE-komponenterna var förekomsten av kardiovaskulär död högre för febuxostat än för allopurinol (4,3 % vs 3,2 % av patienterna; HR 1,34; 95 % KI 1,03–1,73). Förekomsten av andra MACE-händelser var liknande i febuxostat- och allopurinolgrupperna, dvs. icke-dödlig myokardial infarkt (3,6 % vs 3,8 % av patienterna; HR 0,93; 95 % KI 0,72–1,21), ickedödlig stroke (2,3 % vs 2,3 % av patienterna; HR 1,01; 95 % KI 0,73–1,41) och revaskularisering på grund av instabil kranskärslsjukdom (1,6 % vs. 1,8 % av patienterna; HR 0,86; 95 % KI 0,59–1,26). Förekomsten av dödlighet oavsett orsak var också högre med febuxostat än allopurinol (7,8 % vs 6,4 % av patienterna; HR 1,22; 95 % KI 1,01–1,47), vilket huvudsakligen berodde på den högre förekomsten av kardiovaskulär död i den gruppen (se avsnitt 4.4).

Den bekräftade förekomsten av sjukhusbehandling för hjärtinsufficiens, sjukhusvistelser för arytmier som inte är förknippad med ischemi, venösa tromboemboliska händelser och sjukhusbehandling för transitoriska ischemiska attacker var jämförbara för febuxostat och allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad effektmått-studie vilken jämförde den kardiovaskulära säkerhetsprofilen mellan febuxostat och allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikemi (då uratkristaller redan hade bildats) och kardiovaskulära riskfaktorer (dvs. patienter i åldern 60 år eller äldre och med minst en annan kardiovaskulär riskfaktor). Kvalificerade patienter fick allopurinolbehandling före randomisering, och dosen justerades vid behov enligt klinisk bedömning, EULAR-rekommendationer och godkänd dosering. I slutet av inledningsfasen med allopurinol randomiserades patienter, som hade en urinsyranivå i serum < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller som fick den maximalt tolererade dosen eller den maximala godkända dosen av allopurinol, i förhållandet 1:1 att antingen få behandling med febuxostat eller allopurinol. Det primära effektmåttet för FAST-studien var tiden till den första förekomsten av någon händelse inkluderad i det sammansatta effektmåttet från antitrombotiska Trialist-samarbetet (APTC), vilket inkluderade: i) sjukhusvistelse på grund av icke-fatal myokardial infarkt/akut koronart syndrom (AKS) med biomarkörer; ii) icke-fatal stroke; iii) dödsfall på grund av en kardiovaskulär händelse. Den primära analysen baserades på analysen av behandlade patienter.

Totalt randomiserades 6 128 patienter, 3 063 till febuxostat och 3 065 till allopurinol.

I den primära analysen av behandlade patienter var febuxostat inte sämre än allopurinol avseende incidensen av det primära effektmåttet, vilket inträffade hos 172 patienter (1,72/100 patientår) behandlade med febuxostat jämfört med 241 patienter (2,05/100 patientår) behandlade med allopurinol, med en justerad HR, hazard ratio, på 0,85 (95 % KI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Analysen av behandlade patienter avseende det primära effektmåttet i subgruppen av patienter med en historia av myokardial infarkt, stroke eller AKS visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna: det var 65 (9,5 %) patienter med händelser i febuxostatgruppen och 83 (11,8 %) patienter med händelser i allopurinolgruppen; justerad HR 1,02 (95 % KI: 0,74–1,42); $p = 0,202$.

Behandling med febuxostat var inte associerad med en ökning av kardiovaskulär död eller dödsfall oavsett orsak, varken totalt eller i subgruppen av patienter med en historia av hjärtinfarkt, stroke eller AKS. Totalt sett var det färre dödsfall i febuxostatgruppen (62 kardiovaskulära dödsfall och 108 dödsfall oavsett orsak) än i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulära dödsfall och 174 dödsfall oavsett orsak).

Urinsyranivåerna minskade mer vid behandling med febuxostat jämfört med behandling med allopurinol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska försökspersoner ökade de maximala plasmakoncentrationerna (C_{\max}) och arean under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) för febuxostat på ett dosproportionellt sätt efter engångsdoser och upprepade doser på 10 mg till 120 mg. För doser mellan 120 mg och 300 mg observerades en mer än dosproportionell ökning av AUC för febuxostat. Det förekommer ingen märkbar ackumulering när doser på 10 mg till 240 mg administreras var 24:e timme. Febuxostat har en synbar, genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) på ungefär 5 till 8 timmar.

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med febuxostat 40–240 mg dagligen. Generellt sett överensstämmer de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat med dem som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att friska försökspersoner är representativa för farmakokinetiska/farmakodynamiska utvärderingar i patientpopulationen med gikt.

Absorption

Febuxostat absorberas snabbt (t_{\max} på 1,0–1,5 timmar) och väl (minst 84 %). Efter engångsdoser eller upprepade orala doser på 80 och 120 mg dagligen, är C_{\max} ca 2,8–3,2 mikrog/ml respektive 5,0–5,3 mikrog/ml. Absolut biotillgänglighet för febuxostats tablettformulering har inte studerats.

Efter upprepade orala doser på 80 mg en gång dagligen eller en engångsdos på 120 mg tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, sänktes C_{\max} med 49 % respektive 38 % och AUC med 18 % respektive 16 %. Ingen kliniskt signifikant förändring i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum observerades dock när detta testades (80 mg upprepad dos). Febuxostat Accord kan alltså tas utan hänsyn till mat.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}/F) för febuxostat varierar mellan 29 och 75 l efter orala doser på 10–300 mg. Febuxostats plasmaproteinbindning är ca 99,2 % (främst till albumin) och är konstant i det koncentrationsområde som uppnås med doserna 80 och 120 mg. Plasmaproteinbindningen av aktiva metaboliter varierar mellan ca 82 % och 91 %.

Metabolism

Febuxostat metaboliseras i stor omfattning genom konjugering *via* enzymsystemet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT) och oxideras *via* cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fyra farmakologiskt aktiva hydroxylmetaboliter har identifierats, av vilka tre förekommer i plasma hos människa. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer visade att dessa oxidativa metaboliter främst bildades av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9 och febuxostatglukuronid bildades främst av UGT 1A1, 1A8 och 1A9.

Eliminering

Febuxostat elimineras *via* såväl lever som njurar. Efter en 80 mg oral dos av ^{14}C -märkt febuxostat, återfanns ca 49 % av dosen i urinen som oförändrat febuxostat (3 %), acylglukuroniden av den aktiva substansen (30 %), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (13 %) och andra okända metaboliter (3 %). Förutom urinutsöndring återfanns ca 45 % av dosen i feces som oförändrat febuxostat (12 %), acylglukuroniden av den aktiva substansen (1 %), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (25 %) och andra okända metaboliter (7 %).

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion förändrades inte C_{\max} för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8 gånger från 7,5 mikrog.h/ml i gruppen med normal njurfunktion till 13,2 mikrog.h/ml i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion. C_{\max} och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2 respektive 4 gånger. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion, förändrades inte C_{max} och AUC för febuxostat och dess metaboliter signifikant, jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har genomförts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Ålder

Inga signifikanta förändringar av AUC för febuxostat eller dess metaboliter observerades efter upprepade orala doser av febuxostat hos äldre jämfört med yngre friska försökspersoner.

Kön

Efter upprepade orala doser av febuxostat var C_{max} och AUC 24 % respektive 12 % högre hos kvinnor än hos män. Viktkorrigerade C_{max} och AUC var dock likartade mellan könen. Ingen dosjustering för kön behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades i allmänhet vid exponeringar som låg klart över maximal exponering hos människa.

Farmakokinetisk modellering och simulering av data från råttor indikerar att vid samtidig administrering med febuxostat ska den kliniska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Karcinogenicitet, mutagenicitet och försämrad fertilitet

Hos hanråttor fann man en statistiskt signifikant ökad frekvens av tumörer i urinblåsan (papillom och karcinom i övergångsepitel) endast i samband med xantinstenar i högdosgruppen, vid ungefär 11 gånger human exponering. Det noterades ingen signifikant ökning av några andra tumörer hos vare sig han- eller honmöss eller råttor. Dessa fynd anses bero på artspecifik purinmetabolism och urinsammansättning, och har ingen relevans för klinisk användning.

Gångse studier avseende gentoxicitet visade inte några biologiskt relevanta gentoxiska effekter av febuxostat.

Febuxostat i orala doser på upp till 48 mg/kg/dag visade sig inte ha någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor.

Det fanns inga tecken på försämrad fertilitet, teratogena effekter eller fosterskador orsakade av febuxostat. I höga doser förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt överlevnadsindex och reducerad utveckling hos avkomman hos råttor vid ca 4,3 gånger den humana exponeringen. Teratologiska studier som genomförts på dräktiga råttor vid ca 4,3 gånger, och dräktiga kaniner, vid ca 13 gånger human exponering visade inte några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumoxid

Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Dragering medium (gul) innehållande:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En kartong innehållande PVC/PCTFE-Aluminium blister (Aclar) med en bipacksedel.

Febuxostat Accord 80 mg

Febuxostat Accord finns i förpackningsstorlekar om 14, 28, 30, 56 och 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg: 35345

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.02.2023