

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Febuxostat Medical Valley 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 120 mg febuksostaattia (hemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 109,017 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltainen, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 19 x 8 mm, toisella puolella jakourre. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Febuxostat Medical Valley on tarkoitettu kroonisen hyperurikemian hoitoon silloin, kun uraattikiteitä on jo päässyt muodostumaan (mm. kun potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä ja/tai kihtiartriitti).

Febuxostat Medical Valley on tarkoitettu hyperurikemian ehkäisyyn ja hoitoon aikuispotilaille, jotka saavat solunsalpaajahoidoa hematologisen syöpäsairauden vuoksi ja joiden tuumorilyysioireyhtymän (TLS) riski on kohtalainen tai suuri.

Febuxostat Medical Valley on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kihti: Febuxostat Medical Valley -tablettien suositusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkkeen voi ottaa aterioista riippumatta. Jos seerumin virtsahappopitoisuus on 2–4 viikon kuluttua > 6 mg/dl (357 µmol/l), voidaan harkita Febuxostat Medical Valley -annoksen suurentamista 120 mg:aan kerran vuorokaudessa.

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

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

Tuumorilyysioireyhtymä: Febuxostat Medical Valley -tablettien suositusannos on 120 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkkeen voi ottaa aterioista riippumatta.

Febuxostat Medical Valley -hoito on aloitettava kaksi vuorokautta ennen solunsalpaajahoidoa, ja sitä on jatkettava vähintään 7 vuorokautta. Hoitoa voidaan kuitenkin lääkärin harkinnan mukaan pidentää 9 vuorokauteen solunsalpaajahoidon keston mukaan.

Läkkäät

Läkkäiden 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.

Tuumorilyysioireyhtymä: Vain vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat suljettiin pois keskeisestä vaiheen 3 tutkimuksesta (FLORENCE). Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen maksan toiminnan perusteella.

Pediatriset potilaat

Febuksostaatin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Febuxostat Medical Valley otetaan suun kautta ja voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydän ja verisuonisto

Kroonisen hyperurikemian hoito

Potilailla, joilla oli todettu 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.

Hyperurikemian ehkäisy ja hoito potilailla, joilla on riski saada tuumorilyysioireyhtymä

Solunsalpaajahoidon hematologisen syöpäsairauden vuoksi saavien ja kohtalaisen tai suuren tuumorilyysioireyhtymän (TLS) riskin omaavien potilaiden on oltava kliinisesti asianmukaisessa sydänvalvonnassa Febuxostat Medical Valley -hoidon aikana.

Lääkeaineallergia/yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergia-/yliherkkyysreaktioita, hengenvaarallinen Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien. Nämä reaktiot ilmaantuivat useimmiten febuksostaattihoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Osalla, mutta ei

kaikilla, näistä potilaista raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa ja/tai aiempaa yliherkkyyttä allopurinolille. Vaikeisiin yliherkkyyksireaktioihin, myös lääkeainehottumaan, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), liittyi joissakin tapauksissa kuumetta, hematologisia vaikutuksia, munuais- tai maksa-affisio. Potilaalle on kerrottava allergisten/yliherkkyyksireaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on seurattava tarkoin niiden varalta (ks. kohta 4.8). Jos vakava allergia-/yliherkkyyksireaktio (Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien) ilmaantuu, febuksostaattihoito on lopetettava välittömästi, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allergia-/yliherkkyyksireaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febuksostaattihoitoa.

Akuutit kihtikohtaukset (kihtin paheneminen)

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

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

Ksantiinikiteet

Febuksostaatti saattaa harvinaisissa tapauksissa suurentaa virtsan absoluuttista ksantiinipitoisuutta niin paljon, että virtsateihin muodostuu ksantiinikiteitä. Tämä koskee potilaita, joiden uraattituotanto on huomattavasti normaalia voimakkaampaa (esim. syöpä, syöpähoidot, Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Ksantiinikiteiden muodostumista virtsateihin ei havaittu Febuxostat Medical Valley -valmisteella tehdyssä keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli tuumorilyysioireyhtymä. Lesch–Nyhanin oireyhtymää sairastavien potilaiden febuksostaattihoitosta 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, 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 febuksostaattihoitoa 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 febuksostaattihoiton aloittamista ja sen jälkeen määräjain kliinisen arvion mukaan (ks. kohta 5.1).

Kilpirauhanen

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

Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä 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 myelotoksisuutta.

Merkaptopuriinin/atsatiopriinin annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä annetaan samanaikaisesti febuksostaatin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Ehdotettu annosmuutos perustui rotilla saaduista prekliinisistä tiedoista tehtyyn mallintamiseen ja simulaatioanalyysiin. Muutoksen riittävyys varmistettiin tuloksilla kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta, jossa terveet vapaaehtoiset saivat pelkästään atsatiopriinia 100 mg tai atsatiopriinia pienennetyllä annoksella (25 mg) yhdistelmänä febuksostaatin (40 mg tai 120 mg) kanssa.

Febuksostaatin ja muiden solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Tuumorilyysioireyhtymän keskeisessä tutkimuksessa annettiin febuksostaattia 120 mg vuorokaudessa potilaille, joilla oli useita solunsalpaajahoitoja, monoklonaaliset vasta-aineet mukaan lukien.

Lääkkeiden välisiä tai lääkkeiden ja taudin välisiä yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan selvitetty tämän tutkimuksen aikana. Siksi mahdollisia yhteisvaikutuksia toisen samanaikaisesti annettavan solunsalpaajan kanssa ei voida sulkea pois.

Rosiglitasoni / CYP2C8:n substraattit

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 farmakokinetikkaan. 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 farmakokinetikkaan eikä turvallisuuteen. Näin ollen febuksostaatin (80 mg) ja teofylliinin samanaikainen käyttö ei vaadi erityistä varovaisuutta. 120 mg febuksostaattihoitoa 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 indusoivien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Glukuronidaation induorien käytön lopettaminen voi puolestaan suurentaa febuksostaatin pitoisuuksia plasmassa.

Kolkisiini/indometasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini

Febuksostaattia saa käyttää samanaikaisesti kolkisiinin tai indometasiinin kanssa. Febuksostaatin tai samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden 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 substraatit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2D6:n estäjä *in vitro*. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa Febuxostat Medical Valley 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 samanaikaisen oraalisen käytön 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. Febuksostaattia 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. Febuksostaattia 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 koneidenkäyttökykyyn

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 Medical Valley 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 kihtipotilailla 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 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.

Esiintymistiheydet perustuvat tutkimuksiin sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen kihtipotilailla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset pitkäkestoisissa vaiheen 3 yhdistetyissä jatkotutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen kihtipotilailla

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, hypestesiat, 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 [#] , vasemman puolen haarakatkos (ks. kohta Tuumorilyysioireyhtymä), sinustakykardia (ks. kohta Tuumorilyysioireyhtymä) <u>Harvinaiset</u> Äkillinen sydänperäinen kuolema*
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot, verenvuoto (ks. kohta Tuumorilyysioireyhtymä) <u>Harvinaiset</u> Verenkiertokollapsi [#]
Hengityselimet	<u>Yleiset</u> Hengenahdistus <u>Melko harvinaiset</u> Keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, alahengitystieinfektio [#] , yskä, vetinen nuha [#] <u>Harvinaiset</u> Keuhkokuume [#]
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli**, pahoinvointi <u>Melko harvinaiset</u> Vatsakipu, ylävatsakipu [#] , vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen 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 ihottuma, liukahikoilu, alopesia, ekseema [#] , punoitus, yöhikoilu [#] , psoriaasi [#] , kutiseva ihottuma [#] <u>Harvinaiset</u> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, angioedeema*, lääkeaineihottuma, 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
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Yleiset</u> Nivelkipu, lihaskipu, raajakipu [#] <u>Melko harvinaiset</u> Niveltulehdus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus, nivelten turvotus [#] , selkäkipu [#] , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys [#] , nivelten jäykkyys

	<u>Harvinaiset</u> Rabdomyolyyssi*, kiertäjäkalvosinoireyhtymä#, polymyalgia rheumatica#
Munuaiset ja virtsatie	<u>Melko harvinaiset</u> Munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria, virtsaamispakko, virtsatieinfektio# <u>Harvinaiset</u> Tubulointerstiaalinen nefriitti*
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Melko harvinaiset</u> Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleiset</u> Turvotus, väsymys <u>Melko harvinaiset</u> Rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu#, huonovointisuus# <u>Harvinaiset</u> Jano, kuumuuden tunne#
Tutkimukset	<u>Melko harvinaiset</u> Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyyttimäärän väheneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, INR-arvon suureneminen# <u>Harvinaiset</u> Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<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 epidermaalille 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 trombosytopeniaa ja eosinofiliaa, ja yhteen tai useaan elimeen (maksaan ja munuaisiin, tubulointerstiaalinen nefriitti mukaan lukien) liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Kihtihoitoa havaittiin yleisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tämän jälkeen kihtihoitoa esiintyvyyden väheneminen ajasta riippuvaisesti. Kihtihoitoa estohoitoa suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tuumorilyysioireyhtymä

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 keskeisessä FLORENCE (FLO-01) -tutkimuksessa verrattiin febuksostaattia allopurinoliin (346 potilasta, jotka saivat solunsalpaajahoitoa hematologisen syöpäsairauden vuoksi ja joiden tuumorilyysioireyhtymän (TLS) riski oli kohtalainen tai suuri). Yhteensä vain 22 potilaalla (6,4 %) ilmeni haittavaikutuksia, 11 (6,4 %) potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Suurin osa haittavaikutuksista oli joko lieviä tai kohtalaisia.

Kaiken kaikkiaan FLORENCE-tutkimuksessa ei noussut esiin mitään erityistä turvallisuusriskiä aiemman kihtipotilailla havaitun febuksostaattikäyttökokemuksen lisäksi, lukuun ottamatta seuraavia kolmea haittavaikutusta (lueteltu edellä taulukossa 1).

Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Vasemman puolen haarakatkos, sinustakyardia
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenvuoto

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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, ATC-koodi: M04AA03

Vaikutusmekanismi

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

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 febuksostaatille 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 febuksostaatti annoksina 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

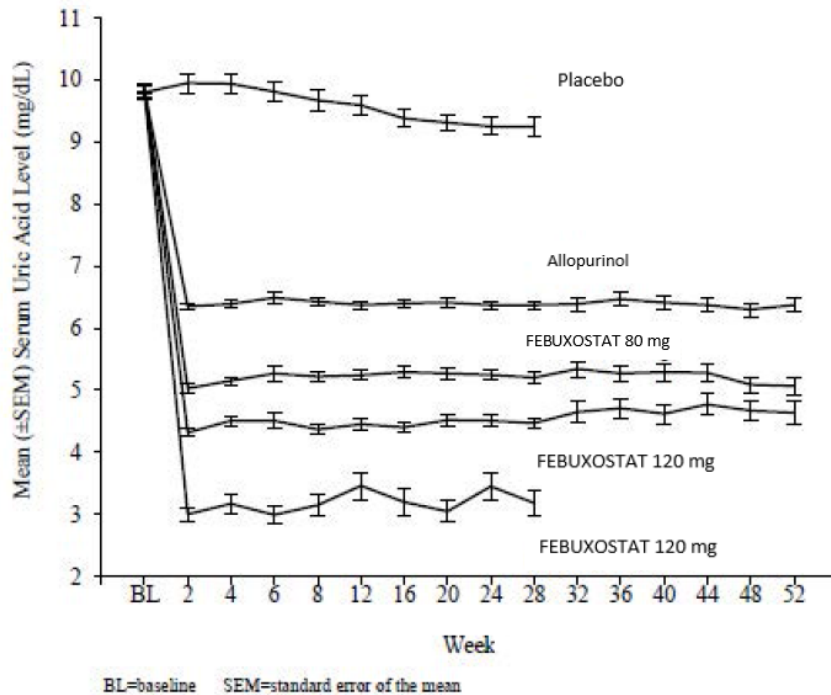
Tutkimus	Febuksostaatti 80 mg kerran vuorokaudessa	Febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa ¹
APEX (28 viikkoa)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 viikkoa)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Yhdistetyt tulokset	51 %* (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 analyysijä 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 hoitojakson 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 suuruinen 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 turvallisuutta ja tehoa verrattuna 300 mg:n ja 200 mg:n allopurinoliannoksiin potilailla, joilla oli kihti ja hyperurikemia. Tässä tutkimuksessa 2 269 potilasta satunnaistettiin saamaan febuksostaattiannosta 40 mg kerran vuorokaudessa (n = 757), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 756) tai allopurinolia 300/200 mg kerran vuorokaudessa (n = 756). Potilaista vähintään 65 %:lla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min). Kihtikohtausten estohoito oli pakollinen 26 viikon mittaisen jakson ajan.

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

Ensisijainen päätetapahtuma munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä APEX-tutkimuksessa tehoa arvioitiin 40:llä munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (seerumin kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Allopurinoliryhmään satunnaistetut munuaisten vajaatoimintapotilaat saivat allopurinolia enintään 100 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma saavutettiin 44 %:lla febuksostaatti-tabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 45 %:lla febuksostaatti-tabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 60 %:lla febuksostaatti-tabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 0 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 100 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

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

CONFIRMS-tutkimuksessa määriteltiin prospektiivisesti analyysi potilaista, joilla oli kihti ja munuaisten vajaatoimintaa. Analyysi osoitti, että febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon < 6 mg/dl merkittävästi 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

Noin 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 febuksostaattia 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 48 %:lla febuksostaattia 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 66 %:lla febuksostaattia 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 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (66/249), 49 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (125/254) ja 31 % allopurinolia 300 mg/200 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (72/230).

Kliiniset tulokset: potilaat, jotka tarvitsivat hoitoa kihtikohtauksiin

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

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

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

CONFIRMS-tutkimuksen aikana (ensimmäisestä päivästä 6 kuukauteen saakka) kihtikohtauksiin hoitoa tarvitsevien potilaiden prosentiosuus oli 31 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 25 % allopurinoliryhmässä. Kihtikohtauksiin hoitoa tarvitsevien 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 monikeskusjatkotutkimus, johon

osallistuneet potilaat olivat olleet mukana vaiheen 3 pivotaalitutkimuksissa (Apex tai FACT). Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 086 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 kihtihoitojen ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtihoitojen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtihoitoon) 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 pituinen vaiheen 2 avoin, turvallisuutta selvittävä monikeskusjatkotutkimus potilailla, jotka olivat olleet mukana febuksostaatilla tehdyssä 4 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetulla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa TMX-00-004. Tutkimukseen otettiin mukaan 116 potilasta, jotka saivat aluksi 80 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa. Potilaista 62 % ei tarvinnut annosmuutoksia, jotta seerumin virtsahappopitoisuus pysyi alle arvon 6 mg/dl, mutta 38 %:lla potilaista annosta oli muutettava lopullisen vakaan annoksen saavuttamiseksi.

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

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa febuksostaattihoitoa saaneilla potilailla todettiin lieviä poikkeamia maksan toiminnassa (5,0 %). Nämä 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 µIU/ml) 5,5 %:lla pitkäaikaista febuksostaattihoitoa saavista potilaista ja 5,8 %:lla pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavista potilaista (ks. kohta 4.4).

Pitkäkestoiset tutkimukset valmisteen markkinoille tulon jälkeen

CARES-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertailukelpoisuutta arvioinut monikeskus-tutkimus, jossa verrattiin febuksostaattihoitoon kardiovaskulaarisia tuloksia allopurinolihoitoon kihtipotilailla, joilla oli aiemmin todettu merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaatinut epävakaa sepelvaltimotauti, sepelvaltimoiden tai aivojen revaskularisaatio-toimenpide, aivohalvaus, sairaalahoitoa edellyttänyt ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ääreis-verisuonien sairaus tai diabetes mellitus, johon liittyi näyttöä mikrovaskulaarisesta tai makro-vaskulaarisesta 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 lisäyksin 300–600 mg:aan potilailla, joiden munuaisten toimivat normaalisti tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 200–400 mg:aan potilailla, joilla oli keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta.

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

Pätetapahtumat (ensisijaiset ja toissijaiset) analysoitiin käyttämällä hoitoaikeen 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 johtamatonta sydäninfarktia ilmeni febuksostaattiryhmässä 3,6 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,8 %:lla potilaista (riskisuhde 0,93, 95 %:n luottamusväli 0,72–1,21) ja kuolemaan johtamatonta aivohalvausta febuksostaattiryhmässä 2,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 2,3 %:lla potilaista (riskisuhde 1,01, 95 %:n luottamusväli 0,73–1,41), ja kiireellinen revaskularisaatioimenpide epävakaa 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 suuremmasta sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten määrästä febuksostaattiryhmässä (ks. kohta 4.4). Vahvistetut määrät, jotka koskivat sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan tai iskemiaan 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 allopurinolihoitoon 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 hyväksytyt 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 -päätetapahtumaan), joka käsitti i) sairaalahoitoon kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin tai biomarkeripositiivisen 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. Hoidon keston mediaani oli febuksostaattiryhmässä (1 227 päivää) lyhyempi kuin allopurinoliryhmässä (1 393 päivää).

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 kuolemantapauksia (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 febuksostaattihoitoa saaneilla enemmän kuin allopurinolihoitoa saaneilla.

Tuumorilyysioireyhtymä

FLORENCE (FLO-01) -tutkimuksessa arvioitiin febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta tuumorilyysioireyhtymän ehkäisyssä ja hoidossa. Febuksostaatti vähensi uraatin määrää selvästi paremmin ja nopeammin kuin allopurinoli.

Keskeisessä, satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 FLORENCE-tutkimuksessa verrattiin ADENURIC-valmistetta 120 mg kerran vuorokaudessa saaneita potilaita allopurinolia 200–600 mg vuorokaudessa saaneisiin potilaisiin (allopurinolin keskimääräinen vuorokausiannos [\pm keskiahajonta]: $349,7 \pm 112,90$ mg) seerumin virtsahappopitoisuuden sääntelyn suhteen.

Sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden piti soveltua allopurinolihoitoon tai heillä ei saanut olla mahdollisuutta käyttää rasburikaasia. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat käyrän alle jäävä seerumin virtsahappopitoisuus (AUC sUA1-8) ja seerumin kreatiniinipitoisuuden (sC) muutos, molemmat mitattuina lähtötilanteesta päivään 8.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 364 hematologista syöpäsairautta sairastavaa ja solunsalpaajahoidon saavaa potilasta, joilla oli kohtalainen/suuri tuumorilyysioireyhtymän riski. Keskimääräinen AUC sUA₁₋₈ (mg \times h/dl) oli merkittävästi pienempi febuksostaattia saaneilla potilailla ($514,0 \pm 225,71$, allopurinoliryhmässä $708,0 \pm 234,42$; pienimmän neliösumman keskiarvojen ero: $-196,794$ [95 %:n luottamusväli: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Lisäksi seerumin keskimääräinen virtsahappopitoisuus oli merkittävästi pienempi febuksostaattia saaneilla potilailla ensimmäisten 24 tunnin hoidon aikana ja kaikissa mittauspisteissä tämän jälkeen. Keskimääräisessä seerumin kreatiniinipitoisuuden muutoksessa (%) ei havaittu merkittävää eroa febuksostaatin ja allopurinolin välillä (febuksostaatti: $-0,83 \pm 26,98$, allopurinoli: $-4,92 \pm 16,70$; pienimmän neliösumman keskiarvojen ero: $4,0970$ [95 %:n luottamusväli: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Toissijaisten päätetapahtumien osalta ei havaittu merkittävää muutosta laboratoriokokein varmistetun TLS:n (febuksostaattiryhmä: 8,1 %, allopurinoliryhmä: 9,2 %; riskisuhde: 0,875 [95 %:n luottamusväli: 0,4408; 1,7369]; $p = 0,8488$) eikä kliinisesti todetun TLS:n esiintyvyydessä (febuksostaattiryhmä: 1,7 %, allopurinoliryhmä: 1,2 %; riskisuhde: 0,994 [95 %:n luottamusväli: 0,9691; 1,0199]; $p = 1,0000$). Kaikkien hoidon aikana ilmenneiden merkkien ja oireiden esiintyvyys oli febuksostaattiryhmässä 67,6 % ja allopurinoliryhmässä 64,7 %. Kaikkien hoidon aikana ilmenneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli sekä febuksostaatti- että allopurinoliryhmässä 6,4 %. FLORENCE-tutkimuksessa seerumin virtsahappopitoisuuden sääntely toimi selvästi paremmin febuksostaatilla allopurinoliin verrattuna potilailla, joiden oli tarkoitus saada allopurinolia. Tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla febuksostaatin vertailusta rasburikaasiin.

Febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joilla on akuutti vaikea TLS, esim. potilailla, joilla muut uraattipitoisuutta pienentävät hoidot ovat epäonnistuneet.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Populaatiofarmakokineettiset/farmakodynaamiset analyysit tehtiin 211 potilaalla, joilla oli hyperurikemia ja kihti ja jotka saivat febuksostaattihoitoa annoksena 40–240 mg kerran vuorokaudessa. Näistä analyyseistä saadut arviot febuksostaatin farmakokineettisistä parametreista ovat yleisesti ottaen verrattavissa terveillä tutkimushenkilöillä todettuihin parametreihin,

mikä viittaa siihen, että terveistä tutkimushenkilöistä 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 toistuvia 80 mg:n annoksia). Febuksostaatin 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 eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Febuksostaatin keskimääräinen kokonais-AUC suureni noin 1,8-kertaiseksi (7,5 µg×h/ml normaalin munuaistoiminnan yhteydessä ja 13,2 µg×h/ml vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä). Aktiivisten metaboliittien C_{\max} suureni enintään 2-kertaiseksi ja AUC enintään 4-kertaiseksi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

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

Ikä

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

Sukupuoli

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Karsinogeenisuus, mutageenisuus, hedelmällisyyden heikkeneminen

Virtsarakon kasvainten (transitiosellulaaristen 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 rottaemioille, 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
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksiipropyyliselluloosa
Mikronisoitu poloksameeri 407
Piidioksidi, hydratoitu
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi E 171
Polyeteeniglykoli/Makrogoli 4000
Talkki
Keltainen rautaoksidi E 172

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus.

Febuxostat Medical Valley pakkauskoot: 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35475

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.12.2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.3.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Medical Valley 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 120 mg febuxostat (som hemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 109,017 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

En ljusgul, kapselformad, filmdragerad tablett, cirka 19 x 8 mm, en brytskåra på den ena sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Febuxostat Medical Valley är indicerat till behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (bl.a. då patienten har eller tidigare har haft tofus och/eller giktatrit).

Febuxostat Medical Valley är indicerat till förebyggande och behandling av hyperurikemi hos vuxna patienter som får behandling med kemoterapi på grund av hematologisk cancer och vars risk för tumörlyssyndrom (TLS) är medelhög eller hög.

Febuxostat Medical Valley är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Gikt: Rekommenderad dos av Febuxostat Medical Valley är 80 mg en gång dagligen genom munnen. Läkemedlet kan tas oberoende av måltider. Om urinsyrakoncentrationen i serum är > 6 mg/dl (357 µmol/l) efter 2–4 veckor, kan en ökning av dosen Febuxostat Medical Valley till 120 mg en gång dagligen övervägas.

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

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

Tumörlyssyndrom: Rekommenderad dos av Febuxostat Medical Valley är 120 mg en gång dagligen genom munnen. Läkemedlet kan tas oberoende av måltider.

Behandling med Febuxostat Medical Valley ska påbörjas två dygn före behandling med kemoterapi och den ska fortgå i minst 7 dygn. Behandlingen kan dock efter bedömning av läkaren förlängas till 9 dygn i enlighet med längden på behandlingen med kemoterapi.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedels effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt i samband med gravt 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 gravt 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.

Tumörlyssyndrom: Endast patienter med svårt nedsatt leverfunktion uteslöts från en pivotal fas 3-prövning (FLORENCE). Ingen dosjustering krävdes för de inkluderade patienterna på grund av leverfunktionen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för febuxostat i behandling av barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Febuxostat Medical Valley tas genom 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 även avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom

Behandling av kronisk hyperurikemi

Under utveckling av läkemedlet och i en prövning 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 kranskärlssjukdom).

I en efterföljande prövning efter marknadsföring (FAST) var dock inte febuxostat sämre än allopurinol vad gäller incidensen av båda fatala och icke-fatala kardiovaskulära händelser.

Behandling av denna patientgrupp bör ske med försiktighet och de bör övervakas regelbundet. För ytterligare information om kardiovaskulär säkerhet för febuxostat, se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1.

Förebyggande och behandling av hyperurikemi hos patienter med risk för tumörlyssyndrom

Hos patienter som behandlas med Febuxostat Medical Valley och som genomgår kemoterapi för hematologisk cancer samt har medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS) ska hjärtfunktionen övervakas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet

Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska/överkänslighetsreaktioner, inklusive livshotande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock, har inkommit i samband med erfarenhet från användningen efter introduktionen av läkemedlet på marknaden. 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 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, 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 ska avbrytas omedelbart, om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom) uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat inte i något skede återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker (försämrad gikt)

Febuxostatbehandling får inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyrakoncentrationer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt 4.8 och 5.1). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt 4.2).

Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat får det inte sättas ut. Attacken behandlas på ett sätt som är lämpligt för patienten utan att den egentliga behandlingen avbryts. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar frekvensen och intensiteten av påföljande giktattacker.

Xantinutfällning

Febuxostat kan i sällsynta fall höja den absoluta xantinkoncentrationen i urinen så mycket att det sker en xantinutfällning i urinvägarna. Detta gäller patienter vars uratbildningshastighet är kraftigt förhöjd (t.ex. vid cancer, cancerbehandlingar, Lesch-Nyhans syndrom). Xantinutfällning i urinvägarna observerades inte i en pivotal klinisk prövning med Febuxostat Medical Valley hos patienter som hade tumörlyssyndrom. 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/azatioprin till högst 20 % av den tidigare ordinerade dosen, för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.5 och 5.3).

Patienten ska följas upp noggrant, och dosen av merkaptopurin/azatioprin ska senare justeras 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 teofyllin (en engångsdos på 400 mg) hos friska försökspersoner visade avsaknad av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Febuxostat (80 mg) kan användas samtidigt med teofyllin utan risk för ökade teofyllinkoncentrationer i plasma. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Levern

Under kombinerade kliniska fas 3-prövningar 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).

Sköldkörteln

Förhöjda TSH-värden ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) i långsiktiga, öppna förlängningsprövningar. Försiktighet ska iaktas när febuxostat används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion (se avsnitt 5.1).

Laktos

Detta läkemedel 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 (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Meraptopurin/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 meraptopurin/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 läkemedelsinteraktionsprövning på friska frivilliga, som fick azatioprin 100 mg ensamt och en reducerad dos av azatioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 mg eller 120 mg)

Det har inte genomförts några läkemedelsinteraktionsstudier på febuxostat och annan cytotoxisk kemoterapi. I den pivotala prövningen av tumörlyssyndrom administrerades febuxostat 120 mg dagligen till patienter som genomgick flera kemoterapikurer, inklusive monoklonala antikroppar. Emellertid utforskades inte interaktioner mellan läkemedel och mellan läkemedel och sjukdom under denna studie. Därför kan möjliga interaktioner med något cytotoxiskt läkemedel som tillförs samtidigt inte uteslutas.

Rosiglitazon/CYP2C8-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2C8 *in vitro*. I en prövning med friska försökspersoner hade samtidig administrering av febuxostat (120 mg x 1) och rosiglitazon (4 mg engångsdos oralt) ingen effekt på rosiglitazons farmakokinetik och dess metabolit N-desmetylrosiglitazon, vilket indikerar att febuxostat inte är en CYP2C8-enzymhämmare *in vivo*. Således förväntas samtidig administrering av febuxostat och rosiglitazon eller andra CYP2C8-substrat inte kräva någon dosjustering för dessa ämnen.

Teofyllin

En interaktionsprövning med friska försökspersoner har genomförts med febuxostat, för att utvärdera om hämning av xantinoxidas förhöjer teofyllinkoncentrationen i blodet såsom har rapporterats med andra xantinoxidashämmare. Resultaten av prövningen visade att samtidig administrering av febuxostat (80 mg x 1) med teofyllin (400 mg engångsdos) inte hade någon effekt på teofyllins farmakokinetik och 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 UDP-glukuronosyltransferas (UGT-enzym). Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom icke-steroida inflammatoriska läkemedel (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 prövningar var inte användning av naproxen eller andra NSAID/COX-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

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

Inducerare av glukuronidering

Potentia inducerare av UGT-enzymerna kan eventuellt medföra ökad metabolism och minskad effekt av febuxostat. Därför rekommenderas övervakning av urinsyrakoncentrationerna 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 av glukuronidering leda till förhöjda febuxostatkoncentrationer i plasma.

Kolkicin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuxostat kan administreras samtidigt som kolkicin eller indometacin. Dosjustering av febuxostat eller de samtidigt administrerade aktiva substanserna behövs inte.

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

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det används tillsammans med febuxostat.

Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin hade ingen verkan på warfarins farmakokinetik hos friska försökspersoner. INR-värdet och koaguleringsfaktor VII:s aktivitet påverkades inte heller av samtidig användning av febuxostat.

Desipramin/CYP2D6:s substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en prövning med friska försökspersoner gav 120 mg Febuxostat Medical Valley 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 användning av febuxostat och andra CYP2D6-substrat kräva någon dosjustering av dessa läkemedel.

Antacida

Samtidig oral användning av antacida 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 användas samtidigt med 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. Djurprövningar 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 ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjölk. Djurprövningar har visat att denna aktiva substans utsöndras i modersmjölk och inverkar skadligt på utvecklingen av diande ungar. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Febuxostat ska inte användas under amning.

Fertilitet

Reproduktionsprövningar på djur med doser upp till 48 mg/kg/dag visade inga dosberoende negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av febuxostat 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 andra farliga aktiviteter tills de är tämligen säkra på att febuxostat 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 10–300 mg), säkerhetsstudier efter godkännandet (FAST-studie: 3 001 patienter behandlade med en dos på minst 80–120 mg) och hos giktpatienter i samband med användning efter introduktion av produkten på marknaden var giktanfall, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, yrsel, dyspné, utslag, pruritus, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, svullnad och trötthet. Dessa biverkningars svårighetsgrad var mestadels lindriga eller måttliga. Sällsynta allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, och sällsynta fall av plötslig hjärtdöd, har inträffat efter introduktionen av läkemedlet på marknaden.

Lista över biverkningar i tabellform

I följande tabell listas biverkningar som förekommit hos patienter som behandlats med febuxostat: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$).

Frekvenserna baserar sig på prövningar samt erfarenhet efter introduktionen på marknaden från giktpatienter.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i kombinerade, långsiktiga, förlängda fas 3-prövningar, säkerhetsstudier efter godkännandet och hos giktpatienter efter introduktion av produkten på marknaden

Blodet och lymfsystemet	<u>Sällsynta</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*, anemi [#]
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion*, överkänslighet mot läkemedel*
Endokrina systemet	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjda koncentrationer av tyreotropin i blodet, hypotyreos [#]
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, aptitlöshet
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> Minskad sexuell lust, sömnlöshet <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, hypestesi, 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 [#] , vänstersidigt

	grenblock (se Tumörlyssyndrom) sinustakykardi (se Tumörlyssyndrom) <u>Sällsynta</u> Plötslig hjärtdöd*
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypertoni, rodnad, blodvallning, blödning (se Tumörlyssyndrom) <u>Sällsynta</u> Cirkulationssvikt [#]
Andningsvägar	<u>Vanliga</u> Dyspné <u>Mindre vanliga</u> Bronkit, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion [#] , hosta, rinorré [#] <u>Sällsynta</u> Pneumoni [#]
Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> Diarré**, illamående <u>Mindre vanliga</u> Buksmärta, övre buksmärta [#] , utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmbesvär, sår i munnen, svullnad i läpparna [#] , pankreatit <u>Sällsynta</u> Gastrointestinal perforation [#] , stomatit [#]
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Avvikande leverfunktionstest** <u>Mindre vanliga</u> Gallsten <u>Sällsynta</u> Hepatit, ikterus*, leverskada*, kolecystit [#]
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan), pruritus <u>Mindre vanliga</u> Dermatit, urtikaria, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, hyperhidros, alopeci, eksem [#] , erytem, nattsvevningar [#] , psoriasis [#] , kliande utslag [#] <u>Sällsynta</u> Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioödem*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, generaliserade utslag (allvarliga)*, exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, morbilliforma utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Vanliga</u> Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter [#] <u>Mindre vanliga</u> Artrit, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelspänning, bursit, ledsvullnad [#] , ryggsmärta [#] , muskuloskeletal stelhet [#] , ledstelhet <u>Sällsynta</u> Rabdomyolys*, rotatorcuff-syndrom [#] , polymyalgia rheumatica [#]
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga</u> Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri, urinträngningar, urinvägsinfektion [#] <u>Sällsynta</u> Tubulointerstitiell nefrit*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Mindre vanliga</u> Erektildysfunktion

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> Svullnad, trötthet <u>Mindre vanliga</u> Bröstsmärta, obehag i bröstet, smärta [#] , sjukdomskänsla [#] <u>Sällsynta</u> Törst, värmekänsla [#]
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjd amylaskoncentration i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, förhöjd kreatinkoncentration i blodet, sänkt hemoglobinkoncentration, förhöjd ureakoncentration i blodet, förhöjda triglyceridkoncentrationer i blodet, förhöjd kolesterolkoncentration i blodet, minskad hematokrit, förhöjd laktatdehydrogenaskoncentration i blodet, förhöjt kalium i blodet, förhöjt INR [#] <u>Sällsynta</u> Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet*, förhöjd kreatinfosfokinaskoncentration i blodet*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Mindre vanliga</u> Kontusion [#]

* Biverkningar från erfarenhet efter introduktion på marknaden

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

*** Se avsnitt 5.1 för förekomst av giktanfall i de enskilda randomiserade, kontrollerade fas 3-prövningarna.

[#] Biverkningar från säkerhetsstudier efter godkännandet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Efter introduktionen av läkemedlet på marknaden har sällsynta allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock förekommit. Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys kännetecknas av progressivt hudutslag förenat med blåsor 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, svullnad i ansikte, feber, hematologiska störningar såsom trombocytopeni och eosinofili, samt enstaka eller multipelt organengagemang (lever och njure inklusive tubulointerstitie ll nefrit) (se avsnitt 4.4).

Giktanfall var vanligt förekommande strax efter behandlingsstart och under de första behandlingsmånaderna. Därefter avtar frekvensen av giktanfall med tiden. Profylax mot giktanfall rekommenderas (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Tumörlyssyndrom

I den pivotala, randomiserade, dubbelblinda fas 3 FLORENCE-prövningen (FLO-01) jämfördes febuxostat med allopurinol (346 patienter som genomgick kemoterapi för hematologisk cancer och hade medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom [TLS]). Sammanlagt drabbades endast 22 patienter (6,4 %) av biverkningar, det vill säga 11 patienter (6,4 %) i vardera behandlingsgruppen. Flertalet av biverkningarna var antingen lindriga eller måttliga.

Generellt påvisade FLORENCE-prövningen inte någon särskild säkerhetsrisk utöver tidigare erfarenheter med febuxostat vid gikt, förutom följande tre biverkningar (se tabell 1 ovan).

Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Vänstersidigt grenblock, sinustakykardi
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Blödning

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 som bildas då hypoxantin omvandlas till xantin och xantin till urinsyra. Båda stegen i ovanstående omvandlingar katalyseras av xantinoxidas (XO). Febuxostat är ett 2-aryltiazolderivat vars terapeutiska effekt grundar sig på selektiv hämning av xantinoxidas och genom detta till minskning av urinsyra i serum. Febuxostat är en potent, icke-purinselektiv hämmare av xantinoxidas (NP-SIXO) med ett K_i -värde för hämning *in vitro* på mindre än 1 nM. 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 och purinnukleosidfosforylas.

Klinisk effekt och säkerhet

Gikt

Effekten av febuxostat visades i tre pivotala fas 3-prövningar (de två pivotala APEX- och FACT-prövningarna, samt den ytterligare CONFIRMS-prövningen beskriven nedan). I dessa prövningar deltog 4 101 patienter med hyperurikemi och gikt. I varje pivotal fas 3-prövning sänkte febuxostat urinsyrakoncentrationerna i serum och bibehöll dem vid de uppnådda koncentrationerna bättre än allopurinol. Det primära effektmåttet i APEX och FACT-prövningarna var andelen patienter vars urinsyrakoncentrationer i serum var < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) under de 3 sista månaderna. I den ytterligare fas 3 CONFIRMS-prövningen, vars resultat blev tillgängliga först efter det att försäljningstillståndet för febuxostat var beviljat, var det primära effektmåttet andelen patienter vars urinsyrakoncentration i serum var < 6,0 mg/dl vid avslutningsbesöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa prövningar (se avsnitt 4.2).

APEX-prövningen: APEX-prövningen (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterprövning i fas 3. I denna prövning randomiserades 1 072 patienter att få antingen placebo (n = 134), febuxostat 80 mg en gång dagligen (n = 267), febuxostat 120 mg en gång dagligen (n = 269), febuxostat 240 mg en gång dagligen (n = 134) eller allopurinol (300 mg en gång dagligen [n = 258], om patientens utgångskoncentration av serumkreatinin var \leq 1,5 mg/dl, eller 100 mg en gång dagligen [n = 10], om patientens utgångskoncentration av serumkreatinin var > 1,5 mg/dl och \leq 2,0 mg/dl). För säkerhetsutvärdering av läkemedlet användes en dos på 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

APEX-prövningen visade att febuxostat i doser på 80 mg en gång dagligen och 120 mg en gång dagligen minskade urinsyrakoncentrationen i serum till under 6 mg/dl (357 µmol/l) statistiskt signifikant bättre än de konventionella allopurinoldoserna på 300 mg (n = 258) och 100 mg (n = 10) (se tabell 2 och bild 1).

FACT-prövningen: FACT-prövningen (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors multicenterprövning i fas 3. I denna prövning randomiserades 760 patienter att få en febuxostatdos på 80 mg en gång dagligen (n = 256), en febuxostatdos på 120 mg en gång dagligen (n = 251) eller allopurinol 300 mg en gång dagligen (n = 253).

FACT-prövningen visade att febuxostat i doser på 80 mg en gång dagligen och febuxostat i doser på 120 mg en gång dagligen minskade urinsyrakoncentrationen i serum till under 6 mg/dl (357 µmol/l) och bibehöll den uppnådda koncentrationen statistiskt signifikant bättre än den konventionella allopurinoldosen på 300 mg.

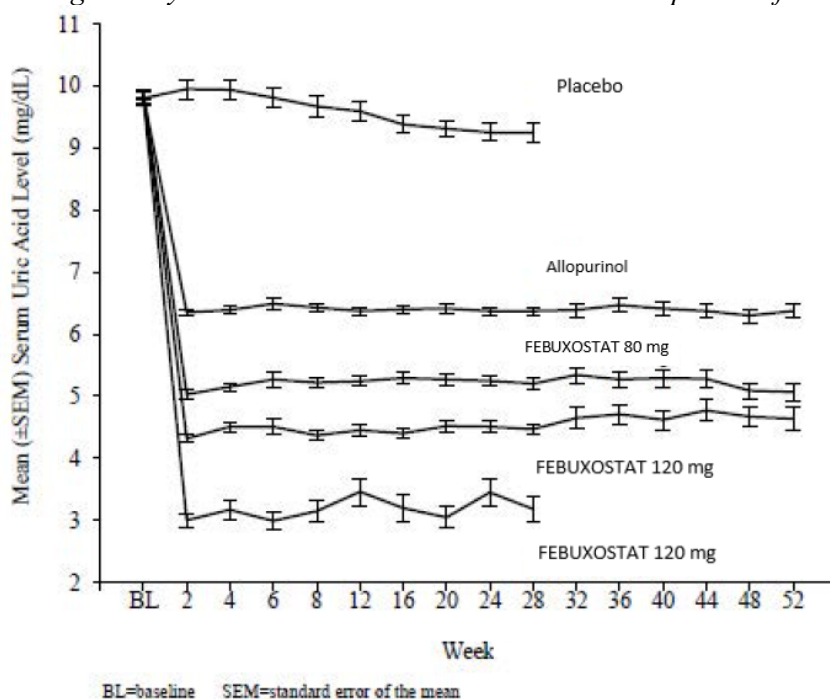
Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet.

Tabell 2: Andel patienter vars urinsyrakoncentration i serum var < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) på de tre sista månatliga besöken

Prövning	Febuxostat 80 mg en gång dagligen	Febuxostat 120 mg en gång dagligen	Allopurinol 300/100 mg en gång 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)
Poolade resultat	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)
¹ resultat från patienter som fått allopurinol antingen 100 mg en gång dagligen (n = 10: patienter med serumkreatininkoncentration på > 1,5 och ≤ 2,0 mg/dl) eller 300 mg en gång dagligen (n = 509) poolades för analyser.			
* p < 0,001 vs. allopurinol, # p < 0,001 vs. 80 mg			

Febuxostat minskade urinsyrakoncentrationen i serum snabbt och kvarstående. En minskning av urinsyrakoncentrationen i serum till < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) noterades vid besöket vecka 2 och förblev på denna nivå under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyrakoncentrationerna i serum som funktion av tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-prövningarna visas i bild 1.

Bild 1: Genomsnittliga urinsyrakoncentrationer i serum i kombinerade pivotala fas 3-prövningar



Obs: 509 patienter fick allopurinol i en dos på 300 mg en gång dagligen; 10 patienter med serumkreatinin > 1,5 och ≤ 2,0 mg/dl fick 100 mg en gång dagligen. (10 av 268 patienter i APEX-prövningen).

För säkerhetsutvärdering av febuxostat användes en febuxostatdos på 240 mg (2 gånger rekommenderad högsta dos).

CONFIRMS-prövningen: CONFIRMS-prövningen var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors prövning för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostatdoserna på 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinoldoser på 300 mg och 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. I denna prövning randomiserades 2 269 patienter att få en febuxostatdos på 40 mg en gång dagligen (n = 757), en febuxostatdos på 80 mg en gång dagligen (n = 756) eller allopurinol 300/200 mg en gång dagligen (n = 756). Av patienterna hade minst 65 % lindrigt eller medelsvårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–89 ml/min). Profylax mot giktanfall var obligatoriskt under 26-veckors perioden.

Andelen patienter med urinsyrakoncentration i serum < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) vid avslutningsbesöket var 45 % av dem som fått febuxostat i doser på 40 mg, 67 % av dem som fått febuxostat i doser på 80 mg, respektive 42 % av dem som fått allopurinol i doser på 300/200 mg.

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med nedsatt njurfunktion

APEX-prövningen utvärderade effekten hos 40 patienter med nedsatt njurfunktion (d.v.s. utgångskoncentration av serumkreatinin > 1,5 mg/dl och ≤ 2,0 mg/dl). Hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka randomiserades till att få allopurinol, var den högsta dosen 100 mg dagligen. Det primära effektmåttet uppnåddes hos 44 % av de patienter som fått febuxostat 80 mg-tabletter en gång dagligen, hos 45 % av de patienter som fått febuxostat 120 mg-tabletter en gång dagligen och hos 60 % av de patienter som fått febuxostat 240 mg-tabletter en gång dagligen jämfört med 0 % av de patienter som fick allopurinol 100 mg en gång dagligen eller placebo.

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i procentuell minskning av urinsyrakoncentrationen i serum hos friska försökspersoner oavsett njurfunktion (58 % i gruppen med normal njurfunktion och 55 % i gruppen med svåra störningar i njurfunktionen).

En analys hos patienter med gikt och nedsatt njurfunktion var prospektivt definierad i CONFIRMS-prövningen. Analysen visade att febuxostat var signifikant mer effektivt att minska

urinsyrakoncentrationen i serum till < 6 mg/dl jämfört med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter som hade gikt med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (65 % av studerade patienter).

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

Ungefär 40 % av patienterna (både i APEX- och FACT-prövningen) hade en utgångskoncentration av urinsyra i serum på ≥ 10 mg/dl. I denna subgrupp uppnåddes det primära effektmåttet (urinsyrakoncentration i serum < 6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41 % av patienterna som fick febuxostat 80 mg en gång dagligen, hos 48 % av patienterna som fick febuxostat 120 mg en gång dagligen och hos 66 % av patienterna som fick febuxostat 240 mg en gång dagligen men hos 9 % av patienterna som fick allopurinol 300 mg/100 mg en gång dagligen och 0 % av patienterna som fick placebo.

I CONFIRMS-prövningen var andelen patienter, som uppnådde det primära effektmåttet (urinsyrakoncentration i serum < 6,0 mg/dl vid sista besöket) då patientens utgångskoncentration av urinsyra i serum var ≥ 10 mg/dl, 27 % (66/249) av dem som fick febuxostatdoser på 40 mg en gång dagligen, 49 % (125/254) av dem som fick febuxostat 80 mg en gång dagligen, respektive 31 % (72/230) av dem som fick allopurinol 300 mg/200 mg en gång dagligen.

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

APEX-prövningen: Under de 8 veckornas profylax krävde en större andel av patienterna i gruppen som fick 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 profylaxperioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan 46 % och 55 % av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under prövningens sista 4 veckor (veckor 24–28) observerades giktanfall hos 15 % (som fått febuxostat 80 mg eller 120 mg), hos 14 % (som fått allopurinol 300 mg) och hos 20 % (som fått placebo) av patienterna.

FACT-prövningen: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i gruppen som fick 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 incidensen av giktanfall och minskade därefter gradvist med tiden (64 % respektive 70 % av patienter behandlades mot giktanfall i perioden vecka 8–52). Under prövningens sista 4 veckor (veckor 49–52) observerades giktanfall hos 6–8 % (som fick febuxostat 80 mg, 120 mg) och 11 % (som fick allopurinol 300 mg) av patienterna.

Andelen patienter som behövde få behandling för en giktattack i APEX- och FACT-prövningarna var numerärt lägre i grupperna som uppnådde en genomsnittlig uratkoncentration i serum efter utgångsläget på < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl eller < 4,0 mg/dl jämfört med gruppen som uppnådde en genomsnittlig uratkoncentration 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-prövningen 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 förlängningsprövningar

EXCEL-prövningen (C02-021): EXCEL-prövningen var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsprövning för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3-prövningarna (APEX eller FACT). Totalt 1 086 patienter inkluderades, som fick febuxostat 80 mg en gång dagligen (n = 649), febuxostat 120 mg en gång dagligen (n = 292) eller 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 urinsyrakoncentrationer i serum > 6,0 mg/dl togs ur prövningen. Urinsyrakoncentrationerna i serum kvarstod över tid (d.v.s. 91 % och 93 % av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg hade en urinsyrakoncentration i serum < 6 mg/dl vid månad 36).

Tre års data visade en minskning av incidensen av giktattacker så att mindre än 4 % av patienterna behövde få behandling för en attack (d.v.s. 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 som fick febuxostat 80 respektive 120 mg en gång dagligen, hade en fullständig upplösning av den primära, palperbara tofin från baslinjen till sista besök.

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

Andelen patienter med urinsyrakoncentration i serum < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) vid avslutningsbesöket var större än 80 % (81–100 %) vid varje febuxostatdos.

Under de kliniska fas 3-prövningarna observerades mindre avvikelser i leverfunktionen hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0 %). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2 %) (se avsnitt 4.4). Förhöjda TSH-värden (> 5,5 µIE/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 förlängningsprövningarna (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 kranskärlssjukdom som krävde sjukhusbehandling, revaskularisering 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 urinsyrakoncentration i serum mindre än 6 mg/dl titrerades febuxostatdosen upp från 40 mg till högst 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 allvarlig kardiovaskulär händelse (MACE), ett effektmått som var en kombination av icke-dödlig myokardial infarkt, icke-dödlig stroke, kardiovaskulär död och instabil kranskärlssjukdom med akut kranskärlsrevaskularisering. Effektmåtten (primära och sekundära) analyserades enligt ITT-analys (intention-to-treat, avsikt att behandla), som inkluderade alla prövningsdeltagare som randomiserats och fått minst en dubbelblind dos av prövningsläkemedlet.

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

Sammanlagt följdes 6 190 patienter upp under en medianduration på 32 månader, och mediandurationen av exponeringen var 728 dagar för patienter i febuxostatgruppen (n = 3 098) och 719 dagar för patienter i allopurinolgruppen (n = 3 092).

Förekomsten av de primära effektmåtten för allvarlig kardiovaskulär händelse (MACE, kombinerat) var liknande i febuxostat- och allopurinolbehandlingsgrupperna, (i febuxostatgruppen hos 10,8 % och i allopurinolgruppen hos 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 komponenterna i allvarliga kardiovaskulära händelser var förekomsten av kardiovaskulär död högre i febuxostatgruppen än i allopurinolgruppen (i febuxostatgruppen hos 4,3 % och i allopurinolgruppen hos 3,2 % av patienterna; HR 1,34; 95 % KI 1,03–1,73). Förekomsten av andra allvarliga kardiovaskulära händelser var liknande i febuxostat- och allopurinolgrupperna, d.v.s. icke-dödlig myokardial infarkt förekom i febuxostatgruppen hos 3,6 % och i allopurinolgruppen hos 3,8 % av patienterna; HR 0,93; 95 % KI 0,72–1,21), icke-dödlig stroke i febuxostatgruppen hos 2,3 % och i allopurinolgruppen hos 2,3 % av patienterna; (HR 1,01; 95 % KI 0,73–1,41) och akut revaskularisering på grund av instabil kranskärlssjukdom i febuxostatgruppen hos 1,6 % och i allopurinolgruppen hos 1,8 % av patienterna (HR 0,86; 95 % KI 0,59–1,26). Förekomsten av dödlighet

oavsett orsak var också högre i febuxostatgruppen än i allopurinolgruppen (i febuxostatgruppen hos 7,8 % och i allopurinolgruppen hos 6,4 % av patienterna; HR 1,22; 95 % KI 1,01–1,47), vilket huvudsakligen berodde på den högre förekomsten av kardiovaskulära dödsfall i febuxostatgruppen (se avsnitt 4.4). De bekräftade antalen sjukhusbehandlingar för hjärtinsufficiens, sjukhusvistelser för arytmier som inte är förknippade med ischemi, venösa tromboemboliska händelser och sjukhusbehandlingar för transitoriska ischemiska attacker var jämförbara för patienter som fått febuxostat och allopurinol.

FAST-prövningen var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad effektmått-prövning 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-prövningen 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. Mediantiden för behandling var kortare i febuxostatgruppen (1 227 dagar) än i allopurinolgruppen (1 393 dagar).

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.

Tumörlyssyndrom

Effekten och säkerheten hos febuxostat vid förebyggande och behandling av tumörlyssyndrom utvärderades i FLORENCE-prövningen (FLO-01). Febuxostat minskade uratmängden klart bättre och snabbare än allopurinol.

I den pivotala, randomiserade (1:1), dubbelblinda, pivotala FLORENCE-fas 3-prövningen jämfördes patienter som fått läkemedlet ADENURIC 120 mg en gång dagligen med patienter som fått allopurinol 200–600 mg dagligen (genomsnittlig daglig dos av allopurinol [\pm standardavvikelse]: $349,7 \pm 112,90$ mg) med avseende på kontroll av urinsyrakoncentrationen i serum. Patienterna som uppfyllde inklusionskriterierna måste vara lämpliga för allopurinolbehandling eller inte ha någon möjlighet att använda rasburikas. De primära effektmåten var att urinsyrakoncentrationen i serum låg under kurvan (AUC sUA₁₋₈) och en förändring i kreatininkoncentrationen i serum (sC), vardera mätta från utgångsvärdet till dag 8.

Sammanlagt 346 patienter med hematologisk cancer som genomgick kemoterapi och som hade medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS) deltog i prövningen. Den genomsnittliga AUC sUA₁₋₈ (mg x h/dl) var signifikant lägre hos patienter som fått febuxostat ($514,0 \pm 225,71$), i allopurinolgruppen $708,0 \pm 234,42$; den minsta medeldifferensen i kvadrat: $-196,794$ [95 % konfidensintervall: $-238,600$; $-154,988$]; $p < ,0001$). Dessutom var den genomsnittliga

urinsyrakoncentrationen i serum signifikant lägre hos patienter som fått febuxostat under de första 24 timmarna av behandlingen och vid alla senare mätningstidpunkter. Ingen signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen av serumkreatinin (%) observerades mellan febuxostat och allopurinol (febuxostat $-0,83 \pm 26,98$, allopurinol $-4,92 \pm 16,70$; den minsta medeldifferensen i kvadrat: 4,0970 [95 % konfidensintervall: $-0,6467$; 8,8406]; $p = 0,0903$). Med avseende på sekundära effektmått kunde ingen signifikant skillnad observeras med hänsyn till incidensen av laboratorieverifierad TLS (febuxostatgruppen: 8,1 %, allopurinolgruppen: 9,2 %; HR: 0,875 [95 % konfidensintervall: 0,4408; 1,7369]; $p = 0,8488$) eller kliniskt verifierad TLS (febuxostatgruppen: 1,7 %, allopurinolgruppen: 1,2 %; HR: 0,994 [95 % konfidensintervall: 0,9691; 1,0199]; $p = 1,0000$). Den totala incidensen för behandlingsrelaterade tecken och symptom var 67,6 % i febuxostatgruppen och 64,7 % i allopurinolgruppen. Den totala incidensen för biverkningar under behandlingen var 6,4 % i både febuxostatgruppen och allopurinolgruppen. I FLORENCE-prövningen fungerade kontrollen av urinsyrakoncentrationen i serum klart bättre med febuxostat jämfört med allopurinol hos patienter som var inplanerade för allopurinol. För tillfället finns det inga tillgängliga data som jämför febuxostat med rasburikas. Effekten och säkerheten för febuxostat har inte fastställts hos patienter med akut svår TLS, t.ex. hos patienter där behandling med andra uratsänkande läkemedel misslyckades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med febuxostat 40–240 mg en gång dagligen. Generellt sett är de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat jämförbara med parametrarna som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att data som erhållits från 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 %). Då patienterna fick oralt 80 mg febuxostat som en engångsdos eller under flera dagar en gång dagligen, var C_{max} ca 2,8–3,2 µg/ml. Med dosen 120 mg var C_{max} cirka 5,0–5,3 µg/ml. Absolut biotillgänglighet för febuxostat-tabletterna har inte studerats.

Då patienterna gavs orala doser på 80 mg febuxostat en gång dagligen under flera dagar i samband med en fettrik måltid, sjönk febuxostats C_{max} med 49 % och AUC med 18 %. Då patienterna gavs en oral engångsdos på 120 mg febuxostat i samband med en fettrik måltid, sjönk C_{max} med 38 % och AUC med 16 %. Inga kliniskt signifikanta förändringar i den procentuella minskningen av urinsyrakoncentrationen i serum observerades dock (då patienterna fick upprepade doser på 80 mg). Febuxostat kan alltså tas oberoende av måltider.

Distribution

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

Metabolism

Febuxostat metaboliseras i stor omfattning genom UDP-glukuronosyltransferasmedierad konjugering och cytokrom (CYP) P450-medierad oxidering. Fyra farmakologiskt aktiva hydroxylmetaboliter har identifierats i febuxostat, av vilka tre förekommer i plasma hos människa. *In vitro*-prövningar med

humana levermikrosomer visade att dessa oxidativa metaboliter främst bildades genom inverkan av enzymerna CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 och CYP2C9, och febuxostatglukuronid bildades främst genom inverkan av enzymerna UGT 1A1, 1A8 och 1A9.

Eliminering

Febuxostat elimineras via såväl lever som njurar. Efter en 80 mg oral dos av ¹⁴C-märkt febuxostat utsöndrades cirka 49 % av dosen i urin som oförändrat febuxostat (3 %), acylglukuronid av den aktiva substansen (30 %), kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (13 %) och andra okända metaboliter (3 %). Förutom utsöndring i urin utsöndrades cirka 45 % av dosen i feces som oförändrat febuxostat (12 %), acylglukuronid av den aktiva substansen (1 %), kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (25 %) och andra okända metaboliter (7 %).

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 80 mg febuxostat till patienter med lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion, konstaterades inga skillnader i C_{max} -värdet för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8-faldigt (7,5 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ i samband med normal njurfunktion och 13,2 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ i samband med gravt nedsatt njurfunktion). C_{max} och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2- respektive 4-faldigt. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat till patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion, konstaterades inga signifikanta skillnader i C_{max} - och AUC-värden för febuxostat jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Inga prövningar har genomförts på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Ålder

Inga signifikanta förändringar av AUC-värden för febuxostat eller dess metaboliter konstaterades efter upprepade orala doser av febuxostat till äldre jämfört med yngre friska försökspersoner.

Kön

Efter upprepade orala doser av febuxostat var C_{max} -värdet hos kvinnor 24 % högre än hos män. AUC-värdet var 12 % högre hos kvinnor än hos män. Viktkorrigerade C_{max} - och AUC-värdena 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

Man fann en statistiskt signifikant ökad frekvens av tumörer i urinblåsan (papillom och karcinom i övergångsepitel) endast hos hanråttor som fick den största dosen (ungefär 11 gånger human exponering), och då i samband med xantinstenar. Det noterades ingen signifikant ökning av förekomsten av några andra tumörer hos vare sig han- eller honmöss eller råttor. Dessa fynd anses bero på artspecifik purinmetabolism och urinsammansättning, och har ingen klinisk relevans.

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

Febuxostat i orala doser (maximal dos 48 mg/kg/dag) hade inte 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 (ca 4,3 gånger den humana exponeringen) förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt abstinensindex och störd utveckling hos avkomman hos råttor. Teratologiska prövningar som genomförts på dräktiga råttor (vid doser cirka ca 4,3-faldiga jämfört med human exponering) och dräktiga kaniner (vid doser cirka ca 13-faldiga jämfört med human exponering) visade inte några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Mikroniserad poloxamer 407
Kiseldioxid, hydratiserad
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid E171
Polyetenglykol/makrogol 4000
Talk
Gul järnoxid E172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC/Al-blistarförpackning.

Febuxostat Medical Valley förpackningsstorlekar: 14, 28, 42, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35475

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.12.2018

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.3.2022