

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Febuxostat Medical Valley 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg febuksostaattia (hemihydraattina).

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 76,50 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Febuxostat Medical Valley 80 mg on vaaleankeltainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, läpimitaltaan noin 11 mm, toisella puolella kaiverrus ”80”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Febuxostat Medical Valley on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

#### *Iäkkäät*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

Suositusannos lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 80 mg. Keskipäiväannos maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti tietoa.

#### *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 tyhjiin 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*

Febuksostaatin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on aikaisemmin ollut merkittävä sydän- ja verisuonitauti (kuten sydäninfarkti, aivohalvaus tai epävakaa sepelvaltimotauti), elleivät muut hoitovaihtoehdot ole sopimattomia.

APEX- ja FACT-tutkimuksissa, mutta ei CONFIRMS-tutkimuksessa, febuksostaattia saaneissa koko potilasjoukossa esiintyi lukumääräisesti enemmän tutkijan ilmoittamia sydämen ja verisuoniston APTC-tapahtumia (Anti-Platelet Trialists' Collaboration -päätetapahtuma, joita olivat sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kuolemaan johtamaton aivohalvaus) verrattuna allopurinoliryhmään (febuksostaattiryhmässä 1,3 tapahtumaa ja allopurinoliryhmässä 0,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti) (ks. kohdasta 5.1 tutkimusten tarkka kuvaus). Tutkijan ilmoittamia sydämen ja verisuoniston APTC-tapahtumia esiintyi vaiheen 3 yhdistetyissä tutkimuksissa (APEX-, FACT- ja CONFIRMS-tutkimuksissa) 0,7 vs. 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa tutkijan ilmoittamien APTC-tapahtumien ilmaantuvuus oli febuksostaattiryhmässä 1,2 tapahtumaa ja allopurinoliryhmässä 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu eikä febuksostaattihoidolla vahvistettu olevan syy-yhteyttä tapahtumiin. Kyseisillä potilailla havaittuja riskitekijöitä olivat aiempi ateroskleroottinen sairaus ja/tai sydäninfarkti tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta anamneesissa.

Rekisteröinnin jälkeisessä CARES-tutkimuksessa (ks. kohdasta 5.1 tutkimuksen tarkemmat tiedot) sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) määrä oli vastaava febuksostaattihoidon saaneilla kuin allopurinolihoidon saaneilla (riskisuhde 1,03; 95 %:n luottamusväli 0,87–1,23), mutta sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten määrä oli suurempi (febuksostaattiryhmässä 4,3 % ja allopurinoliryhmässä 3,2 % potilaista, riskisuhde 1,34; 95 %:n luottamusväli 1,03–1,73).

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

Potilaalle on kerrottava allergisten/yliherkkyysreaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on seurattava tarkoin niiden varalta (ks. kohta 4.8). Jos vakava allergia-/yliherkkyysreaktio (Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien) ilmaantuu, febuksostaattihoidon lopettaminen on välttämätöntä, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allergia-/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febuksostaattihoidon.

### *Akuutit kihtikohtaukset (kihdin pahaneminen)*

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

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

### *Ksantiinikiteet*

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

### *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. Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty.

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

Potilasta on seurattava tarkoin ja 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 febuksostaattihoidon aloittamista ja sen jälkeen määräajoin 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**

### *Meraptopuriini/atsatiopriini*

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

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

Febuksostaatin ja muiden solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Muun solunsalpaajahoidon aikana annetun febuksostaatin turvallisuudesta ei ole tietoa.

### *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 farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti ei estä CYP2C8-entsyymiä *in vivo*. Näin ollen febuksostaatin samanaikainen käyttö rosiglitasonin tai muiden CYP2C8:n substraattien kanssa ei todennäköisesti edellytä kyseisten lääkkeiden annoksen muuttamista.

### *Teofylliini*

Terveillä tutkimushenkilöillä on tehty febuksostaattia koskeva yhteisvaikutustutkimus, jossa arvioitiin, suurentaako ksantiinioksidaasin esto veren teofylliinipitoisuuksia kuten muiden ksantiinioksidaasin estäjien yhteydessä on ilmoitettu. Tutkimustulokset osoittivat, että febuksostaatin (80 mg x 1) samanaikainen käyttö teofylliinin (400 mg kerta-annos) kanssa ei vaikuttanut teofylliinin farmakokinetiikkaan eikä turvallisuuteen. Näin ollen febuksostaatin (80 mg) ja teofylliinin samanaikainen käyttö ei vaadi erityistä varovaisuutta. 120 mg 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 indusorit*

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

#### *Kolkisiini/indometaasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini*

Febuksostaattia saa käyttää samanaikaisesti kolkisiinin tai indometasiinin kanssa ilman tarvetta febuksostaatin tai samanaikaisesti käytettävien kolkisiinin tai indometasiinin annosmuutoksiin.

Samanaikainen hydroklooritiatsidihoito ei vaadi febuksostaattiannoksen muuttamista.

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

#### *Desipramiini / CYP2D6:n substraattit*

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2D6:n estäjä *in vitro*. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa 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 koneiden käyttökykyyn**

Febuksostaatin käytön yhteydessä on raportoitu uneliaisuutta, heitehuimausta, parestesioita ja näön sumenemistä. 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) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat kihtikohtaukset, maksan toiminnan poikkeavuudet, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ihottuma ja turvotus. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Harvinaisia vakavia yliherkkyysoireita febuksostaatille, joista osaan liittyy

systemisiä 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.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Veri ja imukudos	<u>Harvinaiset</u> Pansytopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi*
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinaiset</u> Anafylaktinen reaktio*, lääkeaineyliherkkyys*
Umpieritys	<u>Melko harvinaiset</u> Suurentunut veren tyreotropiinipitoisuus
Silmät	<u>Harvinaiset</u> Näön sumeneminen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<u>Yleiset***</u> Kiihtikohtaukset <u>Melko harvinaiset</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, vähentynyt ruokahalu, painon nousu <u>Harvinaiset</u> Painon lasku, lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	<u>Melko harvinaiset</u> Sukupuolisen halun heikentyminen, unettomuus <u>Harvinaiset</u> Hermostuneisuus
Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky <u>Melko harvinaiset</u> Huimaus, parestesiat, hemipareesi, uneliaisuus, makuhäiriöt, hypestesia, hyposmia
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Harvinaiset</u> Tinnitus
Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Eteisvärinä, sydämentykytykset, EKG:n poikkeavuudet <u>Harvinaiset</u> Äkillinen sydänperäinen kuolema*
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot
Hengityselimet	<u>Melko harvinaiset</u> Hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, yskä
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli**, pahoinvointi <u>Melko harvinaiset</u> Vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa <u>Harvinaiset</u> Haimatulehdus, suun haavaumat
Maksa ja sappi	<u>Yleiset</u> Maksan toiminnan poikkeavuudet** <u>Melko harvinaiset</u> Sappikivitauti <u>Harvinaiset</u>

	Hepatiitti, ikterus*, maksavaurio*
Iho ja ihonalainen kudus	<u>Yleiset</u> Ihottuma (mukaan lukien harvemmin raportoidut erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä) <u>Melko harvinaiset</u> Dermatiitti, nokkosihottuma, kutina, ihon värimuutos, ihovaurio, petekiat, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma <u>Harvinaiset</u> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, angioedeema*, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, yleistynyt ihottuma (vakava)*, punoitus, kesivä ihottuma, follikulaarinen ihottuma, rakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, kutiseva ihottuma*, erytematoottinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma, alopesia, liihakkoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Melko harvinaiset</u> Nivelkipu, niveltulehdus, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus <u>Harvinaiset</u> Rabdomyolyyysi*, nivelten jäykkyys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Melko harvinaiset</u> Munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria <u>Harvinaiset</u> Tubulointerstitiaalinen nefriitti*, virtsaamispakko
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Melko harvinaiset</u> Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleiset</u> Turvotus <u>Melko harvinaiset</u> Väsymys, rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa <u>Harvinaiset</u> Jano
Tutkimukset	<u>Melko harvinaiset</u> Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyttimäärän väheneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen <u>Harvinaiset</u> Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren kreatinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen*

\* 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 kihtihoitausten ilmaantuvuus kussakin vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa.

#### *Joidenkin haittavaikutusten kuvaus*

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt harvoin vakavia yliherkkyysoireita febuksostaatille, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien. Stevens–Johnsonin oireyhtymälle ja toksiselle 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 trombositopeniaa ja eosinofiliaa, ja yhteen tai useaan elimeen (maksaan ja munuaisiin, tubulointerstiaalinen nefriitti mukaan lukien) liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Kihtihohtauksia havaittiin yleisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tämän jälkeen kihtihohtauksen esiintyvyys vähenee ajasta riippuvaisesti. Kihtihohtauksen estohohtoa suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hohtoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostumista estävät valmisteet, ATC-koodi: M04AA03

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Febuksostaatin teho osoitettiin kolmessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa (2 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 suuruinen annos) käytettiin lääkkeen turvallisuuden arviointiin.

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

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

FACT-tutkimus osoitti, että 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:

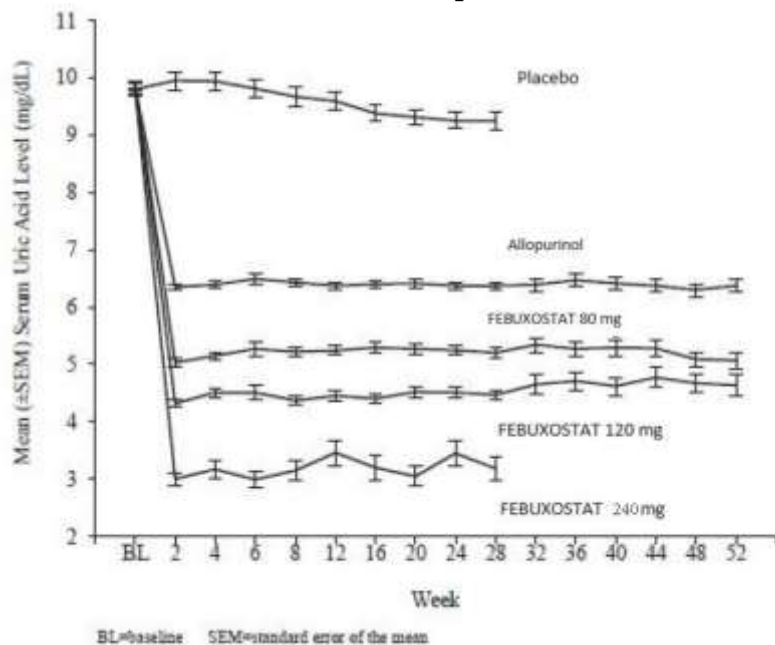
**Taulukko 2**  
**Potilaat, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (< 357 µmol/l) kolmella viimeisellä kuukausikäynnillä**

Tutkimus	Febuksostaatti 80 mg kerran vuorokaudessa	Febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>1</sup>
APEX (28 viikkoa)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 viikkoa)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Yhdistetyt tulokset	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

<sup>1</sup> tulokset potilaista, jotka saivat allopurinolia joko 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 10: potilaat, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) tai 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 509) yhdistettiin 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 hoitajakson ajan. Kuvassa 1 esitetään kahdesta vaiheen 3 pivotaalitutkimuksesta saadut hoitoryhmäkohtaiset keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet ajan funktiona.

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



Huom.: 509 potilasta sai allopurinolia annoksena 300 mg kerran vuorokaudessa; 10 potilasta, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli  $> 1,5$  ja  $\leq 2,0$  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 ( $357 \mu\text{mol/l}$ ), 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  $\leq 2,0$  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 virtsahappo-

pitoisuuden alle arvon  $< 6$  mg/dl merkitsevästi 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  $\geq 10$  mg/dl*

Noin 40 %:lla potilaista (sekä APEX- että FACT-tutkimuksissa) seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl. Tässä alaryhmässä ensisijainen tehon päätetapahtuma (seerumin virtsahappopitoisuus 3 viimeisellä käynnillä  $< 6,0$  mg/dl) saavutettiin 41 %:lla 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  $\geq 10$  mg/dl, oli 27 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (66/249), 49 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (125/254) ja 31 % allopurinolia 300 mg/200 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (72/230).

*Kliiniset tulokset: potilaat, jotka tarvitsivat hoitoa kihtikohtauksiin*

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

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

CONFIRMS-tutkimuksen aikana (ensimmäisestä päivästä 6 kuukauteen saakka) kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden prosentiosuus oli 31 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 25 % allopurinoliryhmässä. Kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden osuudessa ei havaittu eroa 40 mg tai 80 mg febuksostaattia saaneilla potilailla.

*Pitkäkestoiset, avoimet jatkotutkimukset*

EXCEL-tutkimus (C02-021): Excel-tutkimus oli 3 vuoden pituinen vaiheen 3 avoin, satunnaistettu, allopurinolikontroloitu, 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).

3 vuoden tiedot osoittivat kihtikohtausten ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtikohtauksen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtikohtaukseen) kuukausien 16–24 ja 30–36 aikana.

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

Tutkimus TMX-01-005 (FOCUS) oli 5 vuoden 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 epävakaasepelpelvaltimotauti, 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 munuaiset toimivat normaalisti tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 200–400 mg:aan potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Ensisijainen päätetapahtuma CARES-tutkimuksessa oli aika merkittävän sydän- ja verisuoni-tapahtuman (MACE) ensimmäiseen ilmaantumiseen, ja se oli yhdistelmäpätetapahtuma, joka sisälsi kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin, kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman ja epävakaan sepelvaltimotaudin, johon liittyi kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio. Päätetapahtumat (ensisijaiset ja toissijaiset) analysoitiin käyttämällä hoitoaikkeen mukaista analyysia (ITT), jossa olivat mukana kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka olivat saaneet ainakin yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä.

Yhteensä 56,6 % potilaista lopetti tutkimuslääkkeen käytön ennen aikaisesti, 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; riskisuhte 1,03, kaksitahoinen toistettu 95 %:n luottamusväli 0,87–1,23).

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.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla febuksostaatin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{\max}$ ) ja AUC-arvo suurenevät annosriippuvaisesti 10–120 mg:n suuristen 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 febuksostaatti-hoitoa 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 suuristen oraalistien 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 4 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 <sup>14</sup>C-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 febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin tai sen metaboliittien AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja nuorempiin terveisiin tutkimushenkilöihin nähden.

#### Sukupuoli

Useiden oraalisten febuksostaattiannosten jälkeen febuksostaatin  $C_{max}$ -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 febuksostaatin kanssa, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus, hedelmällisyyden heikkeneminen*

Virtsarakon kasvainten (transiosellulaaristen 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.

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

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

Febuksostaatin 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  
Hydroksipropyyliselluloosa  
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 80 mg 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)**

35474

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2019