

 13. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Elstabya, filmovertrukne tabletter 120 mg**

**0. D.SP.NR.**

 30823

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Elstabya

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat (som magnesiumsalte).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:*

Hver tablet indeholder 114,70 mg laktosemonohydrat.

Hver tablet indeholder 0,25 mmol (5,86 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Lysegule til gule, filmovertrukne, kapselformede tabletter, præget med "120" på den ene side, 19,2 ± 0,2 mm lange, 8,2 ± 0,2 mm brede, 6,1 ± 0,2 mm tykke.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Elstabya er indikeret til behandling af kronisk hyperurikæmi, hvor der allerede er urataflejringer (herunder en anamnese med eller tilstedeværelse af tophi og/eller arthritis urica).

Elstabya er indikeret til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter i behandling med kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlyse-syndrom.

Elstabya er indiceret til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Arthritis urica: Den anbefalede orale dosis af Elstabya er 80 mg én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er > 6 mg/dl (357μmol/l efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Elstabya 120 mg én gang dagligt.

Elstabya virker tilstrækkeligt hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter 2 uger. Det terapeutiske mål er at nedsætte og fastholde serumurinsyre på under 6 mg/dl (357 μmol/l).

Det anbefales at give profylaktisk behandling mod udbrud af arthritis urica i mindst 6 måneder (se pkt. 4.4).

Tumorlysesyndrom: Den anbefalede orale dosis af Elstabya er 120 mg én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Elstabya skal påbegyndes to dage før begyndelsen af den cytotoksiske terapi og fortsættes i mindst 7 dage, men behandlingen kan forlænges i op til 9 dage i henhold til kemoterapiens varighed efter lægens skøn.

*Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Sikkerhed og virkning er ikke fuldstændig klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se pkt. 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Febuxostats sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Arthritis urica: Den anbefalede dosis til patienter med let nedsat leverfunktion er 80 mg. Der er kun begrænset information tilgængelig vedrørende patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Tumorlysesyndrom: I det pivotale fase III-forsøg (FLORENCE) blev kun forsøgspersoner med alvorligt nedsat leverfunktion ekskluderet fra deltagelse i forsøget. Dosisjustering var ikke påkrævet for tilmeldte patienter på basis af leverfunktionen.

*Pædiatrisk population*

Elstabyas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Elstabya er til oral anvendelse og kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Se også pkt. 4.8.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hjerte-kar-lidelser

*Behandling af kronisk hyperurikæmi*

Under udviklingen af produktet og i ét forsøg efter registrering (CARES) blev der hos patienter med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen (f.eks. myokardieinfarkt, hjerteanfald eller ustabil angina) observeret et højere antal letale kardiovaskulære hændelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol. Dog viste et efterfølgende forsøg efter registrering (FAST), at febuxostat ikke var inferiør sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af både letale og ikke-letale kardiovaskulære hændelser. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og de skal løbende monitoreres. Yderligere oplysninger om den kardiovaskulære sikkerhed ved febuxostat fremgår af pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

*Forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos patienter med risiko for TLS*

Patienter, der får kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlysesyndrom behandlet med febuxostat bør monitoreres i nødvendigt klinisk omfang.

*Lægemiddelallergi/-overfølsomhed*

Der foreligger rapporter om sjældne alvorlige allergiske reaktioner eller overfølsomheds­reaktioner, der inkluderer livstruende tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutte anafylaktiske reaktioner/shock efter markedsføringen. I de fleste tilfælde indtraf disse reaktioner i løbet af den første måned af behandlingen med febuxostat. Nogle af disse patienter, men ikke alle, indberettede nedsat nyrefunktion og/eller tidligere overfølsomhed over for allopurinol. Nogle af tilfældene med svære overfølsomhedsreaktioner, herunder lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndromet) var forbundet med feber, hæmatologisk, nyre- eller leverpåvirkning.

Patienterne bør informeres om symptomerne på allergiske reaktioner og overfølsomheds­reaktioner og monitoreres nøje for disse symptomer (se pkt. 4.8). Behandlingen med febuxostat bør omgående seponeres i tilfælde af alvorlige reaktioner pga. allergi/overfølsomhed inklusive Stevens-Johnsons syndrom, da prognosen er bedre ved hurtig seponering. Hvis en patient udvikler allergiske reaktioner eller overfølsomheds­reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og akut anafylaksi/shock, må denne patient ikke på noget tidspunkt genoptage behandlingen med febuxostat.

Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

Behandlingen med febuxostat bør ikke påbegyndes, før et akut arthritis urica-anfald har fortaget sig fuldstændig. Der kan ske udbrud af arthritis urica i starten af behandlingen grundet ændrede niveauer af serumurinsyre, hvilket resulterer i mobilisering af urat fra aflejringer i vævet (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales at give anfaldsprofylaktisk behandling med et NSAID eller colchicin i mindst 6 måneder i starten af behandlingen med febuxostat (se pkt. 4.2).

Behandlingen bør ikke afbrydes, hvis der sker udbrud af arthritis urica under behandlingen med febuxostat. Udbruddet bør behandles sideløbende tilpasset den enkelte patient. Fortsat behandling med febuxostat mindsker hyppigheden og intensiteten af arthritis urica-anfald.

*Aflejring af xanthin*

Hos patienter, hvor hastigheden af uratdannelsen er kraftigt forøget (f.eks. malign sygdom og dens behandling, Lesch-Nyhan-syndrom), kan den absolutte koncentration af xanthin i urinen, i sjældne tilfælde stige så meget, at der sker aflejring i urinvejene. Dette blev ikke observeret i det pivotale kliniske studie med febuxostat 120 mg ved tumorlyse-syndrom. Da der ikke er erfaring med febuxostat, frarådes brug af febuxostat til patienter med Lesch-Nyhans syndrom.

*Mercaptopurin/azathioprin*

Febuxostat bør ikke anvendes til patienter, der samtidig er i behandling med mercaptopurin/azathioprin, da hæmning af xanthinoxidase forårsaget af febuxostat kan medføre øgede plasmakoncentrationer af mercaptopurin/azathioprin, som kan føre til alvorlig toksicitet.

Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

Patienterne bør monitoreres nøje, og dosen af mercaptopurin/azathioprin bør efterfølgende reguleres ud fra en vurdering af den terapeutiske effekt og indtrædelse af eventuelle toksiske virkninger.

*Organtransplanterede patienter*

Der er ingen erfaring med behandling af organtransplanterede patienter, og febuxostat bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

*Theofyllin*

Samtidig administration af febuxostat 80 mg og theophyllin 400 mg enkeltdosis hos raske forsøgsdeltagere viste ingen farmakokinetisk interaktion (se pkt. 4.5). Febuxostat 80 mg kan anvendes hos patienter, der samtidig er i behandling med theophyllin, uden risiko for øgede theophyllin-plasmaniveauer.

Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

*Leversygdomme*

I de kombinerede kliniske fase 3-studier, blev der observeret lettere unormale resultater af leverfunktionsundersøgelser hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Det anbefales at foretage leverfunktionsundersøgelser, inden behandlingen med febuxostat, og derefter med regelmæssige intervaller baseret på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

*Thyroideasygdomme*

I langvarige, åbne forlængelsesstudier blev der observeret forhøjede TSH-værdier (>5,5 μIE/ml) hos patienter i langtidsbehandling med febuxostat (5,5 %). Der skal udvises forsigtighed, når febuxostat anvendes hos patienter med ændring i thyroideafunktionen (se pkt. 5.1).

*Lactose*

Tabletter med Elstabya indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

*Natrium*

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Mercaptopurin/azathioprin*

På baggrund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre myelotoksicitet.

Dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3).

At den foreslåede dosisjustering, som var baseret på en modellering og simuleringsanalyse med prækliniske data for rotter, var tilstrækkelig, blev bekræftet af resultaterne af et klinisk lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med sunde frivillige, der fik 100 mg azathioprin alene og en reduceret dosis anthioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Der er ikke udført interaktionsstudier af samtidig brug af febuxostat og anden cytotoksisk kemoterapi.

I et pivotalt forsøg med tumorlysesyndrom blev der givet 120 mg febuxostat dagligt til patienter, der var under forskellige kemoterapibehandlinger, herunder monoklonale antistoffer. Men interaktioner mellem lægemidler og lægemiddel-sygdom blev ikke undersøgt i dette studie. Derfor kan mulige interaktioner med samtidigt administreret cytotoksisk lægemiddel ikke udelukkes.

*Rosiglitazon/CYP2C8-substrater*

Febuxostat er påvist at være en svag CYP2C8-hæmmer *in vitro*. I et studie med raske forsøgsdeltagere havde samtidig administration af 120 mg febuxostat én gang dagligt og en enkelt oral dosis på 4 mg rosiglitazon ingen indvirkning på farmakokinetikken af rosiglitazon eller dets metabolit N-desmethyl-rosiglitazon, hvilket tyder på, at febuxostat ikke hæmmer CYP2C8-enzymet *in vivo*. Det forventer derfor ikke, at samtidig administration af febuxostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater kræver dosisjustering af disse stoffer.

*Theofyllin*

Der er udført et interaktionsstudie med febuxostat hos raske forsøgsdeltagere for at vurdere, hvorvidt hæmning af XO kan medføre en stigning i niveauet af cirkulerende theophyllin, som det er rapporteret for andre XO-hæmmere. Resultaterne af studiet viste, at samtidig administration af febuxostat 80 mg én gang dagligt og theophyllin 400 mg enkeltdosis ikke havde nogen indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden af theophyllin. Der tilrådes derfor ingen særlig forsigtighed, når febuxostat 80 mg og theophyllin gives samtidigt.

Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

*Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering*

Febuxostats metabolisme er afhængig af UDP-glucuronosyltransferaser (UGT-enzymer). Lægemidler, der hæmmer glukuronidering, såsom NSAID og probenecid, kunne i teorien påvirke eliminationen af febuxostat. Hos raske forsøgspersoner blev samtidig brug af febuxostat og naproxen 250 mg to gange dagligt associeret med en stigning i febuxostat-eksponeringen (Cmax 28 %, AUC 41 % and t1/2 26 %). I kliniske studier blev brugen af naproxen eller andre NSAID/Cox-2-hæmmere ikke relateret til nogen klinisk signifikant stigning i bivirkninger.

Febuxostat kan administreres samtidig med naproxen, og det er ikke nødvendigt at justere febuxostat eller naproxen.

*Induktorer af glukuronidering*

Potente induktorer af UGT-enzymer kan muligvis forårsage øget metabolisme og nedsat effekt af febuxostat. Monitorering af serumurinsyre anbefales derfor 1-2 uger efter behandlingsstart med en potent induktor af glukuronidering. Omvendt kan seponering af en induktor forårsage øgede plasmaniveauer af febuxostat.

*Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin*

Febuxostat kan administreres samtidig med colchicin eller indometacin, uden at det er nødvendigt at justere dosis af hverken febuxostat eller det samtidigt administrerede aktive stof.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af febuxostat ved administration sammen med hydrochlorthiazid.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af warfarin ved administration sammen med febuxostat. Administration af febuxostat (80 mg eller 120 mg en gang dagligt) sammen med warfarin påvirkede ikke warfarins farmakokinetik hos raske forsøgspersoner. INR og faktor VII-aktivitet blev heller ikke påvirket ved samtidig administration af febuxostat.

*Desipramin/CYP2D6-subtrater*

Febuxostat viste sig at være en svag CYP2D6-hæmmer *in vitro*.I et studie med raske forsøgsdeltagere resulterede 120 mg febuxostat en gang dagligt i en gennemsnitlig stigning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, hvilket indikerer, at febuxostat har en potentiel, svagt hæmmende virkning på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Derfor forventes samtidig administration af febuxostat sammen med andre CYP2D6-substrater ikke at kræve dosisjustering af disse stoffer.

*Antacida*

Samtidig indtagelse af antacida, der indeholder magnesiumhydroxid og aluminium­hydroxid, har vist sig at forsinke absorptionen af febuxostat (ca. én time) og at medføre en 32 % nedsættelse i Cmax, men der blev ikke set nogen signifikant ændring af AUC. Derfor kan febuxostat tages uden hensyn til brug af antacida.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra anvendelse af febuxostat hos et meget begrænset antal gravide kvinder har ikke vist skadelige virkninger af febuxostat på graviditet eller på fostrets/det nyfødte barns sundhed. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, på embryoets/fostrets udvikling eller på fødslen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesket er ukendt. Elstabya bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om febuxostat udskilles i human mælk. Dyrestudier har påvist udskillelse af det aktive stof i mælken og en hæmmet udvikling hos diende afkom. En risiko for et barn, der ammes, kan ikke udelukkes. Elstabya bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I reproduktionsstudier hos dyr med doser på op til 48 mg/kg/dag sås ingen dosisafhængig påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om febuxostat påvirker human fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er rapporteret døsighed, svimmelhed, paræstesi og uskarpt syn i forbindelse med anvendelse af febuxostat. Patienterne bør udvise forsigtighed, inden de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er rimeligt sikre på, at Elstabya ikke nedsætter deres evne hertil.

**4.8 Bivirkninger**

*Oversigt over sikkerhedsprofilen*

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg), sikkerhedsstudier efter godkendelse (FAST-studiet: 3.001 raske frivillige behandlet med doser fra 80 mg til 120 mg) og efter markedsføring er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarre, kvalme, hovedpine, svimmelhed, dyspnø, udslæt, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, ødem og træthed. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer, samt sjældne tilfælde af dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC).

*Oversigt over bivirkninger i tabelform*

Almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) og sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) bivirkninger, der optrådte hos patienter, der blev behandlet med febuxostat er angivet nedenfor.

Hyppigheden er baseret på studier og efter markedsføringen hos patienter med arthritis urica.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3-forlængelsesstudier**, **sikkerhedsstudier efter godkendelse** **og efter markedsføringen hos patienter med arthritis urica**

|  |  |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem | SjældenPancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose\*, anæmi# |
| Immunsystemet | SjældenAnafylaktisk reaktion\*, lægemiddeloverfølsomhed\* |
| Det endokrine system | Ikke almindeligStigning i thyroideastimulerende hormon, hypothyreoidisme# |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig\*\*\*Udbrud af artritis uricaIkke almindeligDiabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigningSjældenVægttab, øget appetit, anoreksi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindeligNedsat libido, insomniSjældenNervøsitet, nedtrykthed#, søvnforstyrrelse# |
| Nervesystemet | AlmindeligHovedpine, svimmelhedIkke almindeligParæstesi, hemiparese, døsighed, letargi#, smagsforandringer, hypæstesi, hyposmiSjældne Ageusi#, brændende fornemmelse# |
| Øjne | Ikke almindelige Uskarpt syn Sjældne Nethindearterieokklusion# |
| Øre og labyrint | Ikke almindelige TinnitusSjældne Vertigo# |
| Hjerte | Ikke almindeligAtrieflimren, palpitationer, unormalt EKG, arytmi#Venstresidig grenblok (se afsnittet om tumorlysesyndrom), sinustakykardi (se afsnittet om tumorlysesyndrom)SjældenDødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)\* |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindeligHypertension, flushing, hedeture, blødning (se afsnittet om tumorlysesyndrom)Sjældne Kredsløbskollaps# |
| Luftveje | AlmindeligeDyspnø, Ikke almindelige Bronkitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion#, hoste, rhinorrhoea# Sjældne Lungebetændelse# |
| Mave-tarm-kanalen | AlmindeligDiarre\*\*, kvalmeIkke almindeligAbdominalsmerter, øvre abdominalsmerter#, abdominal distension, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener, mundsår, hævelse af læber#, pankreatitisSjældenGastrointestinal perforation #, stomatitis#  |
| Lever og galdeveje | AlmindeligLeverfunktionsforstyrrelser\*\*Ikke almindeligCholelithiasisSjældenHepatitis, ikterus\*, leverskader\*, cholecystitis# |
| Hud og subkutane væv | AlmindeligUdslæt (herunder forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor), pruritusIkke almindeligDermatitis, urticaria, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, hyperhidrose, alopeci, eksem#, erytem, nattesved#, psoriasis#, kløende udslæt#SjældenToksisk epidermal nekrolyse\*, Stevens-Johnsons syndrom\*, angioødem\*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer\*, generaliseret udslæt (alvorligt)\*, eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt,  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelige Atralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter#Ikke almindeligArtritis, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelspasmer, stramme muskler, bursitis, hævede led#, rygsmerter#, muskuloskeletal stivhed#, stive ledSjældenRabdomyolyse\*, rotator cuff-syndrom#, polymyalgia rheumatica# |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindeligNyresvigt, nefrolitiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri, imperiøs vandladning, urinvejsinfektion#SjældenTubulointerstitiel nefritis\* |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindeligErektil dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | AlmindeligØdem, træthedIkke almindeligSmerter i brystkassen, ubehag i brystkassen, smerte#, utilpashed#SjældenTørst, varmefornemmelse# |
| Undersøgelser | Ikke almindeligForhøjet amylase i blodet, nedsat trombocyttal, nedsat leukocyttal, nedsat lymfocyttal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodkarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesteroltal, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet, forhøjet INR#SjældenForhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet\* |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Ikke almindelige Kontusion# |

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen

\*\* Under behandlingen i de kombinerede fase 3-studier sås diarre og anormale leverfunktionstesthyppigere hos patienter, der samtidig blev behandlet med colchicin.

\*\*\* Se pkt. 5.1 vedrørende incidensen af arthritis urica-udbrud i de enkelte randomiserede, kontrollerede fase 3-studier.

# Bivirkninger fra sikkerhedsstudier efter godkendelse

*Beskrivelse af valgte bivirkninger*

Efter markedsføringen er der forekommet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomheds­reaktioner på febuxostat, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaksi/shock. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kendetegnes ved progredierende hududslæt forbundet med blærer eller slimhindelæsioner samt øjenirritation. Overfølsomhedsreaktioner på febuxostat kan være forbundet med følgende symptomer: Hudreaktioner kendetegnet ved infiltreret makulopapuløs eruption, generaliseret eller eksfoliativt udslæt, men også ved hudlæsioner, ansigtsødem, feber, hæmatologiske anomalier såsom trombocytopeni og eosinofili og påvirkning af et enkelt eller flere organer (lever og nyrer, inklusive tubulointerstitiel nefritis) (se pkt. 4.4).

Udbrud af arthritis urica sås hyppigt umiddelbart efter behandlingsstart og i de første måneder.

Derefter aftog hyppigheden af arthritis urica-udbrud med tiden. Det anbefales at give profylaktisk behandling mod udbrud af arthritis urica (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tumorlysesyndrom

*Oversigt over sikkerhedsprofilen*

I det randomiserede, dobbeltblindede, pivotale fase 3-studie FLORENCE (FLO-01), hvor febuxostat sammenlignes med allopurinol (346 patienter, der fik kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og med medium til høj risiko for TLS) fik kun 22 (6,4 %) patienter generelt bivirkninger, nemlig 11 (6,4 %) patienter i hver behandlingsgruppe. Størstedelen af bivirkningerne var enten lette eller moderate.

Generelt set fremhævede FLORENCE-forsøget ikke nogen særlige sikkerhedshensyn ud over den tidligere oplevelse med febuxostat ved arthritis urica undtage de følgende tre bivirkninger (angivet ovenfor i tabel 1).

Hjerte:

Ikke almindelig: Venstresidig grenblok, sinustakykardi

Vaskulære sygdomme:

Ikke almindelig: blødning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering bør patienten modtage symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod arthritis urica, midler der hæmmer urinsyreproduktionen, ATC-kode: M04AA03

Virkningsmekanisme

Urinsyre er slutproduktet af purinmetabolismen hos mennesker, og den genereres i følgende trin:

Hypoxanthin → xanthin → urinsyre. Begge trin i ovenstående transformationer katalyseres af xanthinoxidase (XO). Febuxostat er et 2-arylthiazolderivat, der opnår terapeutiske effekt i form af nedsættelse af serumurinsyren ved selektivt at hæmme XO. Febuxostat er en potent, ikke-purin selektiv hæmmer af XO (NP-SIXO) med en Ki-værdi for *in vitro*-inhibering, der er mindre end én nanomolær. Febuxostat har vist sig at inhibere både de oxiderede og reducerede former for XO kraftigt. Ved terapeutiske koncentrationer hæmmer febuxostat ikke andre enzymer, der medvirker i purin- eller pyrimidin-metabolismen, dvs. guanin-deaminase, hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase, orotat-phosphoribosyltransferase, orotidinmonophosphat-decarboxylase eller purinnukleosid-phosphorylase.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Arthritis urica:*

Virkningen af febuxostat blev påvist i tre pivotale fase 3-studier (de to pivotale studier APEX og FACT og det supplerende CONFIRMS-studie beskrevet nedenfor), der blev gennemført med 4.101 patienter med hyperurikæmi og arthritis urica. I alle pivotale fase 3-studier påviste febuxostat superior evne til at sænke og vedligeholde serumurinsyre­niveauer sammenlignet med allopurinol. De primære virkningsendepunkt i APEX- og FACT-studierne var andelen af patienter, hvis sidste 3 månedlige serumurinsyreniveauer var < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). I det supplerende fase 3-studie CONFIRMS, hvis resultater blev offentliggjort efter den første udstedelse af markedsføringstilladelse for ADENURIC, var det primære effektmål andelen af patienter med serumurat < 6,0 mg/dl ved det sidste besøg. Der blev ikke rekrutteret organtransplanterede patienter til disse studier (se pkt. 4.2).

*APEX-studiet:* APEX-studiet (Allopurinol og Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-multicenterstudie på 28 uger. Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=267), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=269), febuxostat 240 mg en gang dagligt (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [n=258] hos patienter med baseline serumkreatinin ≤ ,5 mg/dl eller 100 mg en gang dagligt [n=10] hos patienter med baseline serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (2 gange den anbefalede højeste dosis) til evaluering af sikkerheden.

APEX-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg en gang dagligt og febuxostat 120 mg en gang dagligt *versus* behandlingsarmen med den konventionelle brug af allopurinoldoser på 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) til at reducere serumurinsyren til under 6 mg/dl (357 μmol/l) (se tabel 2 og figur 1).

*FACT-studiet:* FACT-studiet (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var et randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-multicenterstudie på 52 uger. Der blev randomiseret 760 patienter: febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=256), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=251) eller allopurinol 300 mg en gang dagligt (n=253).

FACT-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg en gang dagligt og febuxostat 120 mg en gang dagligt *versus* behandlingsarmen med den konventionelle brug af allopurinoldoser på 300 mg til at reducere og vedligeholde serumurinsyren under 6 mg/dl (357 μmol/l).

Tabel 2 giver en oversigt over resultaterne for de primære endepunkter:

**Tabel 2**

**Andel patienter med serumurinsyreniveauer < 6,0 mg/dl (357 μmol/l)**

**Sidste tre månedlige besøg**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studie | Febuxostat80 mg en gang dagligt | Febuxostat120 mg en gang dagligt | Allopurinol300 /100 mg en gang dagligt1 |
| APEX(28 uger) | 48 %\*(n=262) | 65 % \*, #(n=269) | 22 %(n=268) |
| FACT(52 uger) | 53 %\*(n=255) | 62 %\*(n=250) | 21 %(n=251) |
| KombineretResultater | 51 %\*(n=517) | 63 % \*, #(n=519) | 22 %(n=519) |
| 1 resultaterne fra patienter, der enten fik 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin > 1,5 og ≤ 2,0 mg/dl) eller 300 mg en gang dagligt (n=509) blev poolet til analyserne.\* p < 0,001 versus allopurinol, # p < 0,001 versus 80 mg |

Febuxostats evne til at sænke serumurinsyreniveauerne var hurtig og vedvarende. Reduktionen i serumsyreniveauerne til < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) blev observeret ved uge 2-besøget og blev vedligeholdt gennem hele behandlingen. De gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre med tiden for hver behandlingsgruppe fra de to pivotale fase 3-studier er vist i figur 1.

**Figur 1: Gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre fra de kombinerede pivotale fase 3-studier**



Bemærk: 509 patienter fik allopurinol 300 mg en gang dagligt; 10 patienter med serumkreatinin > 1,5 mg/dl og < 2,0 mg/dl fik 100 mg en gang dagligt. (10 patienter ud af 268 i APEX-studiet).

 Der blev anvendt 240 mg febuxostat til at evaluere sikkerheden af febuxostat ved to gange den højeste, anbefalede dosis.

*CONFIRMS-studiet:* CONFIRMS-studiet var et randomiseret, kontrolleret 26-ugers fase 3-studie til evaluering af sikkerhed og virkning af febuxostat 40 mg og 80 mg ved sammenligning med allopurinol 300 mg eller 200 mg hos patienter med arthritis urica og hyperurikæmi. 2.269 (totusindtohundredeogniogtres) patienter blev randomiseret: febuxostat 40 mg en gang dagligt (n=757), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=756) eller allopurinol 300/ 200 mg en gang dagligt (n=756). Mindst 65 % af patienterne havde let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylakse mod arthritis urica-udbrud var obligatorisk i løbet af den 26 ugers forsøgsperiode.

Andelen af patienter med serumuratniveauer på < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) ved det sidste besøg var henholdsvis 45 % for 40 mg febuxostat, 67 % for febuxostat 80 mg og 42 % for allopurinol 300/200 mg.

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion*

APEX-studiet evaluerede virkningen hos 40 patienter med nedsat nyrefunktion (dvs. baseline serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl). For forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion, som var randomiseret til allopurinol, blev der lagt loft over dosen ved 100 mg en gang dagligt. Med febuxostat blev det primære effektmål opnået hos 44 % /80 mg en gang dagligt), 45 % (120 mg en gang dagligt) og 60 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med hos 0 % af patienterne i de grupper, der fik henholdsvis 100 mg allopurinol en gang dagligt og placebo.

Der var ingen klinisk signifikante forskelle i det procentmæssige fald i koncentrationen af serumurinsyre hos raske forsøgspersoner uanset deres nyrefunktion (58 % i gruppen med normal nyrefunktion og 55 % i gruppen med svært nedsat nyrefunktion).

En analyse af patienterne med arthritis urica og nedsat nyrefunktion i CONFIRMS-studiet blev defineret prospektivt, og den viste, at febuxostat var signifikant mere effektivt til sænkning af serumurat til < 6 mg/dl sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter, der havde arthritis urica med mil til moderat nedsat nyrefunktion (65 % af de undersøgte patienter).

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter serumurinsyre ≥ 10 mg/dl*

Ca. 40 % af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved baseline på ≥ 10 mg/dl. I denne undergruppe med febuxostat blev det primære effektmål opnået (serumurinsyre < 6,0 mg/dl ved de sidste 3 besøg) hos 41 % (80 mg en gang dagligt), 48 % (120 mg en gang dagligt) og 66 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med hos 9 % af patienterne i behandlingsgruppen, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt og 0 % af patienterne i placebo-gruppen.

I CONFIRMS-studiet var andelen af patienter med serumuratniveau ved baseline på ≥ 10 mg/dl, der opnåede det primære effektmål (serumurat < 6,0 mg/dl ved det sidste besøg), 27 % (66/249) ved behandling med febuxostat 40 mg en gang dagligt, 49 % (125/254) med febuxostat 80 mg en gang dagligt og 31 % (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang dagligt.

*Kliniske resultater: andelen af patienter, der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica*

APEX-studiet: I løbet af de 8 ugers profylaktisk behandling måtte en større andel af deltagerne I behandlingsgrupperne, der fik febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) eller placebo (20 %). Udbruddene tog til efter den profylaktiske periode, hvorefter de aftog gradvist med tiden. Mellem 46 % og 55 % af deltagerne blev behandlet for udbrud af arthritis urica mellem uge 8 og uge 28. I de sidste 4 uger af studiet (uge 24-28) blev arthritis urica-udbrud observeret hos henholdsvis 15 % (febuxostat 80, 120 mg), 14 % (allopurinol 300 mg) og 20 % (placebo) af deltagerne.

FACT-studiet: I løbet af de 8 uger med profylaktisk behandling måtte en større andel af deltagerne I behandlingsgruppen, der fik febuxostat 120 mg (36 %), behandles for et udbrud af arthritis urica, sammenlignet med grupperne, der fik febuxostat 80 mg (22 %) eller allopurinol 300 mg (21 %). Udbruddene tog til efter den 8 ugers profylaktiske periode, hvorefter de aftog gradvist med tiden (henholdsvis 64 % og 70 % af deltagerne blev behandlet for udbrud af arthritis urica i perioden uge 8-52). I de sidste 4 uger af studiet (uge 49-52) blev arthritis urica-udbrud observeret hos henholdsvis 6-8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) og 11 % (allopurinol 300 mg) af forsøgspersonerne.

Andelen af forsøgspersoner, der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica (APEX-studiet og FACT-studiet), var numerisk lavere i de grupper, der opnåede et gennemsnitligt serumuratniveau efter baseline på < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl eller < 4,0 mg/dl sammenlignet med den gruppe, der opnåede et gennemsnitligt serumuratniveau efter baseline på ≥ 6,0 mg/dl i løbet af de sidste 32 uger af behandlingsperioden (intervaller fra uge 20-24 til uge 49-52).

I CONFIRMS-studiet var procentdelen af patienter, der behøvede behandling for udbrud af arthritis urica (fra dag 1 til måned 6), henholdsvis 31 % og 25 % i grupperne, der fik febuxostat 80 mg og allopurinol. Der sås ingen forskel i andelen af patienter, der behøvede behandling for udbrud af arthritis urica mellem grupperne, der fik hhv. febuxostat 80 mg og 40 mg.

*Langvarige åbne forlængelsesstudier*

EXCEL-studiet (C02-021): Excel-studiet var et treårigt åbent, randomiseret allopurinol-kontrolleret, forlænget fase 3-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden af patienter, der havde gennemført de pivotale fase 3-studier (APEX eller FACT). Der indgik i alt .086 patienter i studiet: Febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=649), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=292) og allopurinol 300/100 mg en gang dagligt (n=145). Hos ca. 69 % af patienterne var det ikke nødvendigt at ændre behandlingen for at opnå en endelig og stabil behandling. Patienter, der fik målt 3 konsekutive serumurinsyreniveauer > 6,0 mg/dl udgik af studiet.

Serumuratniveauerne blev opretholdt over tid (dvs. 91 % og 93 % af de patienter, der fik initial behandling med henholdsvis febuxostat 80 mg og 120 mg, havde serumurat < 6 mg/dl ved måned 36).

Treårs data viste et fald i forekomsten af udbrud af arthritis urica, hvor mindre end 4 % af patienterne krævede behandling for et udbrud (dvs. mere end 96 % af patienterne behøvede ikke behandling for et udbrud) ved måned 16-24 og ved måned 30-36.

Hos 46 % og 38 % af patienterne i endelig stabil behandling med henholdsvis febuxostat 80 og 120 mg en gang dagligt, forsvandt den primære palpable tophus fuldstændigt fra baseline og til sidste besøg.

FOCUS-studiet (TMX-01-005) var et 5-årigt åbent, forlænget fase 2-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført studie TMX-00-004 med 4 ugers febuxostatbehandling i et dobbeltblindet design. 116 patienter indgik I studiet og fik initial febuxostat 80 mg en gang dagligt. 62 % af patienterne behøvede ikke dosisjustering for at opretholde et serumurinsyreniveau < 6 mg/dl, mens 38 % af patienterne havde behov for dosisjustering for at opnå en endelig stabil dosis.

Andelen af patienter med serumuratniveauer på 6,0 mg/dl (357 μmol/l) ved det sidste besøg var over 80 % (81-100 %) for begge febuxostatdoser.

I kliniske fase 3-studier blev der observeret lettere abnormiteter i resultaterne af leverfunktions-undersøgelser hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Disse hyppigheder lignede de hyppigheder, der blev rapporteret i forbindelse med allopurinol (4,2 %) (se pkt. 4.4). I langvarige, åbne, forlængelsesstudier blev der observeret forhøjede TSH-værdier (>5,5 μIE/ml) hos patienter i langtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) og hos patienter i behandling med allopurinol (5,8 %) (se pkt. 4.4).

Længerevarende studier efter markedsføringen

CARES-studiet var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritetsforsøg, der sammenlignede de kardiovaskulære resultater for febuxostat med resultaterne for allopurinol hos patienter med arthritis urica og med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen, herunder myokardieinfarkt, indlæggelse for ustabil angina, koronar eller cerebral revaskularisering, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attack, der krævede indlæggelse, perifer vaskulær sygdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sygdom. For at opnå en serumurinsyre mindre end 6 mg/dl blev febuxostat titreret fra en dosis på 40 mg op til 80 mg (uanset nyrefunktionen), og allopurinol blev titreret i trin af 100 mg fra 300 mg til 600 mg for patienter med normal nyrefunktion og svagt nedsat nyrefunktion og fra 200 til 400 mg for patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Det primære endepunkt for CARES var tidspunktet for, hvornår MACE først indtrådte, en samling af flere ikke-letale tilfælde af myokardieinfarkt, kardiovaskulært dødsfald og ustabil angina med akut koronar revaskularisering. Endepunkterne (de primære og sekundære) blev analyseret i henhold til en intention-to-treat (ITT) analyse, der omfattede alle forsøgspersoner, der var randomiserede, og som modtog mindst en dosis af lægemidlet i det dobbeltblindede studie.

I alt 56,6 % af patienterne ophørte med forsøgsbehandlingen før tid, og 45 % af patienterne gennemførte ikke alle møder under forsøget.

I alt 6.190 patienter blev fulgt i 32 måneder (middeltiden), og middelvarigheden af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostat-gruppen (n=3098) og 719 dage i allopurinol-gruppen (n=3092). Det primære endepunkt for MACE forekom ved tilsvarende omfang for de grupper, der blev behandlet med hhv. febuxostat og allopurinol (10,8 % vs 10,4 % af patienterne; hazard ratio (HR) 1,03; tosidet gentaget konfidensinterval (CI) 0,89-1,21).

I analysen af de enkelte bestanddele af MACE var omfanget af dødsfald som følge af myokardieinfarkt højere for febuxostat end for allopurinol (4,3 % vs 3,2 % af patienterne; HR 1,34; 14 95 % CI 1,03-1,73). Omfanget af øvrige hændelser, der relaterede sig til MACE, svarede til hinanden for begge grupper (febuxostat og allopurinol), dvs. ikke-letal myokardieinfarkt (3,6 % vs 3,8 % af patienterne; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-letalt slagtilfælde (2,3 % vs. 2,3 % af patienterne; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akut revaskularisering pga. ustabil angina (1,6 % vs. 1,8 % af patienterne; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Omfanget af dødsfald af alle årsager var også højere for febuxostat end for allopurinol (7,8 % vs. 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes det højere antal dødsfald pga. kardiovaskulære lidelser i den gruppe (se pkt. 4.4).

Omfanget af bekræftede hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, indlæggelser pga. arytmi uden sammenhæng med iskæmi, venøse tromboemboliske hændelser samt indlæggelse for transiente iskæmiske attacks var sammenlignelige for febuxostat og allopurinol.

FAST-studiet var et prospektivt, randomiseret, åbent, blindet endepunkt studie, der sammenligner den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved febuxostat med allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikæmi (i tilfælde, hvor der allerede var urataflejringer) og kardiovaskulære risikofaktorer (dvs. patienter i alderen 60 år og derover med mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor). De patienter, der opfyldte kriterierne, fik inden randomisering behandling med allopurinol, og dosisjusteringer blev foretaget efter behov baseret på en klinisk vurdering, EULAR-anbefalingerne og den godkendte dosering. I slutningen af allopurinols indkøringsfase blev patienter, som havde et serumuratniveau på < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller fik den højest tolererede dosis eller højest godkendte dosis allopurinol, randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten febuxostat eller allopurinol. Det primære endepunkt i FAST-studiet var tidspunktet for første forekomst af en hændelse i det sammensatte endepunkt fra Anti-Platelet Trialists’ Collaboration (APTC), som inkluderede: i) hospitalsindlæggelse pga. non-letal myokardieinfarkt/bio­markørpositiv akut koronart syndrom (AKS), ii) ikke-letal apopleksi, iii) dødsfald som følge af en kardkovaskulær hændelse. Den primære analyse blev baseret på en ’on-treatment’-tilgang (OT-tilgang).

Der blev i alt randomiseret 6.128 patienter, hvor 3.063 fik febuxostat og 3.065 fik allopurinol. I den første OT-analyse var febuxostat non-inferiør sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af det primære endepunkt, som skete hos 172 patienter (1,72/100 patientår), som fik febuxostat, sammenlignet med 241 patienter (2,05/100 patientår), som fik allopurinol, med en justeret hazard ratio (HR) på 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03), p < 0,001. OT-analysen for det primære endepunkt i undergruppen af patienter med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS i anamnesen viste ingen væsentlig forskel mellem behandlingsgrupperne: Der var 65 (9,5 %) patienter med hændelser i febuxostat-gruppen og 83 (11,8 %) med hændelser i allopurinol-gruppen; justeret hazard ratio (HR) 1,02 (95 % 0,74; 1,42); p=0,202).

Behandling med febuxostat blev ikke forbundet med en stigning i kardkovaskulære dødsfald eller dødsfald af alle årsager, hverken generelt eller i undergruppen af patienter med en baseline-anamnese med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS. Generelt var der færre dødsfald i febuxostat-gruppen (62 kardiovaskulære dødsfald og 108 dødsfald af alle årsager) sammenlignet med allopurinol-gruppen (82 kardiovaskulære dødsfald og 174 dødsfald af alle årsager). Der var en større reduktion i serumurinsyreniveauer ved behandlingen med febuxostat sammenlignet med behandlingen med allopurinol.

*Tumorlysesyndrom*

Virkningen og sikkerheden af febuxostat i forebyggelsen og behandlingen af tumorlysesyndrom blev evalueret i FLORENCE-studiet (FLO-01). Febuxostat viste en superior og hurtigere uratnedsættende aktivitet sammenlignet med allopurinol.

FLORENCE var et randomiseret (1:1), dobbeltblindet, pivotalt fase III-forsøg, der sammenlignede febuxostat 120 mg en gang dagligt med allopurinol 200 til 600 mg dagligt (den gennemsnitlige daglige allopurinoldosis [± standardafvigelse]: 349, ± 112,90 mg) hvad angår kontrol af serumurinsyreniveauer. Egnede patienter skulle være kandidater for allopurinolbehandling eller ikke have adgang til rasburicase. Primære endepunkter var serumurinsyreniveauer under kurven (AUC sUA1-8) og ændring i serumkreatininniveauer (sC), begge fra baseline til dag 8.

Der blev i alt inkluderet 346 patienter med hæmatologiske maligniteter, der fik kemoterapi og som havde en middel/høj risiko for tumorlysesyndrom. Den gennemsnitlige AUC sUA1-8 (mgxh/dl) var signifikant lavere med febuxostat (514,0 ± 225,71 versus 708,0 ± 234,42; mindste kvadrater middelændring: -196,794 [95 % konfidensinterval: -238,600; -154,988]; p < 0,0001). Endvidere var middel serumurinsyreniveauerne signifikant lavere med febuxostat, efter de første 24 timers behandling og på et hvilket som helst efterfølgende tidspunkt. Ingen signifikant forskel i middel serumkreatininændring (%) opstod mellem henholdsvis febuxostat og allopurinol (-0,83 ± 26,98 versus -4,92 ± 16,70; mindste kvadrater middelændring: 4,0970 [95 % konfidensinterval: -0,6467; 8,8406]; p= 0,0903). Med hensyn til de sekundære endepunkter blev der ikke detekteret nogen signifikant forskel i forekomsten af laboratorie-TLS (henholdsvis 8,1 % og 9,2 % i febuxostat- og allopurinolbehandlings-gruppen; relativ risiko: 0,875 [95 % konfidensinterval: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) ej heller for klinisk TLS (1,7 % og 1,2 % i henholdsvis febuxostat- og allopurinolbehandlingsgruppen; relativ risiko: 0,994 [95 % konfidensinterval: 0,9691; 1,0199]; p= 1,0000). Forekomsten af generelle tegn og symptomer samt bivirkninger under behandlingen var 67,6 % versus 64,7 % og henholdsvis 6,4 % versus 6,4 % med febuxostat og allopurinol. I FLORENCE-studiet påviste febuxostat en superior kontrol af serumurinsyreniveauer sammenlignet med allopurinol hos patienter, der var planlagt at skulle modtage det sidstnævnte lægemiddel. Ingen data, der sammenligner febuxostat med rasburicase er i øjeblikket tilgængelige. Virkningen og sikkerheden af febuxostat er ikke blevet klarlagt hos patienter med akut, alvorlig TLS, f.eks. hos patienter, hvis andre behandlinger af uratnedsættelse mislykkedes.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Hos raske forsøgspersoner øgedes febuxostats maksimumplasmakoncentrationer (Cmax) og arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) for febuxostat dosisproportionalt efter enkelte og gentagne doser på 10 mg til 120 mg. For doser mellem 120 mg og 300 mg blev der observeret en større end dosisproportional stigning i febuxostats AUC. Der sker ingen væsentlig akkumulation, når der administreres doser på 10 mg til 240 mg hver 24. time. Febuxostat har en tilsyneladende gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid (t1/2) på ca. 5 til 8 timer.

 Der blev gennemført populationsfarmakokinetiske/-farmakodynamiske analyser hos 211 patienter med hyperurikæmi og arthritis urica, som blev behandlet med febuxostat 40-240 mg en gang dagligt. Generelt er de estimerede farmakokinetiske parametre for febuxostat i disse analyser i overensstemmelse med parametrene fra raske forsøgspersoner. Dette indikerer, at raske forsøgspersoner er repræsentative for den farmakokinetiske/farmako­dynamiske vurdering hos patientpopulationen med arthritis urica.

Absorption

Febuxostat absorberes hurtigt (tmax of 1,0-1,5 t) og godt (mindst 84 %). Efter enkelte eller gentagne orale doser på 80 og 120 mg en gang dagligt er Cmax henholdsvis ca. 2,8-3,2 μg/ml og 5,0-5,3 μg/ml. Den absolutte biotilgængelighed af febuxostat som tabletformulering er ikke undersøgt.

Efter gentagne orale doser på 80 mg én gang dagligt eller en enkelt dosis på 120 mg sammen med et meget fedtholdigt måltid var der et fald på henholdsvis 49 % og 38 % i Cmax og et fald på henholdsvis 18 % og 16 % i AUC. Imidlertid blev der ikke observeret klinisk signifikante ændringer i det procentuelle fald i serumurinsyre, hvor dette blev undersøgt (80 mg gentagne doser). Elstabya kan derfor tages uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Fordeling

Febuxostats tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady-state (Vss/F) ligger i området fra 29 til 75 l efter orale doser på 10-300 mg. Febuxostats plasmaproteinbinding er cirka 99,2 % (primært til albumin) og er konstant over det koncentrationsområde, der opnås med doser på 80 mg og 120 mg. De aktive metabolitters plasmaproteinbinding ligger i området fra ca. 82 % til 91 %.

Biotransformation

Febuxostat metaboliseres i stort omfang ved konjugering via uridindiphosphat­glukuronosyltransferase (UDPGT)-enzymsystemet og oxidation via cytokrom P450 (CYP)-systemet. Der er identificeret fire farmakologisk aktive hydroxylmetabolitter, hvoraf tre optræder i human plasma. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste, at disse oxidative metabolitter primært blev dannet af CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9 og febuxostatglukuronid blev hovedsagelig dannet af UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Elimination

Febuxostat elimineres både via lever og nyrer. Efter en oral dosis på 80 mg 14C-mærket febuxostat blev ca. 49 % af dosis genfundet i urinen som uændret febuxostat (3 %), det aktive stofs acylglukuronid (30 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (3 %) og andre ukendte metabolitter (3 %). Foruden renal udskillelse blev ca. 45 % af dosis genfundet i fæces som uændret febuxostat (12 %), det aktive stofs acyl-glukuronid (1 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (25 %) og andre ukendte metabolitter (7 %).

Nedsat nyrefunktion

Efter gentagne doser på 80 mg febuxostat hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ændredes febuxostats Cmax ikke sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Febuxostats gennemsnitlige totale AUC steg ca. 1,8 gange fra 7,5 μg∙time/ml hos gruppen med normal nyrefunktion til 13,2 μg∙time/ml hos gruppen med svært nedsat nyrefunktion. De aktive metabolitters Cmax og AUC steg op til henholdsvis 2 og 4 gange. Dosisjustering er imidlertid ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Efter gentagne doser på 80 mg febuxostat hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion, ændredes Cmax og AUC for febuxostat og dets metabolitter ikke signifikant sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der er ikke udført studier hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Alder

Der blev ikke observeret væsentlige ændringer i febuxostats eller dets metabolitters AUC efter gentagne orale doser af febuxostat hos ældre sammenlignet med hos yngre, raske forsøgspersoner.

Køn

Efter gentagne orale doser febuxostat var Cmax og AUC henholdsvis 24 % og 12 % højere hos kvinder end hos mænd. Dog var Cmax og AUC det samme for begge køn, når der blev korrigeret for vægt. Der er ikke behov for dosisjustering baseret på køn.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Virkningerne i prækliniske studier blev generelt observeret ved eksponeringer, der oversteg den maksimale humane eksponering.

Farmakokinetik modellering og simuleringsanalyser med rottedata har vist, at den kliniske dosis af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet*

Hos hanrotter blev der kun fundet en statistisk signifikant stigning i urinblæretumorer (transitiocellulært papillom og kacinom) i forbindelse med xanthinsten i højdosisgruppen ved ca. 11 gange den humane eksponering. Der var ingen signifikant stigning i andre tumortyper hos hverken han- eller hunmus eller rotter. Disse fund betragtes som en konsekvens af artsspecifik purin metabolisme og urinsammensætning, og de anses ikke for at være relevante for den kliniske anvendelse.

En række standardstudier vedrørende genotoksicitet viste ingen biologisk relevante genotoksiske virkninger af febuxostat.

Febuxostat ved orale doser på op til 48 mg/kg/dag havde ingen virkning på fertilitet og reproduktion hos han- og hunrotter.

Der er ikke påvist nedsat fertilitet, teratogene virkninger eller fosterskader på grund af febuxostat. Der var maternal toksicitet ved høje doser ledsaget af reduktion af overlevende afkom samt hæmmet udvikling hos rotteunger ved ca. 4,3 gange den humane eksponering. Teratologiske studier udført med drægtige rotter ved cirka 4,3 gange og drægtige kaniner ved ca. 13 gange den humane eksponering viste ingen teratogene virkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallisk

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumoxid

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

*Tabletovertræk*

Overtræksmiddel (gul), der indeholder:

Polyvinylalcohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En papæske med det behørige antal gennemsigtige PVC/PE/PVDC/aluminium blisterkort (Aclar) med en indlægsseddel.

Pakningsstørrelser: 28 og 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

153 51 Pallini, Attiki

Grækenland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

44 Kifissias Avenue

15125 Marousi, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59777

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. marts 2023