

 19. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Febuxostat "Accord", filmovertrukne tabletter 120 mg**

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

30824

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat "Accord"

**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 lactosemonohydrat.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lysegule til gule, filmovertrukne, kapselformede tabletter, præget med "120" på den ene side, 19,2 ± 0,2 mm i længden, 8,2 ± 0,2 mm i bredden, 6,1 ± 0,2 mm i tykkelse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Febuxostat "Accord" 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.

Febuxostat "Accord" er indiceret til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Arthritis urica

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat "Accord" er 80 mg en gang daglig uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er > 6 mg/dl (357 μmol/l) efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Febuxostat "Accord" 120 mg en gang daglig.

Febuxostat "Accord" virker tilstrækkelig hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter to 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 seks måneder (se pkt. 4.4).

Tumorlyse-syndrom: Den anbefalede orale dosis Febuxostat ”Accord” er 120 mg en gang daglig uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Febuxostat ”Accord” bør påbegyndes to dage før start af cytotoksisk behandling og fortsættes i mindst syv dage. Behandlingen kan dog forlænges til op til ni dage afhængigt af varigheden af kemoterapi og lægens vurdering

*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.

Tumorlyse-syndrom: I det pivotale fase 3-studie (FLORENCE) blev kun patienter med alvorligt leversvigt ekskluderet fra deltagelse i forsøget. Det var ikke nødvendigt at justere dosis for de deltagende patienter ud fra deres leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

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

**Administration**

Oral anvendelse.

Febuxostat "Accord" kan tages uden mad eller i forbindelse med mad.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Se også punkt 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 tumorlyse-syndrom*

Hjertefunktionen hos patienter, der får kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlyse-syndrom og behandles med febuxostat, bør monitoreres i nødvendigt klinisk omfang

Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

Der foreligger rapporter efter markedsføringen om sjældne, alvorlige allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, der inkluderer livstruende tilfælde af Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutte anafylaktiske reaktioner/shock. I de fleste tilfælde indtraf disse reaktioner i løbet af den første måned af behandlingen med febuxostat. Nogle af disse patienter, men ikke alle, rapporterede nedsat nyrefunktion og/eller tidligere overfølsomhed over for allopurinol. Nogle af tilfældene med svære overfølsomhedsreaktioner inklusive lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) 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 allergi/overfølsomhedsreaktioner inklusive Stevens-Johnson's syndrom, da prognosen er bedre ved hurtig seponering. Hvis en patient udvikler allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson's syndrom og akut anafylaktisk reaktion/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 på grund af 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 seks måneder i starten af behandlingen med febuxostat (se pkt. 4.2).

Hvis der sker udbrud af arthritis urica under behandlingen med febuxostat, bør behandlingen ikke afbrydes. 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. ved malign sygdom og dens behandling, ved 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 af febuxostat 120 mg ved tumorlyse-syndrom. Da der ikke er erfaring med febuxostat, frarådes brugen 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 forgiftning.

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).

Theophyllin

Samtidig administration af febuxostat 80 mg og theophyllin 400 mg enkeltdosis hos raske forsøgspersoner 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 theophyllinplasmaniveauer.

Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

Leversygdomme

I de kombinerede kliniske fase 3-studier blev der observeret let unormal leverfunktionstest hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Det anbefales at foretage leverfunktionsundersøgelser, inden behandlingen med febuxostat påbegyndes, 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

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

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

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

Mercaptopurin/azathioprin

På grund 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 cytostatisk kemoterapi.
I det pivotale studie af tumorlyse-syndrom blev der administreret 120 mg daglig til patienter i flere forskellige kemoterapiregimer, herunder monoklonale antistoffer. Interaktion mellem lægemiddel-lægemiddel og lægemiddel-sygdom blev ikke undersøgt i dette studie. Det kan derfor ikke udelukkes, at der kan være interaktion ved samtidig administration af et cytotoksisk lægemiddel.

Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

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

Theophyllin

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 en gang daglig 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 samtidig.

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 daglig associeret med en stigning i febuxostat-eksponeringen (Cmax 28 %, AUC 41 % og 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 dosis af 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 of febuxostat (80 mg eller 120 mg en gang daglig) 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-substrater

Febuxostat viste sig at være en svag hæmmer af CYP2D6 *in vitro*.I et studie med raske forsøgspersoner resulterede 120 mg febuxostat en gang daglig i en gennemsnitlig stigning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, hvilket indikerer, at febuxostat har en potentiel, svag hæmmende virkning på CYP2D6-enzymet *in vivo*.

Derfor forventes samtidig administration af febuxostat og 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 (cirka en time) og at medføre en 32 % nedsættelse i Cmax, men der blev ikke observeret nogen signifikant ændring i AUC. Febuxostat kan derfor 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. Febuxostat "Accord" bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om febuxostat udskilles i human mælk. Dyreforsøg 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. Febuxostat "Accord" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I reproduktionsstudier hos dyr med doser på op til 48 mg/kg/dag observeres 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. Patienter bør udvise forsigtighed, inden de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er rimeligt sikre på, at Febuxostat "Accord" ikke nedsætter deres evne hertil.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter med arthritis urica i kliniske studier (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, diarré, 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, som optrådte hos patienter, der blev behandlet med febuxostat, er opstillet nedenfor.

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

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

**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,hyperthyreoidisme# |
| Øjne | Ikke almindeligSløret synSjældenNethindearterieokklusion# |
| 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, hyposmiSjælden Ageusi#, brændende fornemmelse# |
| Øre og labyrint | Ikke almindeligTinnitusSjældenVertigo# |
| Hjerte | Ikke almindeligAtrieflimren, palpitationer, unormalt ekg, venstresidigt grenblok (se afsnittet Tumorlyse-syndrom), sinustakykardi (se afsnittet Tumorlyse-syndrom), arytmi#SjældenDødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)\* |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindeligHypertension, blussen, hedeture, hæmoragi (se afsnittet Tumorlyse-syndrom)SjældenKredsløbskollaps# |
| Luftveje, thorax og mediastinum | AlmindeligDyspnø Ikke almindeligBronkitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion, hoste, rhinorrhoea# SjældenLungebetændelse# |
| Mave-tarm-kanalen | AlmindeligDiarré\*\*, 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-Johnson's 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 | AlmindeligAtralgi, 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 almindeligKontusion# |

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

\*\* Under behandlingen i de kombinerede fase 3-studier observeres behandlingsrelateret, ikke-infektiøs diarré og anormale leverfunktionstest hyppigere 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 udvalgte bivirkninger

Efter markedsføringen er der forekommet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner på febuxostat, herunder Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaksi/shock. Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse skendetegnes ved progredierende hududslæt forbundet med blærer eller slimhindelæsioner og 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 observeres 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).

Tumorlyse-syndrom

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

I det randomiserede, dobbeltblindet, pivotale fase 3-studie FLORENCE (FLO-01), der sammenlignede febuxostat med allopurinol (346 patienter i kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og en middel til høj risiko for tumorlyse-syndrom), fik kun 22 (6,4 %) patienter bivirkninger, nemlig 11 (6,4 %) patienter i hver behandlingsgruppe. Størstedelen af bivirkningerne var af let til moderat sværhedsgrad.

Samlet set gav FLORENCE-studiet ikke anledning til bekymring i forhold til konkrete sikkerhedsspørgsmål ud over de tidligere erfaringer med febuxostat til arthritis urica, med undtagelse af følgende tre bivirkninger (nævnt ovenfor i tabel 1).

Hjerte:

Ikke almindelig: Venstresidigt grenblok, sinustakykardi

Vaskulære sygdomme:

Ikke almindelig: Hæmoragi

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

**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 XO-hæmmer (non-purine selective inhibitor of XO (NP-SIXO)) med en Ki-værdi for *in vitro*-inhibering, der er mindre end en nanomolær. Febuxostat har vist sig at inhibere både de oxiderede og reducerede former af XO kraftigt. Ved terapeutiske koncentrationer hæmmer febuxostat ikke andre enzymer, der medvirker i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanin-deaminase, hypoxanthin- guanin-phosphoribosyltransferase, orotat-phosphoribosyltransferase, orotidinmonophosphatdecarboxylase 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 er 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. Det primære effektmål i APEX- og FACT-studierne var den andel af patienterne, hvis sidste tre månedlige serumurinsyreniveauer var < 6,0 mg/dl (357 μmol/l ). I det supplerende fase 3-studie CONFIRMS, hvis resultater først blev tilgængelige efter udstedelse af markedsføringstilladelse for febuxostat, 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 and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie over 28 uger.

Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang daglig (n=267), febuxostat 120 mg en gang daglig (n=269), febuxostat 240 mg en gang daglig (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang daglig [n=258] hos patienter med baseline-serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl eller 100 mg en gang daglig [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 (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

APEX-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg en gang daglig og febuxostat 120 mg en gang daglig vs. 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 fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie over 52 uger. Der blev randomiseret 760 patienter: febuxostat 80 mg en gang daglig (n=256), febuxostat 120 mg en gang daglig (n=251) eller allopurinol 300 mg en gang daglig (n=253).

FACT-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg og febuxostat 120 mg en gang daglig vs. 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 effektmål:

**Tabel 2**

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

**Sidste tre månedlige besøg**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studie | Febuxostat 80 mg en gang daglig | Febuxostat120 mg en gang daglig | Allopurinol300/100 mg en gang daglig1 |
| APEX(28 uger) | 48 %\*(n=262) | 65 % \*, #(n=269) | 22 %(n=268) |
| FACT(52 uger) | 53 %\*(n=255) | 62 %\*(n=250) | 21 %(n=251) |
| Kombinerede resultater | 51 %\*(n=517) | 63 %\*, #(n=519) | 22 %(n=519) |
| 1 resultaterne fra patienter, der fik enten 100 mg en gang daglig (n = 10: patienter med serumkreatinin > 1,5 og ≤ 2,0 mg/dl) eller 300 mg en gang daglig (n = 509) var poolet til analyserne.\* p < 0,001 vs. allopurinol, # p < 0,001 vs. 80 mg. |

Febuxostat evne til at sænke serumurinsyreniveauerne var hurtig og vedvarende. Reduktionen i serumurinsyreniveauerne til < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) blev observeret ved uge 2-besøget og blev vedligeholdt igennem hele behandlingen. De gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre over tid 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 daglig; 10 patienter med serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl fik 100 mg en gang daglig. (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 til: febuxostat 40 mg en gang daglig (n=757), febuxostat 80 mg en gang daglig (n=756) eller allopurinol 300/200 mg en gang daglig (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 serumuratniveau < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) ved det sidste besøg var henholdsvis 45 % for febuxostat 40 mg, 67 % for febuxostat 80 mg og 42 % for allopurinol 300/200 mg.

*Primært effektmål 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, ”med loft” ved 100 mg en gang daglig. Med febuxostat blev det primære effektmål opnået hos 44 % (80 mg en gang daglig), 45 % (120 mg en gang daglig), og hos 60 % (240 mg en gang daglig) af patienterne sammenlignet med hos 0 % af patienterne i de grupper, der fik henholdsvis 100 mg allopurinol en gang daglig 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 serumuratniveau til < 6 mg/dl hos patienter med arthritis urica og let til moderat nedsat nyrefunktion (65 % af patienterne i studiet) sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg.

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

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

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 daglig, 49 % (125/254) med febuxostat 80 mg en gang daglig og 31 % (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang daglig.

*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 behandlingsgruppen, der fik febuxostat 120 mg (36 %), behandles for udbrud af arthritis urica sammenlignet med grupperne, 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 deltagerne.

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, som 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 hos patienter, som havde gennemført de pivotale fase 3-studier (APEX eller FACT). Der indgik i alt 1.086 patienter i studiet: Febuxostat 80 mg en gang daglig (n=649), febuxostat 120 mg en gang daglig (n=292) og allopurinol 300/100 mg en gang daglig (n=145). Hos ca. 69 % af patienterne var det ikke nødvendigt at ændre behandlingen for at opnå en endelig stabil behandling. Patienter, som 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 eller 120 mg en gang daglig, forsvandt den primære palpable tophus fuldstændigt fra baseline og til det sidste besøg.

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

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

I kliniske fase 3-studier blev der observeret lettere abnormiteter i resultaterne af leverfunktionstest 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; 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 er 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 en 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 kardiovaskulær 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.

*Tumorlyse-syndrom*

Den kliniske virkning og sikkerhed af febuxostat ved forebyggelse og behandling af tumorlyse-syndrom blev evalueret i FLORENCE-studiet (FLO-01). Febuxostat viste en superior og hurtigere evne til at sænke uratniveauet sammenlignet med allopurinol.

FLORENCE var et randomiseret (1:1), dobbeltblindet, pivotalt fase 3-studie, der sammenlignede febuxostat 120 mg en gang daglig med allopurinol 200 til 600 mg daglig (daglig gennemsnitsdosis allopurinol (± standard afvigelse): 349,7 ± 112,90 mg) i forhold til kontrol af serumurinsyreniveau. De patienter, der kunne deltage i studiet, skulle være egnede til behandling med allopurinol og ikke have adgang til rasburicase. De primære endemål var serumurinsyre-AUC (AUC-sUA1-8) og ændring i serumkreatinin-niveau (sC), begge fra baseline til dag 8.

I alt deltog 346 patienter, der var i kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og havde en middel/høj risiko for tumorlyse-syndrom. Gennemsnitlig AUC-sUA1-8 (mg·t/dl) var signifikant lavere med febuxostat (514,0 ± 225,71 versus 708,0 ± 234,42; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode: -196,794 (95 % konfidensinterval: -238,600; -154,988); p < 0,0001). Desuden var middel serumurinsyreniveau signifikant lavere med febuxostat efter de første 24 timers behandling og ethvert tidspunkt derefter. Der forekom ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring i serumkreatinin (%) mellem febuxostat og allopurinol (hhv. -0,83 ± 26,98 versus -4,92 ± 16,70; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode: 4,0970 (95 % konfidensinterval: -0,6467; 8,8406); p=0,0903). Med hensyn til de sekundære endemål blev der ikke registreret nogen signifikant forskel i antal tilfælde af laboratorie-tumorlyse-syndrom (8,1 % og 9,2 % i henholdsvis febuxostat - og allopurinolarmen, relativ risiko: 0,875 (95 % konfidensinterval: 0,4408; 1,7369); p=0,8488) og heller ikke i antal tilfælde af klinisk tumorlyse-syndrom (1,7 % og 1,2 % i henholdsvis febuxostat - og allopurinolarmen; relativ risiko: 0,994 (95 % konfidensinterval: 0,9691; 1,0199); p=1,0000). Det totale antal tilfælde af behandlingsrelaterede tegn og symptomer samt bivirkninger var 67,6 % versus 64,7 % og 6,4 % vs, 6,4 % for henholdsvis febuxostat og allopurinol. I FLORENCE-studiet viste febuxostat en superior kontrol af serumurinsyreniveauet sammenlignet med allopurinol hos patienter, som var planlagt til at skulle have sidstnævnte lægemiddel. Der er for nuværende ingen data til rådighed, der sammenligner febuxostat med rasburicase. Febuxostats virkning og sikkerhed er ikke blevet klarlagt hos patienter med akut svær tumorlyse-syndrom, f.eks. hos patienter, hvor andre former for uratsænkende behandling ikke havde nogen virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske forsøgspersoner øgedes febuxostats maksimumplasmakoncentrationerne (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 cirka 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 daglig. 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 på 1,0-1,5 t) og godt (mindst 84 %). Efter enkelt dosis eller gentagne orale doser på 80 og 120 mg en gang daglig er Cmax henholdsvis cirka 2,8-3,2 mikrog./ml og 5,0-5,3 mikrog./ml. Den absolutte biotilgængelighed af febuxostat som tabletformulering er ikke undersøgt.

Efter gentagne orale doser på 80 mg en gang daglig 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 procentvise fald i serumurinsyre, hvor dette blev undersøgt (80 mg gentagne doser). Febuxostat "Accord" 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 cirka 82 % til 91 %.

Biotransformation

Febuxostat metaboliseres i stort omfang ved konjugering via uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (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 cirka 49 % af dosis genfundet i urinen som uændret febuxostat (3 %), det aktive stofs acylglukuronid (30 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (13 %) og andre ukendte metabolitter (3 %). Foruden renal udskillelse blev cirka 45 % af dosis genfundet i fæces som uændret febuxostat (12 %), det aktive stofs acyl-glukuronid (1 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (25 %) samt 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 cirka 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 af febuxostat var Cmax og AUC henholdsvis 24 % og 12 % højere hos kvinder end hos mænd. Dog var Cmax og AUC tilsvarende 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.

Farmakokinetisk 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 karcinom) i forbindelse med xanthinsten i højdosisgruppen ved cirka 11 gange den humane eksponering. Der var ingen signifikant stigning i andre tumortyper hos hverken han- eller hunmus/rotter. Disse fund betragtes som en konsekvens af artsspecifik purinmetabolisme 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 i antallet af overlevende afkom samt hæmmet udvikling hos rotteunger ved cirka 4,3 gange den humane eksponering. Teratologiske studier udført med drægtige rotter ved cirka 4,3 gange og drægtige kaniner ved cirka 13 gange den humane eksponering viste ingen teratogene virkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumoxid

Vandfri, kolloid silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Belægning (gult) indeholdende:

Hydrolyseret polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Gul jernoxid (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**

Kartonæske indeholdende det angivne antal transparente PVC/PCTFE-aluminiumsblisterkort (Aclar), med brugsanvisning.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 og 84 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59779

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. januar 2023