

 19. september 2023

 **PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Febuxostat "Medical Valley", filmovertrukne tabletter 120 mg**

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

30876

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat (som hemihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 109,017 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter, som måler cirka 19×8 mm, med delekærv på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Febuxostat "Medical Valley" er indiceret til behandling af kronisk hyperurikæmi, hvor der allerede er urataflejringer (herunder en anamnese med eller tilstedeværelse af tophi og/eller arthritis urica).

Febuxostat "Medical Valley" er indiceret til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter i behandling med kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlysesyndrom (TLS).

Febuxostat "Medical Valley" er indiceret til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Arthritis urica*

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat "Medical Valley" 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 "Medical Valley" 120 mg en gang daglig.

Febuxostat "Medical Valley" 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).

*Tumorlysesyndrom*

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat "Medical Valley" er 120 mg en gang daglig uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Febuxostat "Medical Valley" 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.

Tumorlysesyndrom: 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 "Medical Valley" 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 studie efter registrering (CARES) blev der hos patienter med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen (f.eks. myokardieinfarkt, slagtilfælde eller ustabil angina) observeret et højere antal letale kardiovaskulære hændelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Dog viste et efterfølgende studie 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 tumorlysesyndrom*

Hjertefunktionen hos patienter, der får kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlysesyndrom og behandles med Febuxostat "Medical Valley", 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-Johnsons 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-syndromet) var forbundet med feber, blod-, nyre- eller leverpåvirkning.

Patienterne bør informeres om tegnene og 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 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).

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 af Febuxostat "Medical Valley" ved tumorlysesyndrom. 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 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 det terapeutiske respons 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 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 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*

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel 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 af febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3).

Af den foreslåede dosisjustering, som var baseret på en modellering og simuleringsanalyse med non-kliniske data for rotter, var tilstrækkelig, blev bekræftet af resultaterne fra et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med raske frivillige, der fik azathioprin 100 mg alene og en reduceret dosis azathioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Der er ikke udført interaktionsstudier af samtidig brug af febuxostat og anden cytostatisk kemoterapi. I det pivotale studie af tumorlysesyndrom 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 viste sig at være en svag hæmmer af CYP2C8 *in vitro*. I et studie med raske forsøgsdeltagere 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-desmethyl-rosiglitazon, 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-glukuronosyltransferaser (UGT-enzymer). Lægemidler, der hæmmer glukuronidering, såsom NSAID’er og probenecid, kunne i teorien påvirke eliminationen af febuxostat. Hos raske forsøgspersoner blev samtidig brug af febuxostat og naproxen 250mg 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’er/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 af 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 "Medical Valley" 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 et fald på 32 % i Cmax, men der blev ikke observeret nogen signifikant ændring i AUC. Febuxostat kan derfor tages uden hensyntagen 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. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, på embryoets/fostrets udvikling eller på fødslen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Febuxostat bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, 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 ammede spædbørn kan ikke udelukkes. Febuxostat 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 Febuxostat "Medical Valley" ikke nedsætter deres evne hertil.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske forsøg hos patienter med arthritis urica i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg), sikkerhedsstudier efter godkendelse (FAST-studiet: 3.001 forsøgspersoner 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, smerter 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.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100) og sjældne (≥ 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. De alvorligste bivirkninger er anført først.

*Tabel 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3-forlængelsesstudier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og erfaringer 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♯ |
| Øjne | Ikke almindeligUskarpt 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, hyposmiSjældenAgeusi♯, brænde fornemmelse♯ |
| Øre og labyrint  | Ikke almindelig Tinnitus SjældenVertigo♯ |
| Hjerte  | Ikke almindelig Atrieflimren, palpitationer, unormalt ekg, arytmi♯, venstresidigt grenblok (se afsnittet Tumorlysesyndrom), sinustakykardi (se afsnittet Tumorlysesyndrom)SjældenDødsfald som følge af pludseligt hjertestop\* |
| Vaskulære sygdomme  | Ikke almindelig Hypertension, flushing, hedeture, hæmoragi (se afsnittet Tumorlysesyndrom)SjældenKredsløbskollaps♯ |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Almindelig DyspnøIkke almindelig Bronkitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion♯, hoste, rhinorrhoea♯Sjælden Lungebetændelse♯ |
| Mave-tarm-kanalen  | Almindelig Diarré\*\*, kvalme Ikke almindelig Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter♯,abdominal distension, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener, mundsår, hævelse af læber♯, pankreatitisSjælden Gastrointestinal perforation♯, stomatitis♯ |
| Lever og galdeveje  | Almindelig Leverfunktionsforstyrrelser\*\* Ikke almindelig Cholelithiasis Sjælden Hepatitis, ikterus\*, leverskader\*, cholecystitis ♯ |
| Hud og subkutane væv  | Almindelig Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor), pruritusIkke almindelig Dermatitis, urticaria, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, hyperhidrose, alopeci, eksem♯, erytem, nattesved♯, psoriasis♯, kløende udslæt♯Sjælden Toksisk 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  | Almindelig Artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter♯Ikke almindeligArtritis, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelspasmer, stramme muskler, bursitis, hævede led♯, rygsmerter♯, muskuloskeletal stivhed♯, stive led Sjælden Rabdomyolyse\*, rotatorcuff syndrom♯, polymyalgia rheumatica♯ |
| Nyrer og urinveje  | Ikke almindelig Nyresvigt, nefrolitiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri, imperiøs vandladning, urinvejsinfektion♯Sjælden Tubulointerstitiel nefritis\* |
| Det reproduktive system og mammae  | Ikke almindelig Erektil dysfunktion  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Almindelig Ødem, træthedIkke almindelig Smerter i brystkassen, ubehag i brystkassen, smerte♯, utilpashed♯Sjælden Tørst, varmefornemmelse♯ |
| Undersøgelser  | Ikke almindelig Forhøjet 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♯Sjælden Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet\*  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Ikke almindeligKontusion♯ |

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

\*\* Under behandlingen i de kombinerede fase 3-studier sås 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 inklusive 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 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 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).

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Tumorlysesyndrom*

I det randomiserede, dobbeltblindede, 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 tumorlysesyndrom), 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 almindeligVenstresidigt grenblok, sinustakykardi |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindeligHæmoragi |

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 terapeutisk 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, 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. 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 blev offentliggjort efter den første 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 randomiseret, dobbeltblindet fase 3-multicenterstudie over 28 uger. Et tusinde og tooghalvfjerds (1.072) patienter blev randomiseret: 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 serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl ved *baseline* eller 100 mg en gang daglig [n=10] hos patienter med serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl ved *baseline*. 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 med febuxostat 80 mg en gang daglig og febuxostat 120 mg en gang daglig *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 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 med febuxostat 80 mg og febuxostat 120 mg en gang daglig *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 effektmål:

*Tabel 2: Andel patienter med serumurinsyreniveauer < 6,0 mg/dl (357 μmol/l)*

*Sidste 3 månedlige besøg*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studie | Febuxostat 80 mg en gang daglig | Febuxostat 120 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) |
| Kombinerederesultater | 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), blev samlet 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 serumurinsyreniveauerne 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 over tid for hver behandlingsgruppe fra de 2 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 sikkerheden og virkningen af febuxostat 40 mg og 80 mg ved sammenligning med allopurinol 300 mg eller 200 mg hos patienter med arthritis urica og hyperurikæmi. To tusinde og to hundrede niogtres (2.269) 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 serumurat < 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 endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion*

APEX-studiet evaluerede effekten hos 40 patienter med nedsat nyrefunktion (dvs. serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl ved *baseline*). For forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion, som var randomiseret til allopurinol, blev der lagt loft over dosen 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 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 serumurat 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 endepunkt 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 med febuxostat hos 41 % (80 mg en gang daglig), 48 % (120 mg en gang daglig) og hos 66 % (240 mg 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 behøvede behandling for et udbrud af arthritis urica*

APEX-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 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 behøvede 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 og med 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 og 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).

Treårsdata viste et fald i forekomsten af udbrud af arthritis urica, hvor mindre end 4 % af patienterne behøvede 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 daglig forsvandt den primære palpable tophus fuldstændigt fra *baseline* og til det sidste besøg.

FOCUS-Studiet (TMX-01-005) var et femårigt åbent, forlænget fase 2-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført studie TMX-00-004 med 4 ugers febuxostat-behandling 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 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 leverfunktionsundersøgelser 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-inferioritetsmulticenterstudie, der sammenlignede de kardiovaskulære udfald med febuxostat med udfaldene med 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 attak, der krævede indlæggelse, perifer vaskulær sygdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sygdom. For at opnå en serumurinsyre under 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 blev randomiseret, og som modtog mindst én 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 studiet. I alt 6.190 patienter blev fulgt i 32 måneder (middeltiden), og middelvarigheden af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostatgruppen (n = 3098) og 719 dage i allopurinolgruppen (n = 3092).

Det primære endepunkt 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 MACE-hændelser var ensartet i febuxostat- og allopurinolgruppen, dvs. ikke-letalt 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 med febuxostat end med allopurinol (7,8 % *vs.* 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes den højere antal af 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 transitorisk iskæmisk attak var sammenlignelig med febuxostat og allopurinol.

FAST-studiet var et prospektivt, randomiseret, åbent, blindet endepunktsstudie, der sammenlignede den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved febuxostat med allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikæmi (i tilfælde, hvor der allerede var urataflejring) 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 behanding med enten febuxostat eller allopurinol. Det primære endepunkt for FAST-studiet, var tidspunktet til første forekomst af en hændelse i det sammensatte endepunkt fra *Antiplatelet Trialists’ Collaborative* (APTC), som inkluderede: i) hospitalsindlæggelse pga. non-letalt myokardieinfarkt/biomarkørpositiv akut koronart syndrom (AKS); ii) ikke-letal apopleksi; iii) dødsfald som følge af 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. Mediantid på OT-behandling var kortere i febuxostat-gruppen sammenlignet med allopurinol-gruppen (1.227 dage *vs*. 1.393 dage).

I den primære 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 %) patienter med hændelser i allopurinol-gruppen; justeret HR 1,02 (95 % CI: 0,74 – 1,42); p=0,202.

Behandling med febuxostat blev ikke forbundet med en stigning i kardiovaskulære 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 urinsyreniveauer ved behandling med febuxostat sammenlignet med behandling med allopurinol.

*Tumorlysesyndrom*

Den kliniske virkning og sikkerhed af febuxostat ved forebyggelse og behandling af tumorlysesyndrom 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 af allopurinol (± standardafvigelse): 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 tumorlysesyndrom. Gennemsnitligt AUC-sUA1-8 (mg x 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 % CI: -238,600; -154,988]; p < 0,0001). Desuden var det gennemsnitlige 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 % CI: -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-tumorlysesyndrom (8,1 % og 9,2 % i henholdsvis febuxostat- og allopurinol-armen, relativ risiko: 0,875 [95 % CI: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) og heller ikke i antal tilfælde af klinisk tumorlysesyndrom (1,7 % og 1,2 % i henholdsvis febuxostat- og allopurinol-armen; relativ risiko: 0,994 [95 % CI: 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 % *versus* 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 svært akut tumorlysesyndrom, f.eks. hos patienter, hvor andre former for uratsænkende behandling ikke havde nogen virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske forsøgspersoner øgedes febuxostats maksimale plasmakoncentration (Cmax) og areal under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) 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 5-8 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 enkelte eller gentagne orale doser på 80 og 120 mg en gang daglig er Cmax henholdsvis cirka 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 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 procentuelle fald i serumurinsyre, hvor dette blev undersøgt (80 mg gentagne doser). Febuxostat kan derfor tages uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Fordeling

Febuxostats tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady-state* (Vss/F) ligger i området fra 29-75 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 80mg 14C-mærket febuxostat blev cirka 49 % af dosis genfundet i urinen som uændret febuxostat (3%), det aktive stofs acyl-glukuronid (30 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (13 %) og andre ukendte metabolitter (3 %). Foruden udskillelsen i urin 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 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 non-kliniske studier blev generelt observeret ved eksponeringer, der oversteg den maksimale humane eksponering.

Farmakokinetiske modellerings- 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 af 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 eller -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 i 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 maternel toksicitet ved høje doser ledsaget af reduceret overlevelsesindeks ved fravænning samt hæmmet udvikling hos rotteunger ved cirka 4,3 gange den humane eksponering. Teratologiske studier udført med drægtige rotter ved cirka 4,3 gange den humane eksponering og drægtige kaniner ved cirka 13 gange den humane eksponering viste ingen teratogene virkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylcellulose

Poloxamer 407, mikroniseret

Kolloid silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Polyethylenglycol/macrogol 4000

Talcum

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af gennemsigtig PVC/PVDC-aluminium.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 42, 56, 84 og 98 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59999

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. november 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. september 2023