

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Accord 120 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Febuxostat Accord 120 mg

Hver tablett inneholder 120 mg febuxostat (som magnesiumsalter).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 114,70 mg laktosemonohydrat.

Hver tablett inneholder 0,25 mmol (5,86 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Febuxostat Accord 120 mg

Blekgule til gule, filmdrasjerte, kapselformede tabletter, merket med "120" på én side, $19,2 \pm 0,2$ mm lange, $8,2 \pm 0,2$ mm brede, $6,1 \pm 0,2$ mm tykke.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Febuxostat Accord er indisert for behandling av kronisk hyperurikemi der uratavleiringer allerede har oppstått (inkludert tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyregikt).

Febuxostat Accord er også indisert til forebygging og behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske maligniteter ved medium til høy risiko for tumorlysesyndrom (TLS).

Febuxostat Accord er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av Febuxostat Accord er 80 mg én gang daglig uavhengig av matinntak. Hvis serumurinsyre er > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) etter 2–4 uker, skal Febuxostat Accord 120 mg én gang daglig vurderes.

Febuxostat Accord virker så raskt at det er mulig å teste urinsyrenivået i serum på nytt etter 2 uker. Det terapeutiske målet er å redusere og opprettholde et urinsyrenivå i serum på under 6 mg/dl ($375 \mu\text{mol/l}$).

Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales i minst 6 måneder (se pkt. 4.4)

Tumorlysesyndrom: Den anbefalte orale dosen av Febuxostat Accord er 120 mg én gang daglig uavhengig av matinntak.

Febuxostat Accord skal startes to dager før starten av cytotoxisk behandling og fortsettes i minst syv dager, men behandlingen kan forlenges til opptil 9 dager i henhold til kjemoterapiens varighet og basert på klinisk vurdering.

Eldre

Dosejustering hos eldre personer er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten og sikkerheten er ikke fullstendig undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min, se pkt. 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten og sikkerheten av febuxostat er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-klasse C).

Urinsyregikt: Anbefalt dose hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon er 80 mg. Det er begrenset informasjon vedrørende pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Tumorlysesyndrom: I den pivotale fase 3-studien (FLORENCE) ble bare individer med alvorlig leverinsuffisiens ekskludert fra studiedeltagelse. Ingen dosejustering på grunnlag av leverfunksjon var nødvendig for inkluderte pasienter basert på leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt Febuxostat Accord hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Febuxostat Accord skal inntas via munnen og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se også pkt. 4.8.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hjerte- og karsykdommer

Behandling av kronisk hyperurikemi

Hos pasienter med allerede eksisterende alvorlig hjertekarsykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag eller ustabil angina pectoris), ble det under utviklingen av legemidlet og i en studie som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (CARES), observert et høyere antall fatale, kardiovaskulære hendelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Imidlertid, i en etterfølgende studie som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (FAST), var febuxostat ikke underlegen allopurinol i forekomsten av fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hendelser.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av denne pasientgruppen og pasientene bør monitoreres regelmessig. For ytterligere detaljer om kardiovaskulær sikkerhet ved febuxostat, se pkt. 4.8 og 5.1.

Forebygging og behandling av hyperurikemi hos pasienter utsatt for TLS

For pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologisk malignitet med middels-til-høy risiko for tumorlysesyndrom behandlet med Febuksostat Accord, bør hjertefunksjon monitoreres slik det kliniske bildet tilsier.

Legemiddelallergi/overfølsomhet

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne, alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert livstruende tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutt anafylaktisk reaksjon/sjokk. I de fleste tilfellene forekom disse reaksjonene i løpet av den første behandlingsmåned med febeksostat. Noen av disse pasientene, men ikke alle, rapporterte nedsatt nyrefunksjon og/eller tidligere overfølsomhet overfor allopurinol. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), var i noen tilfeller forbundet med feber, hematologisk, nyre- eller leverpåvirkning

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for symptomer på allergiske/overfølsomhets-reaksjoner (se pkt. 4.8). Febeksostatbehandling bør seponeres omgående dersom det oppstår alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom. Tidlig seponering er forbundet med bedre prognose. Hvis en pasient har fått allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og akutt anafylaktisk reaksjon/sjokk, skal denne pasienten aldri få febeksostat igjen.

Akutte anfall av urinsyregikt (oppblussing)

Febeksostatbehandlingen bør ikke begynne før et akutt anfall av urinsyregikt har gått helt tilbake. Urinsyregikten kan blusse opp ved oppstart av behandlingen på grunn av endringer i urinsyrenivåene i serum som fører til mobilisering av urat fra avleiringer i vevet (se pkt. 4.8 og 5.1). Ved oppstart av febeksostatbehandling anbefales NSAID eller kolkisin som profylakse mot oppblussing i minst 6 måneder (se pkt. 4.2).

Hvis urinsyregikt blusser opp under febeksostatbehandling, bør behandlingen ikke stanses. Oppblussingen bør behandles samtidig, tilpasset den enkelte pasient. Fortsatt behandling med febeksostat reduserer hyppigheten og intensiteten av oppblussing av urinsyregikt.

Xantinavleiring

Hos pasienter med svært forhøyet uratdannelse (f.eks. malign sykdom og behandling av denne, Lesch-Nyhan-syndrom), kan den absolutte konsentrasjonen av xantin i urinen i sjeldne tilfeller øke så mye at det forekommer avleiringer i urinveiene. Dette er ikke observert i den pivotale kliniske studien med febeksostat 120 mg i tumorlysesyndrom. På grunn av manglende erfaring med bruk av febeksostat, anbefales det ikke til bruk hos pasienter med Lesch-Nyhan-syndromet.

Meraptopurin/azatioprin

Febeksostat anbefales ikke til pasienter som samtidig behandles med meraptopurin/azatioprin. Febeksostats hemming av xantinoksidase (XO) kan gi økt plasmakonsentrasjon av meraptopurin/azatioprin, noe som kan føre til alvorlig toksisitet.

I de tilfeller kombinasjonen ikke kan unngås, anbefales at dosen meraptopurin/azatioprin reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen for å unngå eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

Pasienten bør overvåkes nøye og dosen meraptopurin/azatioprin bør så justeres på grunnlag av behandlingsrespons og eventuelle bivirkninger.

Organtransplanterte

Bruk av febeksostat er ikke anbefalt til organtransplanterte på grunn av manglende erfaring med slike pasienter (se pkt. 5.1).

Teofyllin

Samtidig bruk av febeksostat 80 mg daglig og teofyllin 400 mg enkeltdose hos friske forsøkspersoner påvirket ikke farmakokinetikken til teofyllin (se pkt. 4.5). Febeksostat 80 mg kan brukes hos pasienter som behandles samtidig med teofyllin uten risiko for økende teofyllinnivå i plasma.

Det finnes ingen tilgjengelige data for febuksostat 120 mg.

Lever sykdom

I kombinerte fase 3-studier ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter som ble behandlet med febuksostat (5,0 %). Leverfunksjonsprøver anbefales før behandlingen med febuksostat starter og deretter regelmessig basert på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

Sykdom i tyreoida

I de langvarige, åpne oppfølgingsstudiene ble det observert økte TSH-verdier (> 5,5 mikrolE/ml) hos pasienter som fikk langvarig behandling med febuksostat (5,5 %). Det må utvises forsiktighet når febuksostat brukes til pasienter med endret tyreoidafunksjon (se pkt. 5.1).

Laktose

Febuksostat Accord-tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merkaptopurin/azatioprin

På grunnlag av virkningsmekanismen til febuksostat med xantinoksidase (XO)-hemming, anbefales ikke samtidig bruk. Febuksostats hemming av XO kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene som medfører ryggmargstoksisitet.

Ved samtidig administrasjon av febuksostat og merkaptopurin/azatioprin, bør dosen merkaptopurin/azatioprin reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen (se pkt. 4.4 and 5.3).

Tilstrekkeligheten til den foreslåtte dosejusteringen, som var basert på modellering og simulasjonsanalyse av data fra en preklinisk studie i rotter, er blitt bekreftet av resultatene fra en klinisk studie som undersøkte interaksjon mellom legemidlene blant friske frivillige som fikk kun 100 mg azatioprin eller en redusert dose azatioprin (25 mg) sammen med febuksostat (40 eller 120 mg).

Interaksjonsstudier av febuksostat med annen cytotoxisk kjemoterapi er ikke utført. Det finnes ingen sikkerhetsdata for febuksostat under annen cytotoxisk behandling.

I den pivotale studien av tumorlysesyndrom, ble febuksostat 120 mg daglig tilført pasienter som gjennomgikk flere ulike kjemoterapiregimer, inkludert monoklonale antistoffer. I og med at interaksjoner mellom legemidler og mellom legemidlet og sykdom ikke er undersøkt i denne studien, kan ikke mulige interaksjoner ved samtidig bruk av cytotoxiske legemidler utelukkes.

Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

Febuksostat er vist å være en svak hemmer av CYP2C8 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner påvirket ikke samtidig bruk av febuksostat 120 mg daglig og en 4 mg oral enkeltdose av rosiglitazon farmakokinetikken til rosiglitazon og metabolitten N-desmetylrosiglitazon. Dette indikerer at febuksostat ikke er en CYP2C8-enzymhemmer *in vivo*. Ved samtidig bruk av febuksostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater forventes det derfor ikke behov for dosejustering av disse legemidlene.

Teofyllin

Det er utført en interaksjonsstudie på febuksostat med friske forsøkspersoner for å vurdere om hemming av XO kan forårsake en økning i plasmanivået av teofyllin, som rapportert for andre XO-hemmere. Resultatene fra studien viste at samtidig bruk av febuksostat 80 mg daglig og teofyllin 400 mg enkeltdose ikke påvirker farmakokinetikken eller sikkerheten til teofyllin. Febuksostat 80 mg og teofyllin kan gis samtidig, uten at det er behov for spesielle forsiktighetsregler.

Det finnes ingen tilgjengelige data for febeksostat 120 mg.

Naproxen og andre glukuronideringshemmere

Febeksostatmetabolismen er avhengig av uridylglukuronosyltransferase (UGT)-enzymer. Legemidler som hemmer glukuronidering, som NSAID og probenecid, kan i teorien påvirke eliminering av febeksostat. Hos friske forsøkspersoner ble samtidig bruk av febeksostat og naproxen 250 mg to ganger daglig forbundet med en økning i febeksostateksponeringen (C_{max} 28 %, AUC 41 % og $t_{1/2}$ 26 %). I kliniske studier ble ikke bruk av naproxen eller andre NSAID/COX-2-hemmere relatert til noen klinisk signifikant økning i bivirkninger.

Febeksostat kan administreres samtidig med naproxen uten at dosejustering av febeksostat eller naproxen er nødvendig.

Induktorer av glukuronidering

Det er en mulighet for at potente induktorer av UGT-enzymene kan føre til økt metabolisme og redusert effekt av febeksostat. Overvåking av urinsyre nivået i serum anbefales derfor 1–2 uker etter behandlingsstart med en potent induktor av glukuronidering. Omvendt, kan avbrutt behandling med en induktor av glukuronidering føre til økte plasmanivåer av febeksostat.

Kolkisin, indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febeksostat kan gis samtidig med kolkisin eller indometacin, uten at det er nødvendig å justere dosen av febeksostat eller legemidlet som gis samtidig.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av febeksostat ved samtidig administrasjon av hydroklortiazid.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av warfarin ved samtidig administrasjon av febeksostat. Bruk av febeksostat (80 mg eller 120 mg én gang daglig) sammen med warfarin påvirket ikke warfarins farmakokinetikk hos friske forsøkspersoner. INR og faktor VII-aktivitet ble heller ikke påvirket ved samtidig bruk av febeksostat.

Desipramin/CYP2D6-substrater

Det er vist at febeksostat er en svak hemmer av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner førte 120 mg febeksostat daglig til en gjennomsnittlig økning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, noe som indikerer en potensiell svakt hemmende effekt av febeksostat på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Det forventes ingen behov for dosejustering ved samtidig administrasjon av febeksostat og andre CYP2D6-substrater.

Antacida

Det er vist at samtidig inntak av antacida som inneholder magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid forsinket absorpsjonen av febeksostat (ca. 1 time) og forårsaker en reduksjon av C_{max} på 32 %, men det ble ikke observert noen signifikant endring i AUC. Febeksostat kan derfor brukes uten å ta hensyn til bruk av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk hos et svært begrenset antall gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av febeksostat på graviditetsforløpet eller på fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditetsforløp, embryo/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Febeksostat bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om febeksostat utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at dette virkestoffet går over i melk og at utviklingen til diende avkom hemmes. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Febeksostat Accord bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Hos dyr viste reproduksjonsstudier med inntil 48 mg/kg/døgn ingen doseavhengige bivirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3). Effekten av febuxostat på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Søvnighet, svimmelhet, parestesi og tåkesyn har blitt rapportert ved bruk av febuxostat. Pasientene bør utvise forsiktighet ved bilkjøring, bruk av maskiner eller deltakelse i farlige aktiviteter til de er rimelig sikre på at Febuxostat Accord ikke påvirker ytelsen negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier (4072 personer behandlet med minst én dose på 10 mg til 300 mg), sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelsen (FAST-studien: 3001 pasienter behandlet med minst en dose fra 80 mg til 120 mg) og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt var leverfunksjonsforstyrrelser, diaré, kvalme, hodepine, svimmelhet, dyspné, utslett, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremitetene, ødem og utmattelse. Disse bivirkningene var hovedsakelig av lett eller moderat alvorlighetsgrad. Sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febuxostat, noen forbundet med systemiske symptomer, og sjeldne hendelser med plutselig hjertedød (SCD) har forekommet etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) bivirkninger som oppsto hos pasienter behandlet med febuxostat, er oppført nedenfor.

Frekvensene er basert på studier før og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i kombinerte, langvarige, fase 3-oppfølgingsstudier, sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelse og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Sjeldne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anemi [#]
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Sjeldne</u> Anafylaktisk reaksjon*, legemiddeloverfølsomhet*
Endokrine sykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon, hypotyreose [#]
Øyesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> <u>Tåkesyn</u> <u>Sjeldne</u> Retinal arteriell okklusjon [#]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Vanlige</u> ^{***} Oppblussing av urinsyregikt <u>Mindre vanlige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, redusert appetitt, vektøkning <u>Sjeldne</u> Vekttap, økt appetitt, anoreksi
Psykiatriske lidelser	<u>Mindre vanlige</u> Redusert libido, søvnløshet <u>Sjeldne</u> Nervøsitet, nedsatt stemningsleie [#] ,

	søvnforstyrrelser [#]
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Hodepine, svimmelhet <u>Mindre vanlige</u> Parestesi, hemiparese, søvnighet, letargi [#] smaksforstyrrelser, hypestesi, hyposmi <u>Sjeldne</u> Ageusi [#] , brennende følelse [#]
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Mindre vanlige</u> Tinnitus <u>Sjeldne</u> Vertigo [#]
Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Atrieflimmer, palpitasjoner, EKG-forandringer, venstre grenblokk (se pkt. om tumorlysesyndrom), sinustakykardi (se pkt. om tumorlysesyndrom), arytmi [#] <u>Sjeldne</u> Plutselig hjertedød (SCD)*
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Hypertensjon, rødming, hetetokter indre blødninger (se pkt. om tumorlysesyndrom) <u>Sjeldne</u> Sirkulatorisk kollaps
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Vanlige</u> Dyspné <u>Mindre vanlige</u> Bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, nedre luftveisinfeksjon [#] , hoste, rhinoré [#] <u>Sjeldne</u> Pneumoni [#]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Vanlige</u> Diaré ^{**} , kvalme <u>Mindre vanlige</u> Abdominalsmarter, øvre abdominalsmerter [#] , abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, munntørhet, dyspepsi, forstoppelse, hyppig avføring, flatulens, gastrointestinalt ubehag, munnsår, hevelse i lepper [#] , pankreatitt <u>Sjeldne</u> Gastrointestinal perforasjon [#] , stomatitt [#]
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Leverfunksjonsforstyrrelser ^{**} <u>Mindre vanlige</u> Gallestein <u>Sjeldne</u> Hepatitt, gulsott [*] , leverskade [*] , kolecystitt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett (inkludert forskjellige typer utslett rapportert med lavere frekvens, se nedenfor), pruritus <u>Mindre vanlige</u> Dermatitt, urticaria, hudmisfarging, hudlesjoner, petekkier, makulært utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, hyperhidrose, alopesi, eksem [#] , erytem, nattesvette [#] , psoriasis [#] , kløende

	utslett [#] <u>Sjeldne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, generalisert utslett (alvorlig)*, eksfoliativt utslett, follikulært utslett, vesikulært utslett, pustuløst utslett, erytematøst utslett, morbilliformt utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Vanlige</u> Artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene [#] <u>Mindre vanlige</u> Artritt, smerter i muskler og skjelett, muskelsvakhet, muskelpasmer, stramme muskler, bursitt, hevelser i ledd [#] , ryggsmarter [#] , stivhet i muskler og skjelett [#] , leddstivhet <u>Sjeldne</u> Rabdomyolyse*, skade i rotatorkappen [#] , polymyalgia revmatika [#]
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Mindre vanlige</u> Nyresvikt, nyrestein, hematuri, pollakisuri, proteinuri, påtrengende vannlatingsbehov, urinveisinfeksjon [#] <u>Sjeldne</u> Tubulointerstitiell nefritt*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Vanlige</u> Ødem, fatigue <u>Mindre vanlige</u> Brystsmarter, ubehag i brystet, smerter [#] , ubehag [#] <u>Sjeldne</u> Tørste, føle seg varm [#]
Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> Økt blodamylase, redusert trombocytall, redusert leukocytall, redusert lymfocytall, økt blodkreatin, økt blodkreatinin, redusert hemoglobin, økt blodurea, økte triglyserider i blod, økt blodkolesterol, redusert hematokrit, økt laktatdehydrogenase i blod, økt blodkalium, økt INR [#] <u>Sjeldne</u> Økt blodglukose, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert antall røde blodceller, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinfosfokinase i blod*
Skader, forgiftning og prosessuelle komplikasjoner	<u>Sjeldne</u> Kontusjon [#]

* Bivirkninger basert på erfaring etter markedsføring

** Ikke-infeksiøs diaré som følge av behandling og unormale leverfunksjonsprøver i kombinerte fase 3-studier oppstår hyppigere hos pasienter som samtidig behandles med kolkisin.

*** Se pkt. 5.1 for forekomst av oppblussing av urinsyregikt i individuelle, randomiserte, kontrollerte fase 3-studier.

[#]Bivirkninger fra sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelsen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febuxostat, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaktisk

reaksjon/sjokk. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kjennetegnes ved progressive hudutslett forbundet med blemmer eller slimhinnelesjoner og øyeirritasjon. Overfølsomhetsreaksjoner overfor febeksostat kan være forbundet med følgende symptomer: hudreaksjoner kjennetegnet ved infiltrert makulopapuløs erupsjon, generaliserte eller eksfoliative utslett, men også hudlesjoner, ansiktsødem, feber, hematologiske forstyrrelser som trombocytopeni og eosinofili, samt involvering av ett eller flere organer (lever og nyre, inkludert tubulointerstitiell nefritt) (se pkt. 4.4).

Tumorlysesyndrom

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I den randomiserte, dobbeltblinde, fase 3 pivotale FLORENCE (FLO-01)-studien som sammenligner febeksostat med allopurinol (346 pasienter med intermediær risiko for TLS og som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske maligniteter), ble bivirkninger rapportert hos bare 22 (6,4 %) pasienter – 11 (6,4 %) i hver gruppe. De fleste bivirkningene var enten milde eller moderate.

FLORENCE-studien avdekket ingen spesielle problemer med sikkerhet utover det som allerede var dokumentert for febeksostat ved urinsyregikt, med unntak av de tre bivirkningene som er beskrevet tidligere i tabell 1.

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: Venstre greinblokk, sinustakykardi

Karsykdommer:

Mindre vanlige: Indre blødning

Oppblussing av urinsyregikt ble også hyppig observert rett etter behandlingsstart og i løpet av de første månedene med behandling. Deretter avtok frekvensen av oppblussing av urinsyregikt med tiden. Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og med støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som hemmer urinsyreproduksjon, ATC-kode: M04AA03

Virkningsmekanisme

Urinsyre er sluttproduktet av purinmetabolismen hos mennesker og dannes i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyre. Begge trinnene i denne omdannelsen katalyseres av xantinoksidase (XO). Febeksostat er et 2-aryltiazolderivat som utøver sin terapeutiske effekt ved å redusere urinsyre i serum ved selektiv hemming av XO. Febeksostat er en potent, ikke-purinselektiv hemmer av XO (NP-SIXO) med en Ki-verdi for hemming *in vitro* på under én nanomolar. Det er vist at febeksostat hemmer både de oksiderte og reduserte formene av XO kraftig. Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer ikke febeksostat andre enzymer som er involvert i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanindeaminase, hypoxantinguaninfosforibosyltransferase, orotatfosforibosyltransferase, orotidinmonofosfatdekarboksylase eller purinnukleosidfosforylase.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til febuksostat ble vist i tre pivotale fase 3-studier (de to pivotale APEX- og FACT-studiene samt CONFIRMS-studien beskrevet nedenfor), som ble utført hos 4101 pasienter med hyperurikemi og urinsyregeki. I begge de pivotale fase 3-studiene viste febuksostat en bedre evne til å senke og opprettholde urinsyrenivåene i serum sammenlignet med allopurinol. Det primære effektendepunktet i APEX- og FACT-studiene var andelen pasienter som i de siste 3 månedene hadde urinsyrenivåer i serum < 6,0 mg/dl (357 mikromol/l). I fase 3-studien CONFIRMS, hvor resultatene ble tilgjengelige etter at febuksostat ble gitt markedsføringstillatelse, var det primære effektendepunktet andelen av pasienter som hadde serumuratnivåer < 6,0 mg/dl ved siste besøk. Ingen organtransplanterte pasienter har deltatt i disse studiene (se pkt. 4.2).

APEX-studien: APEX-studien (Allopurinol and Placebo-controlled Efficacy study of Febuxostat) var en randomisert, dobbeltblindet, fase 3, multisenterstudie med varighet 28 uker. 1072 pasienter ble randomisert: placebo (n=134), febuksostat 80 mg daglig (n=267), febuksostat 120 mg daglig (n=269), febuksostat 240 mg daglig (n=134) eller allopurinol (300 mg daglig [n=258] til pasienter med serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl ved baseline eller 100 mg daglig [n=10] til pasienter med serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl ved baseline). 240 mg febuksostat (2 ganger anbefalt høyeste dose) ble brukt som sikkerhetsvurderingsdose.

APEX-studien viste at effekten av behandling med både febuksostat 80 mg daglig og febuksostat 120 mg daglig var statistisk signifikant bedre i forhold til behandlingsarmen med de konvensjonelle dosene av allopurinol 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) med hensyn til reduksjon av serumurinsyre til under 6 mg/dl (357 mikromol/l) (se tabell 2 og figur 1).

FACT-studien: FACT-studien (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var en randomisert, dobbeltblindet, fase 3, multisenterstudie med varighet 52 uker. 760 pasienter ble randomisert: febuksostat 80 mg daglig (n=256), febuksostat 120 mg daglig (n=251) eller allopurinol 300 mg daglig (n=253).

FACT-studien viste at både febuksostat 80 mg og febuksostat 120 mg daglig var statistisk signifikant bedre i forhold til den konvensjonelle dosen av allopurinol 300 mg med hensyn til reduksjon av og opprettholdelse av serumurinsyre på under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Tabell 2 gir en oppsummering av resultatene for de primære effektendepunktene:

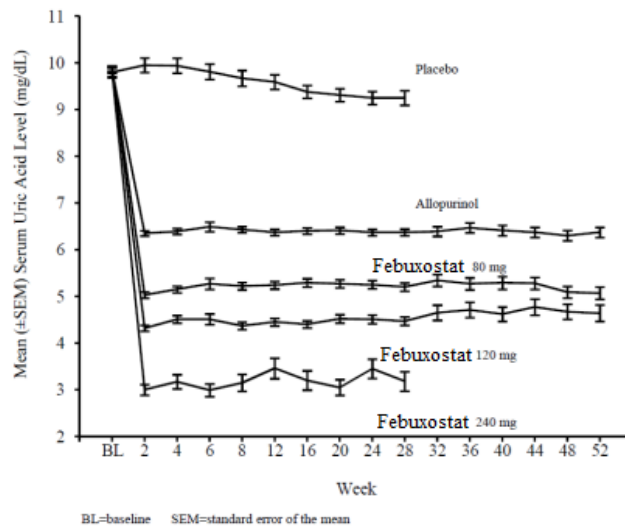
**Tabell 2: Andel pasienter med urinsyrenivå i serum <6,0 mg/dl (357 µmol/l)
Siste tremånedersbesøk**

Studie	Febuksostat 80 mg daglig	Febuksostat 120 mg daglig	Allopurinol 300 / 100 mg daglig ¹
APEX (28 uker)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 uker)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerte resultater	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)

¹ resultater fra personer som fikk enten 100 mg daglig (n=10: pasienter med serumkreatinin > 1,5 og ≤ 2,0 mg/dl) eller 300 mg daglig (n=509) ble lagt sammen for analyser.
* p < 0,001 mot allopurinol, # p < 0,001 mot 80 mg

Febuksostat senket urinsyrenivået i serum raskt og dette vedvarte. En reduksjon i urinsyrenivået i serum til < 6,0 mg/dl (357 mikromol/l) ble registrert ved besøket i uke 2, og ble opprettholdt gjennom behandlingen. Gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum over tid for hver behandlingsgruppe i de to pivotale fase 3-studiene er vist i figur 1.

Figur 1 Gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum, kombinasjon av pivotale fase 3-studier



Merk: 509 pasienter fikk allopurinol 300 mg daglig, 10 pasienter med serumkreatinin $> 1,5$ og $< 2,0$ mg/dl fikk doser med 100 mg daglig. (10 av 268 pasienter i APEX-studien). 240 mg febuxostat ble brukt til å evaluere sikkerheten til febuxostat ved to ganger anbefalt høyeste dose.

CONFIRMS-studien: CONFIRMS-studien var en randomisert, kontrollert, fase 3-studie med varighet 26 uker for vurdering av sikkerhet og effekt av febuxostat 40 mg og 80 mg sammenlignet med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos pasienter med urinsyregikt og hyperurikemi. 2269 pasienter ble randomisert: febuxostat 40 mg daglig ($n=757$), febuxostat 80 mg daglig ($n=756$), eller allopurinol 300/200 mg daglig ($n=756$). Minst 65 % av pasientene hadde lett-moderat nedsatt nyrefunksjon (med kreatininclearance 30–89 ml/minutt). Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt var obligatorisk i perioden på 26 uker.

Andelen av pasienter med serumuratnivåer $< 6,0$ mg/dl (357 mikromol/l) ved siste besøk var henholdsvis 45 % for 40 mg febuxostat, 67 % for febuxostat 80 mg og 42 % for allopurinol 300/200 mg.

Primært endepunkt i undergruppen av pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I APEX-studien ble effekt vurdert hos 40 pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dvs. serumkreatinin ved baseline $> 1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl). Personer med nedsatt nyrefunksjon som ble randomisert til allopurinol fikk ikke høyere dose enn 100 mg daglig. I gruppen som fikk febuxostat ble primært effektendepunkt oppnådd hos 44 % (80 mg daglig), 45 % (120 mg daglig) og 60 % (240 mg daglig) av pasientene sammenlignet med 0 % for gruppene som ble behandlet med allopurinol 100 mg daglig og placebo.

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i prosentvis reduksjon i urinsyrekonsentrasjonen i serum hos friske forsøkspersoner uavhengig av nyrefunksjon (58 % i gruppen med normal nyrefunksjon og 55 % i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon).

En analyse hos pasienter med urinsyregikt og nedsatt nyrefunksjon ble definert prospektivt i CONFIRMS-studien, og viste at febuxostat var signifikant mer effektivt med hensyn til reduksjon av serumuratnivåer til $< 6,0$ mg/dl sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg hos pasienter med urinsyregikt og lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (65 % av de undersøkte pasientene).

Primært endepunkt i undergruppen av pasienter med serumurinsyre ≥ 10 mg/dl

Ca. 40 % av pasientene (kombinasjon av APEX og FACT) hadde en serumurinsyre på ≥ 10 mg/dl ved baseline. I denne undergruppen som fikk febuxostat ble det primære effektendepunktet (serumurinsyre $< 6,0$ mg/dl ved siste 3 besøk) oppnådd hos 41 % (80 mg daglig), 48 % (120 mg

daglig) og 66 % (240 mg daglig) av pasientene sammenlignet med 9 % hos gruppene som ble behandlet med allopurinol 300 mg/100 mg daglig og 0 % hos gruppen som fikk placebo.

I CONFIRMS-studien var andelen av pasienter som oppnådde det primære effektendepunktet (serumurinsyre <6,0 mg/dl ved siste besøk) henholdsvis 27 % (66/249) med febeksostat 40 mg daglig, 49 % (125/254) med febeksostat 80 mg daglig og 31 % (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg daglig, hos pasienter med et serumuratnivå $\geq$ 10 mg/dl ved baseline.

Kliniske resultater: endring i andelen pasienter som trenger behandling for oppblussing av urinsyregikt

APEX-studien: I løpet av den 8-ukers profylakseperioden hadde en større andel av pasientene i febeksostat 120 mg gruppen (36 %) behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt sammenlignet med febeksostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) og placebo (20 %). Oppblussingen økte etter profylakseperioden og ble gradvis redusert over tid. Mellom 46 % og 55 % av pasientene fikk behandling for oppblussing av urinsyregikt fra uke 8 til uke 28. Oppblussing av urinsyregikt i de 4 siste ukene av studien (ukene 24–28) ble observert hos 15 % (febeksostat 80 mg, 120 mg), 4 % (allopurinol 300 mg) og 20 % (placebo) av pasientene.

FACT-studien: I løpet av den 8-ukers profylakseperioden hadde en større andel av pasientene i febeksostat 120 mg gruppen (36 %) behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt sammenlignet med febeksostat 80 mg (22 %) og allopurinol 300 mg (21 %) behandlingsgruppene. Etter den 8-ukers profylakseperioden økte forekomsten av oppblussing og ble gradvis redusert over tid (64 % og 70 % av pasientene fikk behandling for oppblussing av urinsyregikt i uke 8–52). Oppblussing av urinsyregikt i de 4 siste ukene av studien (ukene 49–52) ble observert hos 6–8 % (febeksostat 80 mg, 120 mg) og 11 % (allopurinol 300 mg) av pasientene.

Andelen av personer som trengte behandling for oppblussing av urinsyregikt (APEX- og FACT-studiene) var lavere i gruppene som oppnådde et gjennomsnittlig uratnivå i serum etter baseline på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl sammenlignet med gruppen som oppnådde et gjennomsnittlig serumuratnivå etter baseline på $\geq$ 6,0 mg/dl i løpet av de siste 32 ukene av behandlingsperioden (intervall uke 20–24 til uke 49–52).

I CONFIRMS-studien var andelen av pasienter med behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt (dag 1 til og med måned 6) henholdsvis 31 % og 25 % for febeksostat 80 mg og allopurinol. Det ble ikke observert noen forskjell mellom febeksostat 80 mg og 40 mg i andelen av pasienter med behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt.

Langvarige åpne oppfølgingsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fase 3, åpen, multisenter, randomisert, allopurinolkontrollert, sikkerhetsoppfølgingsstudie med pasienter som hadde fullført de pivotale fase 3-studiene (APEX eller FACT). Totalt 1086 pasienter ble inkludert: febeksostat 80 mg daglig (n=649), febeksostat 120 mg daglig (n=292) og allopurinol 300/100 mg daglig (n=145). Omtrent 69 % av pasientene trengte ingen behandlingsendring for å oppnå stabil behandling. Pasienter som hadde 3 påfølgende serumurinsyrenivåer >6,0 mg/dl ble tatt ut av studien.

Serumuratnivåer ble opprettholdt over tid (dvs. henholdsvis 91 % og 93 % av pasientene på opprinnelig behandling med febeksostat 80 mg og 120 mg hadde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl ved måned 36).

Data etter tre år viste en reduksjon i forekomsten av oppblusset urinsyregikt. Mindre enn 4 % av pasientene trengte behandling for oppblussing (dvs. mer enn 96 % av pasientene trengte ikke behandling for oppblussing) ved måned 16–24 og måned 30–36.

Henholdsvis 46 % og 38 % av pasientene på stabil behandling med febeksostat 80 eller 120 mg daglig hadde komplett bedring av primær, følbart tofus fra baseline til siste besøk.

FOCUS-studien (TMX-01-005) var en 5-årig, fase 2, åpen, multisenter, sikkerhetsoppfølgingsstudie med pasienter som hadde fullført 4 ukers dobbeltblindet dosering med febeksostat i TMX-00-004-studien. 116 pasienter ble inkludert og fikk febeksostat 80 mg daglig. 62 % av pasientene trengte ingen dosejustering for å opprettholde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl, og 38 % av pasientene trengte en dosejustering for å oppnå en stabil dose.

Andelen av pasienter med serumuratnivåer <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) ved siste besøk var over 80 % (81–100 %) ved hver febeksostatdose.

I løpet av de kliniske fase-3-studiene ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter behandlet med febeksostat (5,0 %). Disse verdiene var de samme som ble rapportert for allopurinol (4,2 %) (se pkt. 4.4). Økte TSH-verdier (>5,5 mikroIE/ml) ble observert hos pasienter ved langtidsbehandling med febeksostat (5,5 %) og pasienter som fikk allopurinol (5,8 %) i langvarige, åpne oppfølgingsstudier (se pkt. 4.4).

Langtidsstudier etter markedsføring

CARES-studien var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, non-inferiority studie som sammenliknet kardiovaskulære resultater med febeksostat kontra allopurinol hos pasienter med urinsyregikt og en historie med alvorlig kardiovaskulær sykdom, inkludert hjerteinfarkt, sykehusinnleggelse pga. ustabil angina pectoris, revaskulariserende behandling i kransårene eller hjernen, slag, sykehusinnleggelse for transitorisk iskemisk anfall (TIA), perifer karsykdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sykdom. For å oppnå en sUA på under 6 mg/dl, ble dosen febeksostat titrert fra 40 mg opp til 80 mg (uavhengig av nyrefunksjon) og dosen allopurinol ble titrert med økning på 100 mg omgangen, fra 300 til 600 mg, hos pasienter med normal nyrefunksjon og lett nedsatt nyrefunksjon og fra 200 til 400 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det primære endepunktet i CARES var tiden til første gang MACE oppsto, hvor MACE er en sammensetning av ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, kardiovaskulære dødsfall og ustabil angina pectoris med akutt koronar revaskularisering.

Endepunktene (både primære og sekundære) ble analysert ut fra intention-to-treat (ITT) analyse, inkludert alle subjekter som ble randomisert og fikk minst en dose av legemidlet brukt i den dobbeltblinde studien.

Til sammen avsluttet 56,6 % av pasientene behandling tidligere enn planlagt og 45 % av pasientene fullførte ikke alle studiebesøkene.

Til sammen, ble 6190 pasienter fulgt opp i median 32 måneder og median eksponeringsvarighet var 728 dager for pasienter i febeksostatgruppen (n=3098) og 719 dager i gruppen som fikk allopurinol (n=3092).

Prosentatsen for det primære MACE-endepunktet var tilsvarende for behandlingsgruppene uansett om disse fikk febeksostat eller allopurinol (henholdsvis 10,8 % mot 10,4 % av pasientene), hazard ratio [HR] 1,03; tosidig repetert 95 % konfidensintervall [CI] 0,89-1,21).

I analysen av de individuelle MACE-komponentene var prosenten kardiovaskulære dødsfall høyere ved behandling med febeksostat enn med allopurinol (4,3 % mot 3,2 % av pasienter; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Prosentatsene med andre MACE-hendelser var tilsvarende for febeksostat- og allopurinol-gruppene, dvs. ikke-dødelig hjerteinfarkt (3,6 % mot 3,8 % av pasienter; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-dødelig slag (2,3 % mot 2,3 % av pasienter; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akutt revaskularisering pga. ustabil angina pectoris (1,6 % mot 1,8 % av pasienter; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Prosentatsen for dødelighet uansett årsak var også høyere med febeksostat enn med allopurinol (7,8 % mot 6,4 % av pasienter; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hovedsakelig grunnet den høyere prosentatsen med kardiovaskulære dødsfall i denne gruppen (se pkt. 4.4).

Proponentsatsen for bekreftede sykehusinnleggelser grunnet hjertesvikt, sykehusinnleggelse for arytmier uten sammenheng med iskemi, venøs tromboembolisk hendelse og sykehusinnleggelse for transitorisk iskemisk anfall (TIA) var sammenliknbar for febeksostat og allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomisert, åpen, blindt-ende punkt studie som sammenliknet kardiovaskulær sikkerhetsprofil ved febeksostat versus allopurinol hos pasienter med kronisk hyperurikemi (der uratavsetninger allerede hadde oppstått) og kardiovaskulære risikofaktorer (det vil si pasienter 60 år og eldre og med minst en annen kardiovaskulær risikofaktor). Pasienter som skulle delta i studien fikk behandling med allopurinol i forkant av randomisering, og dosejustering ble foretatt ved behov i henhold til klinisk vurdering, EULAR-anbefalinger og godkjent dosering. Etter den innledende allopurinol fasen, ble pasienter med en sUA på $<0,36$ mmol/l (<6 mg/dl) eller som fikk maksimal tolerert dose eller maksimalt tillatt dose av allopurinol, randomisert med en ratio på 1:1 for å behandles med enten febeksostat eller allopurinol. Det primære endepunktet i FAST-studien var tiden frem til det første gang oppsto en hendelse som inngår i endepunktet i Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC) sammensatte endepunkt, herunder: i) sykehusinnleggelse på grunn av ikke-fatal hjerteinfarkt eller positiv biomarkør for akutt koronarsyndrom (ACS); ii) ikke-fatal slag; iii) død forårsaket av en kardiovaskulær hendelse. Den primære analysen var basert på en per protocol tilnærming.

Til sammen ble 6128 pasienter randomisert, 3063 til febeksostat og 3065 til allopurinol. I den primære per protocol analysen var febeksostat ikke underlegen allopurinol i forekomsten av det primære endepunkt, som oppsto hos 172 pasienter (1,72 hendelser per 100 pasientår) som sto på febeksostat sammenliknet med 241 pasienter (2,05 hendelser per 100 pasientår) som sto på allopurinol, med en justert HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Per protocol analysen av det primære endepunktet hos undergruppen med pasienter med en sykehistorie med hjerteinfarkt, slag eller akutt koronarsyndrom viste ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene: det oppsto hendelser hos 65 pasienter (9,5%) i febeksostatgruppen og hos 83 pasienter (11,8%) i allopurinolgruppen; justert HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Behandling med febeksostat var ikke assosiert med en økning i kardiovaskulære dødsfall eller dødelighet uansett årsak, til sammen eller i undergruppen med pasienter med en sykehistorie med hjerteinfarkt, slag eller akutt koronarsyndrom på baseline. Til sammen var det færre dødsfall i febeksostatgruppen (62 kardiovaskulære dødsfall og 108 dødsfall uansett av årsak) enn i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulære dødsfall og 174 dødsfall uansett årsak).

Det var en større reduksjon i urinsyrenivåene ved behandling med febeksostat sammenliknet med behandling med allopurinol.

Tumorlysesyndrom

FLORENCE (FLO-01)-studien vurderte effekt og sikkerhet av febeksostat til forebygging og behandling av tumorlysesyndrom. Febeksostat viste en raskere og bedre uratreduserende aktivitet enn allopurinol

FLORENCE var en randomisert (1:1), dobbeltblindet fase III, pivotal studie som sammenliknet febeksostat 120 mg en gang daglig med allopurinol 200 til 600 mg daglig (gjennomsnittlig allopurinol daglig dose [$\pm$ standardavvik]: $349,7 \pm 112,90$), med hensyn til kontroll av serumurinsyrenivåer. Pasienter som skulle delta i studien måtte være kandidater for allopurinolbehandling eller ikke ha tilgang til rasburikase. Primære endepunkter var serumurinsyreareal under kurven (AUC sUA1-8) og endring i serumkreatinin (sC)-nivåer, begge fra baseline til Dag 8.

Totalt 346 pasienter, som gjennomgikk kjemoterapi for hematologisk malignitet med middels til høy risiko for TLS, var inkludert i studien. Gjennomsnittlig AUC sUA1-8 (mgxh/dl) var signifikant lavere med febeksostat ($514,0 \pm 225,71$ vs $708,0 \pm 234,42$; forskjell i minste kvadraters gjennomsnitt: $-196,794$ [95 % konfidensintervall: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Videre, var gjennomsnittlige serumurinsyrenivåer signifikant lavere med febeksostat etter de første 24 timene av behandlingen og ved alle oppfølgingstidspunkter senere. Ingen signifikant forskjell ble funnet for endring i gjennomsnittlig serumkreatinin (%) mellom febeksostat og allopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ vs. $-4,92 \pm 16,70$ respektivt; forskjell i minste kvadrater gjennomsnitt: $4,0970$ [95 % konfidensintervall: $-0,6467$;

8,8406]; $-p=0,0903$). Med hensyn til sekundære endepunkter, ble ingen signifikant forskjell funnet for insidens av laboratorie-TLS (8,1 % og 9,2 % mellom febeksostat- og allpurinolarmene, respektivt, relativ risiko: 0,875 [95% konfidensintervall: 0,4408; 1,7369]; $p=0,8488$) eller for klinisk TLS (1,7 % og 1,2 % mellom febeksostat- og allopurinolarmene, respektivt; relativ risiko: 0,994 [95 % konfidensintervall: 0,9691; 1,0199]; $p=1,0000$). Insidensen av alle uønskede tegn og symptomer (treatment-emergent signs and symptoms) var 67,6 % og 64,7 % for febeksostat og allopurinol, respektivt, og insidensen av bivirkninger var 6,4 % for begge legemidlene. I FLORENCE studien var febeksostat forbundet med bedre kontroll av serumurinsyrenivåer enn allopurinol hos pasienter som var randomisert til å få det sistnevnte legemidlet. Ingen data som sammenligner febeksostat med rasburikase er tilgjengelige.

Effekt og sikkerhet av febeksostat er ikke etablert hos pasienter med akutt alvorlig TLS, f.eks. hos pasienter der andre uratnedsettende regimer var mislykket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske forsøkspersoner økte de maksimale plasmakonsentrasjonene (C_{max}) og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for febeksostat proporsjonalt med dosen etter enkle og gjentatte doser på 10–120 mg. For doser mellom 120 mg og 300 mg ble det observert en økning i AUC for febeksostat som var større enn doseproporsjonal. Det er ingen merkbar akkumulering når doser på 10–240 mg administreres hver 24. time. Febeksostat har en tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 5–8 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske populasjonsanalyser ble utført hos 211 pasienter med hyperurikemi og urinsyregikt som ble behandlet med febeksostat 40–240 mg daglig. Generelt er de farmakokinetiske parametrene for febeksostat beregnet ut fra disse analysene, konsistente med de som er målt hos friske forsøkspersoner. Dette indikerer at friske forsøkspersoner er representative for farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering av pasientpopulasjonen med urinsyregikt.

Absorpsjon

Febeksostat absorberes raskt (t_{max} på 1,0–1,5 t) og godt (minst 84 %). Etter enkle eller gjentatte orale doser på 80 og 120 mg én gang daglig, er C_{max} henholdsvis ca. 2,8–3,2 mikrog/ml og 5,0–5,3 mikrog/ml. Absolutt biotilgjengelighet av febeksostat i tablettform er ikke undersøkt.

Etter gjentatte orale doser på 80 mg én gang daglig eller en enkeltdose på 120 mg sammen med et måltid med høyt fettinnhold, var det en reduksjon på henholdsvis 49 % og 38 % i C_{max} og på 18 % og 16 % i AUC. Det ble imidlertid ikke sett noen klinisk signifikante endringer i prosentvis reduksjon i urinsyre konsentrasjonen i serum der dette ble testet (80 mg, gjentatte doser). Febeksostat kan derfor tas uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}/F) for febeksostat er i området 29 til 75 liter etter orale doser på 10–300 mg. Plasmaproteinbindingen av febeksostat er ca. 99,2 % (primært til albumin) og er konstant i konsentrasjonsområdet som oppnås med doser på 80 og 120 mg. Plasmaproteinbindingen av de aktive metabolittene er i området fra ca. 82 % til 91 %.

Biotransformasjon

Febeksostat metaboliseres i høy grad ved konjugering *via* enzymsystemet uridindifosfatglukuronyltransferase (UDPGT) og oksidering *via* cytokrom P450(CYP)-systemet. Fire farmakologisk aktive hydroksylmetabolitter er identifisert. Av disse ble tre funnet i plasma hos mennesker. Studier *in vitro* med humane levermikrosomer viste at disse oksidative metabolittene ble dannet primært av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9, og febeksostatglukuronid ble hovedsakelig dannet av UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Eliminasjon

Febeksostat elimineres både via lever og nyrer. Etter en oral dose på 80 mg med ^{14}C -merket febeksostat ble ca. 49 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret febeksostat (3 %), acylglukuronidet til virkestoffet (30 %), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (13 %) og andre ukjente

metabolitter (3 %). I tillegg til utskilling via urinen, ble ca. 45 % av dosen gjenfunnet i feces som uendret febeksostat (12 %), acylglukuronidet til virkestoffet (1 %), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (25 %) og andre ukjente metabolitter (7 %).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatte doser med 80 mg febeksostat hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, ble ikke C_{max} for febeksostat endret sammenlignet med hos personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig total AUC for febeksostat økte ca. 1,8 ganger fra 7,5 mikrog-time/ml i gruppen med normal nyrefunksjon til 13,2 mikrog time/ml i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. C_{max} og AUC for de aktive metabolittene økte opptil henholdsvis 2 og 4 ganger. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatte doser med febeksostat på 80 mg hos pasienter med lett (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsatt leverfunksjon ble ikke C_{max} og AUC for febeksostat og dets metabolitter signifikant endret sammenlignet med hos personer med normal leverfunksjon. Ingen studier er utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).

Alder

Det ble ikke observert signifikante endringer i AUC for febeksostat eller dets metabolitter etter gjentatte orale doser av febeksostat hos eldre, sammenlignet med yngre, friske personer.

Kjønn

Etter gjentatte orale doser med febeksostat, var C_{max} og AUC henholdsvis 24 % og 12 % høyere hos kvinner enn hos menn. Vektkorrigert C_{max} og AUC var imidlertid like for kjønnene. Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det vanligvis observert effekter ved doser over den maksimale humane eksponering.

Farmakokinetisk modellering og simulering av data fra rotter antyder at den kliniske dosen merkaptopurin/azatioprin bør reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen når den administreres samtidig med febeksostat for å hindre eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

Karsinogenese, mutagenese, nedsatt fertilitet

Hos hannrotter ble det påvist en signifikant økning i urinblæretumorer (papillomer og karsinomer i overgangsepitetet) kun i forbindelse med xantinavleiring (calculi) i høydosegruppen, ved omtrent 11 ganger human eksponering. Det var ingen signifikant økning i noen andre tumortyper, hverken hos hann- eller hunnmus eller hann- eller hunnrotter. Disse funnene antas å skyldes artsspesifikk purinmetabolisme og urinsammensetning og antas å ikke være relevante for klinisk bruk.

Standardtester for gentoksisitet viste ingen biologisk relevante gentoksiske effekter for febeksostat.

Febeksostat i orale doser på opptil 48 mg/kg/dag hadde ingen effekt på fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter.

Det var ingen tegn til nedsatt fertilitet, teratogene effekter eller fosterskade på grunn av febeksostat. Det forekom maternal toksisitet ved høye doser fulgt av en reduksjon i ablaktasjonsindeks og redusert utvikling av avkommet hos rotter ved ca. 4,3 ganger human eksponering. Teratologistudier utført hos drektige rotter ved ca. 4,3 ganger og drektige kaniner ved ca. 13 ganger human eksponering viste ingen teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumoksid
Silika, kolloidal vannholdig
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Drasjeringsmiddel (gult) som inneholder:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En pappeske som inneholder riktig antall klare blisterbrett i PVC/PCTFE-aluminium (Aclar) med et pakningsvedlegg.

Febuxostat Accord 120 mg

Febuxostat Accord finnes i pakningsstørrelser med 14, 28, 56 og 84 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forhåndsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

120 mg; 17-11800

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018

Dato for siste fornyelse: 07.09.2023

10. OPPDATERINGSDATO

13.09.2024