

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADENURIC 80 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg febuksostat.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 76,50 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Blekgul til gul, filmdrasjert, kapselformet tablett med "80" preget på den ene siden og en delestrek på den andre siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like store doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av kronisk hyperurikemi der uratavsetninger allerede har oppstått (inkludert tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyre gikt).

ADENURIC er indisert til voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Den anbefalte orale dosen av ADENURIC er 80 mg én gang daglig uavhengig av matinntak. Hvis serumurinsyre er >6 mg/dl (357 µmol/l) etter 2–4 uker, kan ADENURIC 120 mg én gang daglig vurderes.

ADENURIC 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 µmol/l).

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

#### *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/minutt, 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).

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

#### *Pediatrisk populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk

ADENURIC 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 med febuxostat hos pasienter med eksisterende alvorlig hjertekarsykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag eller ustabil angina pectoris) bør unngås, med mindre det ikke finnes noen andre hensiktsmessige behandlingsalternativer.

En tallmessig høyere insidens av kardiovaskulære APTC-hendelser (definerte endepunkter fra Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), inkludert kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal slag) rapportert av utprøver ble observert i hele febuxostatgruppen sammenlignet med allopurinolgruppen i APEX- og FACT-studiene (1,3 mot 0,3 hendelser per 100 pasientår), men ikke i CONFIRMS-studien (se pkt. 5.1 for detaljert informasjon om studiene). Insidensen av kardiovaskulære APTC-hendelser rapportert av utprøver i de kombinerte fase 3-studiene (APEX, FACT og CONFIRMS) var 0,7 mot 0,6 hendelser per 100 pasientår. I de langvarige oppfølgingsstudiene var insidensen av kardiovaskulære APTC-hendelser rapportert av utprøver 1,2 mot 0,6 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis febuxostat og allopurinol. Ingen statistisk signifikant forskjell ble funnet, og det er ikke påvist noen årsakssammenheng med febuxostat. Identifiserte risikofaktorer hos disse pasientene var en sykehistorie med aterosklerotisk sykdom og/eller hjerteinfarkt eller med hjertesvikt.

I CARES-undersøkelsen som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (se pkt. 5.1 for utførlig informasjon om studien) var prosentatsen med MACE-hendelser tilsvarende for pasienter behandlet med febuxostat kontra pasienter som ble behandlet med allopurinol (HR 1,03; 95 % CI 0,87-1,23). Det ble observert en høyere prosent for hjertekarrelaterte dødsfall (4,3 % kontra 3,2% av pasienter; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73).

#### *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 behandlingsmåneden med febuxostat. 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/overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8). Febuxostatbehandling bør seponeres omgående dersom det oppstår alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, da 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 febuxostat igjen.

#### *Akutte anfall av urinsyregikt (oppblussing)*

Febuksostatbehandlingen 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 avsetninger i vevet (se pkt. 4.8 og 5.1). Ved oppstart av febuksostatbehandling anbefales NSAID eller kolkisin som profylakse mot oppblussing i minst 6 måneder (se pkt. 4.2).

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

#### *Xantinavsetning*

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 avsetninger i urinveiene. Det er ingen erfaring fra bruk av febuksostat hos disse populasjonene, og bruk anbefales derfor ikke.

#### *Merkaptopurin/azatioprin*

Febuksostat anbefales ikke til pasienter som samtidig behandles med merkaptopurin/azatioprin ettersom febuksostats hemming av xantinoksidase (XO) kan gi økt plasmakonsentrasjon av merkaptopurin/azatioprin, noe som kan føre til alvorlig toksisitet. Det er ikke gjennomført interaksjonsstudier på mennesker.

I de tilfeller kombinasjonen ikke kan unngås, anbefales en reduksjon av dosen merkaptopurin/azatioprin. Med utgangspunkt i modellering og simuleringsanalyse av data fra en preklinisk studie i rotter, bør dosen merkaptopurin/azatioprin når den administreres samtidig med febuksostat, 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 merkaptopurin/azatioprin bør så justeres på grunnlag av behandlingsrespons og debut av etterfølgende toksiske virkninger.

#### *Mottakere av organtransplantat*

Bruk av febuksostat er ikke anbefalt til mottakere av organtransplantat på grunn av manglende erfaring hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

#### *Teofyllin*

Samtidig bruk av febuksostat 80 mg og teofyllin 400 mg enkeltdose hos friske forsøkspersoner viste fravær av farmakokinetiske interaksjoner (se pkt. 4.5). Febuksostat 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 mikroIE/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*

Febuksostattabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### *Merkaptopurin/azatioprin*

På grunnlag av virkningsmekanismen til febeksostat med xantinoksidase (XO)-hemming, anbefales ikke samtidig bruk. Febeksostats hemming av XO kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene som medfører toksisitet. Interaksjonsstudier med febeksostat og legemidler (unntatt teofyllin) som metaboliseres av XO er ikke utført på mennesker.

Modellering og simulasjonsanalyse av data fra en preklinisk studie i rotter viser at dosen merkaptopurin/azatioprin bør reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen ved samtidig administrasjon av febeksostat og merkaptopurin/azatioprin (se pkt. 4.4 and 5.3)

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

### *Rosiglitazon/CYP2C8-substrater*

Febeksostat er vist å være en svak hemmer av CYP2C8 in vitro. I en studie med friske forsøkspersoner påvirket ikke samtidig bruk av febeksostat 120 mg daglig og en 4 mg oral enkeltdose av rosiglitazon farmakokinetikken til rosiglitazon og metabolitten N-desmetylrosiglitazon. Dette indikerer at febeksostat ikke er en CYP2C8-enzymhemmer in vivo. Samtidig bruk av febeksostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater forventes derfor ikke å kreve dosejustering av disse forbindelsene.

### *Teofyllin*

Det er utført en interaksjonsstudie for febeksostat hos friske forsøkspersoner for å vurdere om hemming av XO kan forårsake en økning i sirkulerende teofyllinnivå, som rapportert for andre XO-hemmere. Resultatene fra studien viste at samtidig bruk av febeksostat 80 mg daglig og teofyllin 400 mg enkeltdose ikke påvirker teofyllins farmakokinetikk eller sikkerhet. Spesiell forsiktighet anbefales derfor ikkenår febeksostat 80 mg og teofyllin gis samtidig. Det finnes ingen tilgjengelige data for febeksostat 120 mg.

### *Naproksen og andre glukuronideringshemmere*

Febeksostatmetabolismen er avhengig av uridingleukuronosyltransferase (UGT)-enzym. Legemidler som hemmer glukuronidering, som NSAID og probenecid, kan i teorien påvirke eliminasjon av febeksostat. Hos friske forsøkspersoner ble samtidig bruk av febeksostat og naproksen 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 naproksen eller andre NSAID/COX-2-hemmere relatert til noen klinisk signifikant økning i bivirkninger.

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

### *Indusere av glukuronidering*

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

### *Kolkisin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin*

Febeksostat kan administreres samtidig med kolkisin eller indometacin uten at det er nødvendig å justere dosen av febeksostat eller legemidlet som administreres 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 febuxostat er en svak hemmer av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner førte 120 mg ADENURIC daglig til en gjennomsnittlig økning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, noe som indikerer en potensiell svakt hemmende effekt av febuxostat på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Samtidig administrasjon av febuxostat og andre CYP2D6-substrater forventes derfor ikke å kreve noen dosejustering av disse forbindelsene.

#### *Antacida*

Det er vist at samtidig inntak av antacida som inneholder magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid forsinket absorpsjonen av febuxostat (ca. 1 time) og forårsaker en reduksjon i  $C_{max}$  på 32 %, men det ble ikke observert noen signifikant endring i AUC. Febuxostat kan derfor brukes uten 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 febuxostat på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Febuxostat bør ikke brukes under graviditet.

#### *Amming*

Det er ikke kjent om febuxostat utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist at dette virkestoffet går over i brystmelk og at utviklingen til diende avkom hemmes. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Febuxostat 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 ADENURIC 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 ADENURIC 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) og etter markedsføring var leverfunksjonsforstyrrelser, diaré, kvalme, hodepine, utslett og ødem. 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.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

*Tabell 1: Bivirkninger i kombinerte, langvarige, fase 3-oppfølgingsstudier og etter markedsføring*

|  |  |
|--|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | <u>Sjeldne</u><br>Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*     |
| Forstyrrelser i immunsystemet          | <u>Sjeldne</u><br>Anafylaktisk reaksjon*, legemiddeloverfølsomhet* |
| Endokrine sykdommer                    | <u>Mindre vanlige</u>  |

|  |   |
|--|---|
|  | Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon   |
| Øyesykdommer   | <u>Sjeldne</u><br>Tåkesyn   |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           | <u>Vanlige***</u><br>Oppblussing av urinsyregikt<br><u>Mindre vanlige</u><br>Diabetes mellitus, hyperlipidemi, redusert appetitt, vektøkning<br><u>Sjeldne</u><br>Vekttap, økt appetitt, anoreksi   |
| Psykiatriske lidelser                                  | <u>Mindre vanlige</u><br>Redusert libido, søvnløshet<br><u>Sjeldne</u><br>Nervøsitet  |
| Nevrologiske sykdommer                                 | <u>Vanlige</u><br>Hodepine<br><u>Mindre vanlige</u><br>Svimmelhet, parestesi, hemiparese, søvnløshet, smaksforstyrrelser, hypestesi, hyposmi  |
| Sykdommer i øre og labyrint                            | <u>Sjeldne</u><br>Tinnitus  |
| Hjertesykdommer  | <u>Mindre vanlige</u><br>Atrieflimmer, palpitasjoner, EKG-forandringer<br><u>Sjeldne</u><br>Plutselig hjertedød (SCD)*  |
| Karsykdommer   | <u>Mindre vanlige</u><br>Hypertensjon, rødming, hetetokter  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | <u>Mindre vanlige</u><br>Dyspné, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, hoste  |
| Gastrointestinale sykdommer                            | <u>Vanlige</u><br>Diaré**, kvalme<br><u>Mindre vanlige</u><br>Abdominalsmerter, abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, munntørrehet, dyspepsi, forstoppelse, hyppig avføring, flatulens, gastrointestinalt ubehag<br><u>Sjeldne</u><br>Pankreatitt, munnsår  |
| Sykdommer i lever og galleveier                        | <u>Vanlige</u><br>Leverfunksjonsforstyrrelser**<br><u>Mindre vanlige</u><br>Gallestein<br><u>Sjeldne</u><br>Hepatitt, gulsott*, leverskade*   |
| Hud- og underhudssykdommer                             | <u>Vanlige</u><br>Utslett (inkludert forskjellige typer utslett rapportert med lavere frekvens, se nedenfor)<br><u>Mindre vanlige</u><br>Dermatitt, urticaria, pruritus, hudmisfarging, hudlesjoner, petekkie, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett<br><u>Sjeldne</u><br>Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, generalisert utslett (alvorlig)*, erytem, eksfoliativt utslett, follikulært utslett, vesikulært utslett, pustulært utslett, kløende utslett*, erytematøst utslett, morbilliformt utslett, alopeci, hyperhidrose |

|   |  |
|---|--|
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | <u>Mindre vanlige</u><br>Artralgi, artritt, myalgi, smerter i muskler og skjelett, muskelsvakhet, muskelspasmer, stramme muskler, bursitt<br><u>Sjeldne</u><br>Rabdomyolyse*, leddstivhet, stivhet i muskler og skjelett   |
| Sykdommer i nyrer og urinveier                            | <u>Mindre vanlige</u><br>Nyresvikt, nyrestein, hematuri, pollakisuri, proteinuri<br><u>Sjeldne</u><br>Tubulointerstitiell nefritt*, påtrengende vannlatingsbehov   |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | <u>Mindre vanlige</u><br>Erekttil dysfunksjon  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | <u>Vanlige</u><br>Ødem<br><u>Mindre vanlige</u><br>Utmattelse, brystsmerter, ubehag i brystet<br><u>Sjeldne</u><br>Tørste  |
| Undersøkelser   | <u>Mindre vanlige</u><br>Økt blodamylase, redusert trombocytall, redusert leukocytall, redusert lymfocytall, økt blodkreatin, økt blodkreatinin, redusert hemoglobin, økt blodurea, økte triglyserider i blod, økt blodkolesterol, redusert hematokritt, økt laktatdehydrogenase i blod, økt blodkalium<br><u>Sjeldne</u><br>Økt blodglukose, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert antall røde blodceller, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinfosfokinase i blod* |

\* 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.

#### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febuksostat, 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 febuksostat kan være forbundet med følgende symptomer: hudreaksjoner kjennetegnet ved infiltrert makulopapulær 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).

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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 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: M04A A03

#### Virkningsmekanisme

Urinsyre er sluttproduktet av purinmetabolismen hos mennesker og dannes i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyre. Begge trinnene i denne omdannelsen katalyseres av xantinoksidase (XO). Febuksostat er et 2-aryltiazolderivat som utøver sin terapeutiske effekt ved å redusere urinsyre i serum ved selektiv hemming av XO. Febuksostat 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 febuksostat hemmer både de oksiderte og reduserte formene av XO kraftig. Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer ikke febuksostat andre enzymer som er involvert i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanindeaminase, hypoxantinguanylinfosforibosyltransferase, orotatfosforibosyltransferase, orotidinmonofosfatdekarboksylase eller purinnukleosidfosforylase.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til ADENURIC 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 urinsyregikt. I begge de pivotale fase 3-studier viste ADENURIC 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 µmol/l). I fase 3-studien CONFIRMS, hvor resultatene ble tilgjengelige etter at ADENURIC ble gitt markedsføringstillatelse, var det primære effektendepunktet andelen av pasienter som hadde serumuratnivåer <6,0 mg/dl ved siste besøk. Ingen pasienter med organtransplantat 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), ADENURIC 80 mg daglig (n=267), ADENURIC 120 mg daglig (n=269), ADENURIC 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 ADENURIC 80 mg daglig og ADENURIC 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 µmol/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: ADENURIC 80 mg daglig (n=256), ADENURIC 120 mg daglig (n=251) eller allopurinol 300 mg daglig (n=253).

FACT-studien viste at både ADENURIC 80 mg og ADENURIC 120 mg 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 µmol/l).

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

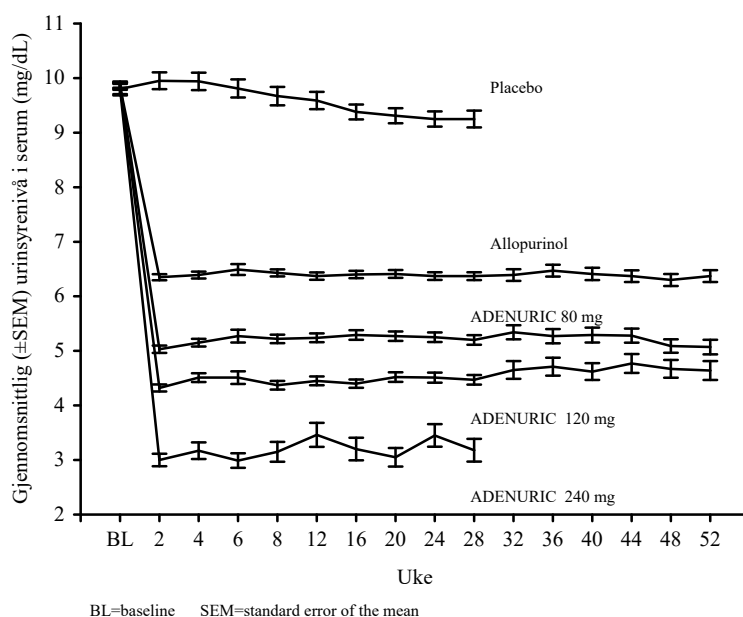
**Tabell 2**  
**Andel pasienter med urinsyrenivå i serum <6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Siste tremånedersbesøk**

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

<sup>1</sup> 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

ADENURIC senket urinsyrenivået i serum raskt og dette vedvarte. En reduksjon i urinsyrenivået i serum til <6,0 mg/dl (357 µmol/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 febuksostat ble brukt til å evaluere sikkerheten til febuksostat 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 febuksostat 40 mg og 80 mg sammenlignet med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos pasienter med urinsyregikt og hyperurikemi. 2269 pasienter ble randomisert: ADENURIC 40 mg daglig (n=757), ADENURIC 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 ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) ved siste besøk var henholdsvis 45 % for 40 mg febeksostat, 67 % for febeksostat 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 ADENURIC 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 reduksjonen i urinsyre konsentrasjonen 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 febeksostat 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  $\geq 10$  mg/dl*

Ca. 40 % av pasientene (kombinasjon av APEX og FACT) hadde en serumurinsyre på  $\geq 10$  mg/dl ved baseline. I denne undergruppen som fikk ADENURIC 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 tallmessig 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 t.o.m. 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: ADENURIC 80 mg daglig (n=649), ADENURIC 120 mg daglig (n=292) og allopurinol 300/100 mg daglig (n=145). Ca. 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 insidensen av oppblussing av 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 µmol/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 febuksostatgruppen (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 febuksostat eller allopurinol (henholdsvis 10,8 % mot 10,4 % av pasientene), hazard ratio [HR] 1,03; tosidig repetert 95 % konfidensintervall [CI] 0,87-1,23).

I analysen av de individuelle MACE-komponentene var prosenten kardiovaskulære dødsfall høyere ved behandling med febuksostat 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 febuksostat- and 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 febuksostat 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).

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske forsøkspersoner økte de maksimale plasmakonsentrasjonene ( $C_{max}$ ) og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for febuksostat 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 febuksostat som var større enn doseproporsjonal. Det er ingen merkbar akkumulering når doser på 10–240 mg administreres hver 24. time. Febuksostat 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 ADENURIC 40–240 mg daglig. Generelt er de farmakokinetiske parametrene for febuksostat 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

Febuksostat 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 µg/ml og 5,0–5,3 µg/ml. Absolutt biotilgjengelighet av febuksostat 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 urinsyrekonsentrasjonen i serum der dette ble testet (80 mg, gjentatte doser). ADENURIC kan derfor tas uavhengig av matinntak.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state ( $V_{ss}/F$ ) for febuksostat er i området 29 til 75 liter etter orale doser på 10–300 mg. Plasmaproteinbindingen av febuksostat 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

Febuksostat 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 febuksostatglukuronid ble hovedsakelig dannet av UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

#### *Eliminasjon*

Febuksostat elimineres både via lever og nyrer. Etter en oral dose på 80 mg med <sup>14</sup>C-merket febuksostat ble ca. 49 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret febuksostat (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 fæces som uendret febuksostat (12 %), acylglukuronidet til virkestoffet (1 %), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (25 %) og andre ukjente metabolitter (7 %).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatte doser med ADENURIC på 80 mg hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, ble ikke  $C_{max}$  for febuksostat endret i forhold til hos personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig total AUC for febuksostat økte ca. 1,8 ganger fra 7,5 µg·time/ml i gruppen med normal nyrefunksjon til 13,2 µg·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 ADENURIC 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 febuksostat 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 febuksostat eller dets metabolitter etter gjentatte orale doser av ADENURIC hos eldre, sammenlignet med yngre, friske personer.

#### *Kjønn*

Etter gjentatte orale doser med ADENURIC 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 and 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 febuksostat 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 overgangsepitelet) kun i forbindelse med xantinavleiring (calculi) i høydosegruppen, ved omtrent 11 ganger human eksponering. Det var ingen signifikant økning i noen andre tumortyper, verken 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 febuksostat.

Febuksostat 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 febuksostat. 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  
Magnesiumstearat  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal vannholdig

#### *Tablettdrasjering*

Opadry II, gul, 85F42129 som inneholder:  
Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogoler 3350  
Talkum  
Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klart blisterbrett (aclar/PVC/aluminium eller PVC/PE/PVDC/aluminium) med 14 tabletter.

ADENURIC 80 mg finnes i pakningsstørrelser med 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luxembourg

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/08/447/001  
EU/1/08/447/002  
EU/1/08/447/005  
EU/1/08/447/006  
EU/1/08/447/007  
EU/1/08/447/008  
EU/1/08/447/013  
EU/1/08/447/014  
EU/1/08/447/015  
EU/1/08/447/016  
EU/1/08/447/017  
EU/1/08/447/018

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2008

Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADENURIC 120 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 120 mg febuksostat.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 114,75 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Blekgul til gul, filmdrasjert, kapselformet tablett med "120" preget på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

ADENURIC er også indisert til forebygging og behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske malignitet med middels-til-høy risiko for tumorlysesyndrom (TLS).

ADENURIC er indisert til voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Urinsyregikt:* Den anbefalte orale dosen av ADENURIC er 80 mg én gang daglig uavhengig av matinntak. Hvis serumurinsyre er >6 mg/dl (357 µmol/l) etter 2–4 uker, kan ADENURIC 120 mg én gang daglig vurderes.

ADENURIC 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 µmol/l).

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

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

ADENURIC-behandling bør igangsettes to dager før oppstart av kjemoterapi og vare i minst 7 dager; men, kan forlenges i inntil 9 dager om klinisk vurdering av kjemoterapiens varighet tilsier det.

#### *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/minutt, 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.

### *Pediatrisk populasjon*

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

### Administrasjonsmåte

Oral bruk

ADENURIC 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

Behandling med febuxostat hos pasienter med eksisterende alvorlig hjertekarsykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag eller ustabil angina pectoris) bør unngås, med mindre det ikke finnes noen andre hensiktsmessige behandlingsalternativer.

En tallmessig høyere insidens av kardiovaskulære APTC-hendelser (definerte endepunkter fra Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), inkludert kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal slag) rapportert av utprøver ble observert i hele febuxostatgruppen sammenlignet med allopurinolgruppen i APEX- og FACT-studiene (1,3 mot 0,3 hendelser per 100 pasientår), men ikke i CONFIRMS-studien (se pkt. 5.1 for detaljert informasjon om studiene). Insidensen av kardiovaskulære APTC-hendelser rapportert av utprøver i de kombinerte fase 3-studiene (APEX, FACT og CONFIRMS) var 0,7 mot 0,6 hendelser per 100 pasientår. I de langvarige oppfølgingsstudiene var insidensen av kardiovaskulære APTC-hendelser rapportert av utprøver 1,2 mot 0,6 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis febuxostat og allopurinol. Ingen statistisk signifikant forskjell ble funnet, og det er ikke påvist noen årsaksammenheng med febuxostat. Identifiserte risikofaktorer hos disse pasientene var en sykehistorie med aterosklerotisk sykdom og/eller hjerteinfarkt eller med hjertesvikt.

I CARES-undersøkelsen som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (se pkt. 5.1 for utførlig informasjon om studien) var prosentdelen med MACE-hendelser tilsvarende for pasienter behandlet med febuxostat kontra pasienter som ble behandlet med allopurinol (HR 1,03; 95 % CI 0,87-1,23). Det ble observert en høyere prosent for hjertekarrelaterte dødsfall (4,3 % kontra 3,2% av pasienter; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73).

### 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 ADENURIC, 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 behandlingsmåneden 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/overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8). Febeksostatbehandling bør seponeres omgående dersom det oppstår alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, da 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 avsetninger 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 ved oppblussing av urinsyregikt.

#### *Xantinavsetning*

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 avsetninger i urinveiene. Dette er ikke observert i den pivotale kliniske studien med ADENURIC i tumorlysesyndromet. P.g.a manglende erfaring med bruk av febeksostat, anbefales det ikke til bruk hos pasienter med Lesch-Nyhan-syndromet.

#### *Merkaptopurin/azatioprin*

Febeksostat anbefales ikke til pasienter som samtidig behandles med merkaptopurin/azatioprin ettersom febeksostats hemming av xantinoksidase (XO) kan gi økt plasmakonsentrasjon av merkaptopurin/azatioprin, noe som kan føre til alvorlig toksisitet. Det er ikke gjennomført interaksjonsstudier på mennesker.

I de tilfeller kombinasjonen ikke kan unngås, anbefales en reduksjon av dosen merkaptopurin/azatioprin. Med utgangspunkt i modellering og simuleringsanalyse av data fra en prekliniske studie i rotter, bør dosen merkaptopurin/azatioprin når den administreres samtidig med febeksostat, reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen for å unngå eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.5 og pkt. 5.3).

Pasienten bør overvåkes nøye og dosen merkaptopurin/azatioprin bør så justeres på grunnlag av behandlingsrespons og debut av etterfølgende toksiske virkninger.

#### *Mottakere av organtransplantat*

Bruk av febeksostat er ikke anbefalt til mottakere av organtransplantat på grunn av manglende erfaring hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

#### *Teofyllin*

Samtidig bruk av febeksostat 80 mg og teofyllin 400 mg enkeltdose hos friske forsøkspersoner viste fravær av farmakokinetiske interaksjoner (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 mikroIE/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-tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **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 toksisitet. Interaksjonsstudier med febuksostat og legemidler (unntatt teofyllin) som metaboliseres av XO er ikke utført i mennesker. Modellering og simuleringsanalyse av data fra en preklinisk studie i rotter viser at dosen merkaptopurin/azatioprin bør reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen ved samtidig administrasjon av febuksostat og merkaptopurin/azatioprin (se pkt. 4.4 og 5.3).

Interaksjonsstudier av febuksostat og cytotoxisk med annen kjemoterapi er ikke utført. 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*. Samtidig bruk av febuksostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater forventes derfor ikke å kreve dosejustering av disse forbindelsene.

#### *Teofyllin*

Det er utført en interaksjonsstudie for febuksostat hos friske forsøkspersoner for å vurdere om hemming av XO kan forårsake en økning i sirkulerende teofyllinnivå, 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 teofyllins farmakokinetikk eller sikkerhet. Spesiell forsiktighet anbefales derfor ikke når febuksostat 80 mg og teofyllin gis samtidig. Det finnes ingen tilgjengelige data for febuksostat 120 mg.

#### *Naproksen og andre glukuronideringshemmere*

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

Febuksostat kan administreres samtidig med naproksen uten at dosejustering av febuksostat eller naproksen er nødvendig.

#### *Indusere av glukuronidering*

Det er mulighet for at potente indukere av UGT-enzymmer kan føre til økt metabolisme og redusert effekt av febuksostat. Overvåking av urinsyrenivået i serum anbefales derfor 1–2 uker etter behandlingsstart med en potent induker av glukuronidering. Omvendt, kan avbrutt behandling med en induker av glukuronidering føre til økte plasmanivåer av febuksostat.

#### *Kolkisin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin*

Febuksostat kan administreres samtidig med kolkisin eller indometacin uten at det er nødvendig å justere dosen av febuksostat eller legemidlet som administreres samtidig.

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

Det er ikke nødvendig å justere dosen av warfarin ved samtidig administrasjon av febuksostat. Bruk av febuksostat (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 febuksostat.

#### *Desipramin/CYP2D6-substrater*

Det er vist at febuksostat er en svak hemmer av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner førte 120 mg ADENURIC daglig til en gjennomsnittlig økning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, noe som indikerer en potensiell svakt hemmende effekt av febuksostat på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Samtidig administrasjon av febuksostat og andre CYP2D6-substrater forventes derfor ikke å kreve noen dosejustering av disse forbindelsene.

#### *Antacida*

Det er vist at samtidig inntak av antacida som inneholder magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid forsinket absorpsjonen av febuksostat (ca. 1 time) og forårsaker en reduksjon i  $C_{max}$  på 32 %, men det ble ikke observert noen signifikant endring i AUC. Febuksostat kan derfor brukes uten 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 febuksostat på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Febuksostat bør ikke brukes under graviditet.

#### *Amming*

Det er ikke kjent om febuksostat utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist at dette virkestoffet går over i brystmelk og at utviklingen til diende avkom hemmes. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Febuksostat 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 ADENURIC på human fertilitet er ukjent.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Søvnhighet, svimmelhet, parestesi og tåkesyn har blitt rapportert ved bruk av febuksostat. Pasientene bør utvise forsiktighet ved bilkjøring, bruk av maskiner eller deltakelse i farlige aktiviteter til de er rimelig sikre på at ADENURIC 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) og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt var leverfunksjonsforstyrrelser, diaré, kvalme, hodepine, utslett og ødem. 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 og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt.*

|  |  |
|--|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | <u>Sjeldne</u><br>Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*   |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          | <u>Sjeldne</u><br>Anafylaktisk reaksjon*, legemiddeloverfølsomhet*   |
| Endokrine sykdommer                                    | <u>Mindre vanlige</u><br>Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon   |
| Øyesykdommer   | <u>Sjeldne</u><br>Tåkesyn  |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           | <u>Vanlige***</u><br>Oppblussing av urinsyregikt<br><u>Mindre vanlige</u><br>Diabetes mellitus, hyperlipidemi, redusert appetitt, vektøkning<br><u>Sjeldne</u><br>Vekttap, økt appetitt, anoreksi                      |
| Psykiatriske lidelser                                  | <u>Mindre vanlige</u><br>Redusert libido, søvnløshet<br><u>Sjeldne</u><br>Nervøsitet   |
| Nevrologiske sykdommer                                 | <u>Vanlige</u><br>Hodepine<br><u>Mindre vanlige</u><br>Svimmelhet, parestesi, hemiparese, søvnighet, smaksforstyrrelser, hypestesi, hyposmi  |
| Sykdommer i øre og labyrint                            | <u>Sjeldne</u><br>Tinnitus   |
| Hjertesykdommer  | <u>Mindre vanlige</u><br>Atrieflimmer, palpitasjoner, EKG-forandringer, venstre greinblokk (se pkt. om tumorlysesyndrom), sinustakykardi (se pkt. om tumorlysesyndrom)<br><u>Sjeldne</u><br>Plutselig hjertedød (SCD)* |
| Karsykdommer   | <u>Mindre vanlige</u><br>Hypertensjon, rødming, hetetokter, indre blødninger (se pkt. om tumorlysesyndrom)   |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | <u>Mindre vanlige</u><br>Dyspné, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, hoste   |

|   |   |
|---|---|
| Gastrointestinale sykdommer                               | <p><u>Vanlige</u><br/>Diaré**, kvalme</p> <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Abdominalsmerter, abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, munntørhet, dyspepsi, forstoppelse, hyppig avføring, flatulens, gastrointestinalt ubehag</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Pankreatitt, munnsår</p>  |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | <p><u>Vanlige</u><br/>Leverfunksjonsforstyrrelser**</p> <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Gallestein</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Hepatitt, gulsott*, leverskade*</p>   |
| Hud- og underhudssykdommer                                | <p><u>Vanlige</u><br/>Utslett (inkludert forskjellige typer utslett rapportert med lavere frekvens, se nedenfor)</p> <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Dermatitt, urticaria, pruritus, hudmisfarging, hudlesjoner, petekkie, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, generalisert utslett (alvorlig)*, erytem, eksfoliativt utslett, follikulært utslett, vesikulært utslett, pustulært utslett, kløende utslett*, erytematøst utslett, morbilliformt utslett, alopeci, hyperhidrose</p> |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Artralgi, artritt, myalgi, smerter i muskler og skjelett, muskelsvakhet, muskelspasmer, stramme muskler, bursitt</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Rabdomyolyse*, leddstivhet, stivhet i muskler og skjelett</p>   |
| Sykdommer i nyrer og urinveier                            | <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Nyresvikt, nyrestein, hematuri, pollakisuri, proteinuri</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Tubulointerstitiell nefritt*, påtrengende vannlatingsbehov</p>   |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Erekttil dysfunksjon</p>   |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | <p><u>Vanlige</u><br/>Ødem</p> <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Utmattelse, brystmerter, ubehag i brystet</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Tørste</p>  |
| Undersøkelser   | <p><u>Mindre vanlige</u><br/>Økt blodamylase, redusert trombocytall, redusert leukocytall, redusert lymfocytall, økt blodkreatin, økt blodkreatinin, redusert hemoglobin, økt blodurea, økte triglyserider i blod, økt blodkolesterol, redusert hematokritt, økt laktatdehydrogenase i blod, økt blodkalium</p> <p><u>Sjeldne</u><br/>Økt blodglukose, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert antall røde blodceller, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinfosfokinase i blod*</p>   |

\* 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.

#### *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 blærer eller slimhinnelesjoner og øyeirritasjon.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor febuxostat kan være forbundet med følgende symptomer: hudreaksjoner kjennetegnet ved infiltrert makulopapulær 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).

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).

#### Tumorlysesyndrom

##### *Sammendrag av sikkerhetsprofilen*

I den randomiserte, dobbeltblinde, fase 3 pivotale FLORENCE (FLO-01)-studien som sammenligner febuxostat 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 ADENURIC ved urinsyregikt, med unntak av de tre bivirkninger som er beskrevet tidligere i tabell 1.

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: Venstre greinblokk, sinus takykardi

Karsykdommer

Mindre vanlige: indre blødning

#### 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **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: M04A A03

#### Virkningsmekanisme



Urinsyre er sluttproduktet av purinmetabolismen hos mennesker og dannes i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyre. Begge trinnene i denne omdannelsen katalyseres av xantinoksidase (XO). Febuksostat er et 2-aryltiazolderivat som utøver sin terapeutiske effekt ved å redusere urinsyre i serum ved selektiv hemming av XO. Febuksostat 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 febuksostat hemmer både de oksiderte og reduserte formene av XO kraftig. Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer ikke febuksostat andre enzymer som er involvert i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanindeaminase, hypoxantinguaninfosforibosyltransferase, orotatfosforibosyltransferase, orotidinmonofosfatdekarboksylase eller purinnukleosidfosforylase.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### Urinsyregikt

Effekten til ADENURIC 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 urinsyregikt. I begge de pivotale fase 3-studier viste ADENURIC 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 µmol/l). I fase 3-studien CONFIRMS, hvor resultatene ble tilgjengelige etter at ADENURIC ble gitt markedsføringstillatelse, var det primære effektendepunktet andelen av pasienter som hadde serumuratinivåer <6,0 mg/dl ved siste besøk. Ingen pasienter med organtransplantat 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), ADENURIC 80 mg daglig (n=267), ADENURIC 120 mg daglig (n=269), ADENURIC 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 ADENURIC 80 mg daglig og ADENURIC 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 µmol/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: ADENURIC 80 mg daglig (n=256), ADENURIC 120 mg daglig (n=251) eller allopurinol 300 mg daglig (n=253).

FACT-studien viste at både ADENURIC 80 mg og ADENURIC 120 mg 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 µmol/l).

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

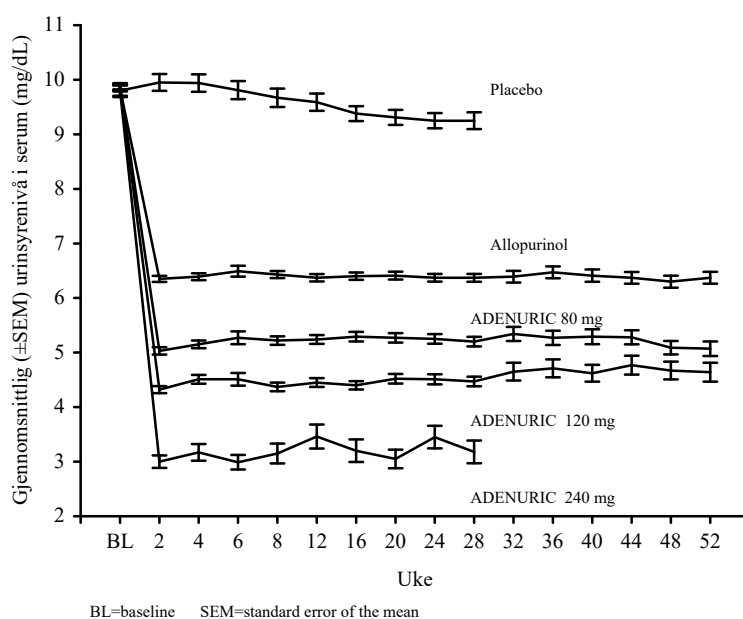
**Tabell 2**  
**Andel pasienter med urinsyrenivå i serum <6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Siste tremånedersbesøk**

| Studie            | ADENURIC<br>80 mg daglig     | ADENURIC<br>120 mg daglig      | Allopurinol<br>300/<br>100 mg daglig <sup>1</sup> |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| APEX<br>(28 uker) | 48 % <sup>*</sup><br>(n=262) | 65 % <sup>*,#</sup><br>(n=269) | 22 %<br>(n=268)                                   |

|   |                  |                    |                 |
|---|------------------|--------------------|-----------------|
| FACT<br>(52 uker)   | 53 %*<br>(n=255) | 62 %*<br>(n=250)   | 21 %<br>(n=251) |
| Kombinererte<br>resultater  | 51 %*<br>(n=517) | 63 %*,#<br>(n=519) | 22 %<br>(n=519) |
| <sup>1</sup> 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.<br>* p < 0,001 mot allopurinol, # p < 0,001 mot 80 mg |                  |                    |                 |

ADENURIC senket urinsyrenivået i serum raskt og dette vedvarte. En reduksjon i urinsyrenivået i serum til <6,0 mg/dl (357 µmol/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: ADENURIC 40 mg daglig (n=757), ADENURIC 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 µmol/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 ≤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 ADENURIC 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 reduksjonen i urinsyre konsentrasjonen 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 febeksostat 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 $\geq 10$ mg/dl*

Ca. 40 % av pasientene (kombinasjon av APEX og FACT) hadde en serumurinsyre på  $\geq 10$  mg/dl ved baseline. I denne undergruppen som fikk ADENURIC 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 tallmessig 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 t.o.m. 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: ADENURIC 80 mg daglig

(n=649), ADENURIC 120 mg daglig (n=292) og allopurinol 300/100 mg daglig (n=145). Ca. 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 febuksostat 80 mg og 120 mg hadde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl ved måned 36).

Data etter tre år viste en reduksjon i insidensen av oppblussing av 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 febuksostat 80 eller 120 mg daglig hadde komplett bedring av primær, følbare 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 febuksostat i TMX-00-004-studien. 116 pasienter ble inkludert og fikk febuksostat 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 µmol/l) ved siste besøk var over 80 % (81-100 %) ved hver febuksostatdose.

I løpet av de kliniske fase-3-studiene ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter behandlet med febuksostat (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 febuksostat (5,5 %) og pasienter som fikk allopurinol (5,8 %) i langvarige, åpne oppfølgingsstudier (se pkt. 4.4).

#### *Langtids studier etter markedsføring*

CARES-studien var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, non-inferiority studie som sammenliknet kardiovaskulære resultater med febuksostat 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/l, ble dosen febuksostat titrert fra 40 mg opp til 80 mg (uavhengig av nyrefunksjon) og dosen allopurinol ble titrert med økning på 100 mg om gangen, 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 febuksostatgruppen (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 febuksostat eller allopurinol (henholdsvis 10,8 % mot 10,4 % av pasientene), hazard ratio [HR] 1,03; tosidig repetert 95 % konfidensintervall [CI] 0,87-1,23).

I analysen av de individuelle MACE-komponentene var prosenten kardiovaskulære dødsfall høyere ved behandling med febuksostat 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 febuksostat- 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). Prosentsatsen for dødelighet uansett årsak var også høyere med febuksostat enn med allopurinol (7,8 % mot 6,4 % av pasienter; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hovedsakelig grunnet den høyere prosentsatsen med kardiovaskulære dødsfall i denne gruppen (se pkt. 4.4).

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

### Tumorlysesyndrom

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

FLORENCE var en randomisert (1:1), dobbeltblind fase III, pivotal studie som sammenlignet ADENURIC 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 serumurinsyre areal under kurven (AUC sUA<sub>1-8</sub>) 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 sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) var signifikant lavere med ADENURIC ( $514,0 \pm 225,71$  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 ADENURIC etter de første 24 timene av behandlingen og ved alle oppfølgingstidspunkter senere. Ingen signifikant forskjell ble funnet for endring i gjennomsnittlig serumkreatinin (%) mellom ADENURIC 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 ADENURIC- og allopurinolarmene, respektivt, relativ risiko:  $0,875$  [95% konfidensintervall:  $0,4408$ ;  $1,7369$ ];  $p = 0,8488$ ) eller for klinisk TLS (1,7% og 1,2% mellom ADENURIC- 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 ADENURIC og allopurinol, respektivt, og insidensen av bivirkninger var 6,4% for begge legemidlene. I FLORENCE studien var ADENURIC forbundet med bedre kontroll av serumurinsyrenivåer enn allopurinol hos pasienter som var randomisert til å få det sistnevnte legemidlet. Ingen data som sammenligner ADENURIC med rasburikase er tilgjengelige.

Effekt og sikkerhet av febuksostat 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 febuksostat 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 febuksostat som var større enn doseproporsjonal. Det er ingen merkbar akkumulering når doser på 10–240 mg administreres hver 24. time. Febuksostat 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 ADENURIC 40–240 mg daglig. Generelt er de farmakokinetiske parametrene for febuksostat 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*

Febuksostat 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 µg/ml og 5,0–5,3 µg/ml. Absolutt biotilgjengelighet av febuksostat 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). ADENURIC kan derfor tas uavhengig av matinntak.

### *Distribusjon*

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state ( $V_{ss}/F$ ) for febuksostat er i området 29 til 75 liter etter orale doser på 10–300 mg. Plasmaproteinbindingen av febuksostat 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*

Febuksostat metaboliseres i høy grad ved konjugering *via* enzymsystemet uridindifosfatglukonyltransferase (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 febuksostatglukuronid ble hovedsakelig dannet av UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

### *Eliminasjon*

Febuksostat elimineres både *via* lever og nyrer. Etter en oral dose på 80 mg med  $^{14}\text{C}$ -merket febuksostat ble ca. 49 % av dosen gjenfunnet i urinen som uendret febuksostat (3 %), acylglukuronid 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 fæces som uendret febuksostat (12 %), acylglukuronid til virkestoffet (1 %), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (25 %) og andre ukjente metabolitter (7 %).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatte doser med ADENURIC på 80 mg hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, ble ikke  $C_{\max}$  for febuksostat endret i forhold til hos personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig total AUC for febuksostat økte ca. 1,8 ganger fra 7,5 µg·time/ml i gruppen med normal nyrefunksjon til 13,2 µg·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 ADENURIC 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 febuksostat 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 febuksostat eller dets metabolitter etter gjentatte orale doser av ADENURIC hos eldre, sammenlignet med yngre, friske personer.

### *Kjønn*

Etter gjentatte orale doser med ADENURIC var  $C_{\max}$  og AUC henholdsvis 24 % og 12 % høyere hos kvinner enn hos menn. Vekt-korrigert  $C_{\max}$  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 febuksostat 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 overgangsepitelet) kun i forbindelse med xantinavleiring (calculi) i høydosegruppen, ved omtrent 11 ganger human eksponering. Det var ingen signifikant økning i noen andre tumortyper, verken 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 febuksostat.

Febuksostat 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 febuksostat. 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  
Magnesiumstearat  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal vannholdig

#### *Tablettdrasjering*

Opadry II, gul, 85F42129 som inneholder:  
Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogoler 3350  
Talkum  
Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klart blisterbrett (aclar/PVC/aluminium eller PVC/PE/PVDC/aluminium) med 14 tabletter.

ADENURIC 120 mg finnes i pakningsstørrelser med 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/08/447/003  
EU/1/08/447/004  
EU/1/08/447/009  
EU/1/08/447/010  
EU/1/08/447/011  
EU/1/08/447/012  
EU/1/08/447/019  
EU/1/08/447/020  
EU/1/08/447/021  
EU/1/08/447/022  
EU/1/08/447/023  
EU/1/08/447/024

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2008  
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
FR-38300 Bourgoin Jallieu  
Frankrike

eller

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2. i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADENURIC 80 mg tabletter, filmdrasjerte  
febuksostat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 80 mg febuksostat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose (som monohydrat).  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
42 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:  
Menarini International O. L. S. A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/08/447/001 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/002 84 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/005 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/006 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/007 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/008 98 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/013 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/014 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/015 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/016 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/017 84 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/018 98 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADENURIC 80 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PVC/ACLAR/ALUMINIUM ELLER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADENURIC 80 mg tabletter  
febuksostat

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Menarini International O. L. S. A.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADENURIC 120 mg tabletter, filmdrasjerte  
febuksostat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 120 mg febuksostat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose (som monohydrat).  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
42 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:  
Menarini International O. L. S. A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luxembourg

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/08/447/003 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/004 84 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/009 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/010 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/011 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/012 98 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/019 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/020 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/021 42 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/022 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/023 84 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/447/024 98 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADENURIC 120 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PVC/ACLAR/ALUMINIUM ELLER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADENURIC 120 mg tabletter  
febuksostat

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Menarini International O. L. S. A.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **ADENURIC 80 mg filmdrasjerte tabletter ADENURIC 120 mg filmdrasjerte tabletter febuksostat**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ADENURIC er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADENURIC
3. Hvordan du bruker ADENURIC
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADENURIC
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva ADENURIC er og hva det brukes mot**

ADENURIC tabletter inneholder virkestoffet febeksostat og brukes til å behandle urinsyregikt, som er forbundet med for høyt nivå av en forbindelse som kalles urinsyre (urat) i kroppen. Noen mennesker kan få for mye urinsyre i blodet slik at urinsyren ikke lenger kan holde seg oppløst. Når dette skjer, kan det danne seg krystaller av urinsyre i og rundt leddene og nyrene. Disse krystallene kan forårsake plutselig, kraftig smerte, rødhet, varmfølelse og hevelse i et ledd (anfall av såkalt urinsyregikt). Hvis tilstanden ikke behandles, kan det dannes større avleiringer, kalt tofusknuter, i og rundt leddene. Slike tofusknuter kan forårsake skade på ledd og bein.

ADENURIC virker ved å redusere mengden av urinsyre. Når ADENURIC brukes én gang daglig holdes urinsyrenivået lavt, dannelsen av krystaller stoppes, og symptomene reduseres over tid. Hvis urinsyrenivået holdes tilstrekkelig lavt over en lang nok periode, kan også tofusknutene skrumpe inn.

ADENURIC 120 mg tabletter er også brukt til å behandle og forebygge høye blodnivåer av urinsyre som kan forekomme når du begynner med kjemoterapi for blodkreft. Ved kjemoterapi blir kreftceller ødelagt og urinsyrenivåer øker i blodet, om ikke dannelse av urinsyre forhindres.

ADENURIC er til voksne.

#### **2. Hva du må vite før du bruker ADENURIC**

##### **Bruk ikke ADENURIC**

- dersom du er allergisk overfor febeksostat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

## Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker ADENURIC:

- dersom du har eller har hatt hjertesvikt, hjerteproblemer eller slag
- dersom du har eller har hatt nyresykdom og/eller alvorlig allergisk reaksjon overfor Allopurinol (et legemiddel som brukes til å behandle urinsyregikt)
- dersom du har eller har hatt leversykdom eller leverfunksjonsforstyrrelser
- dersom du behandles for høye urinsyrenivåer som et resultat av Lesch-Nyhan-syndrom (en sjelden arvelig tilstand med for mye urinsyre i blodet)
- dersom du har problemer med skjoldbruskkjertelen

Avbryt behandling med dette legemidlet hvis du får allergiske reaksjoner overfor ADENURIC (se også avsnitt 4). Mulige symptomer på allergiske reaksjoner kan være:

- utslett, inkludert alvorlige former (f.eks. blemmer, knuter, kløende og flassende utslett), kløe
- hevelse i armer, ben eller ansikt
- pustevansker
- feber med forstørrede lymfeknuter
- men også alvorlige, livstruende allergiske tilstander med hjerte- og kretsløpssvikt.

Legen kan velge å avbryte din behandling med Adenuric for alltid.

Det har vært sjeldne tilfeller av mulig livstruende hudutslett (Stevens-Johnsons syndrom) ved bruk av ADENURIC, som først ser ut som rødlige prikker eller runde flekker ofte med en blemme i midten, på overkroppen. Det kan også omfatte sår i munn, svelg, nese og kjønnsorganer samt konjunktivitt (røde og hovne øyne). Utslettet kan utvikle seg til omfattende blemmedannelse eller avskalling av huden. Hvis du har fått Stevens-Johnsons syndrom ved bruk av ADENURIC, skal du aldri bruke febuksostat igjen. Hvis du får et utslett eller slike hudsymptomer, skal du straks rådføre deg med en lege og fortelle at du tar dette legemidlet.

Dersom du har et anfall av urinsyregikt nå (plutselig, kraftig smerte, ømhet, rødhet, varmfølelse og hevelser i et ledd), vent til anfallet av urinsyregikt avtar før du begynner behandlingen med ADENURIC.

Hos enkelte kan urinsyregikten blusse opp når de begynner med visse legemidler som kontrollerer urinsyrenivået. Ikke alle opplever dette, men du kan få oppblussing selv om du bruker ADENURIC, særlig i løpet av de første ukene eller månedene med behandling. Det er viktig at du fortsetter å bruke ADENURIC selv om du opplever oppblussing, fordi ADENURIC fremdeles virker ved å redusere mengden urinsyre. Hvis du fortsetter å ta ADENURIC hver dag vil urinsyregikten etter hvert blusse sjeldnere opp og bli mindre smertefull.

Dersom det er nødvendig vil legen din ofte forskrive andre legemidler som bidrar til å forebygge eller behandle symptomene på oppblussing (som smerter eller hevelser i leddene).

Hos pasienter med svært høye nivåer av salter fra urinsyre (f.eks. de som gjennomgår kjemoterapi for kreft), kan behandling med urinsyrenedsettende legemidler føre til avsetning av xanthin i urinveiene, med mulige stener, til tross for at dette ikke er observert hos pasienter behandlet med ADENURIC for tumorlysesyndrom.

Legen din kan be deg om å ta blodprøver for å sjekke at leveren din fungerer normalt.

## Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått.

## Andre legemidler og ADENURIC

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig at du informerer lege eller apotek hvis du bruker legemidler som inneholder noen av virkestoffene som er nevnt nedenfor. Disse legemidlene og ADENURIC kan påvirke hverandre, og dermed kan legen ønske å gjøre nødvendige tiltak:

- Merkaptopurin (brukes til å behandle av kreft)
- Azatioprin (brukes til å svekke immunforsvaret)
- Teofyllin (brukes til å behandle astma)

### **Graviditet og amming**

Det er ikke kjent om ADENURIC kan forårsake fosterskade ADENURIC bør ikke brukes under svangerskap. Det er ikke kjent om ADENURIC går over i morsmelk. Ikke bruk ADENURIC hvis du ammer eller planlegger å amme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vær klar over at du kan oppleve svimmelhet, tretthet, tåkesyn og nummenhet eller prikkende/stikkende følelse under behandling, og at du ikke bør kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever dette.

### **ADENURIC inneholder laktose**

ADENURIC tablett inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker ADENURIC**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den vanlige dosen er en tablett daglig. Baksiden av blisterpakningen er merket med ukedager for å hjelpe deg å sjekke at du har tatt din daglige dose.
- Tablettene tas gjennom munnen og kan tas med og uten mat.

#### *Urinsyregikt*

ADENURIC finnes som tablett på 80 mg eller 120 mg. Legen din har forskrevet den styrken som er best egnet for deg.

Fortsett å bruke ADENURIC hver dag, selv om du ikke opplever oppblussing eller anfall av urinsyregikt.

#### *Forebygging og behandling av høye urinsyrenivåer hos pasienter som gjennomgår kjemoterapi*

ADENURIC er tilgjengelig som en 120 mg tablett.

Begynn å ta ADENURIC to dager før kjemoterapi og fortsett å bruke det i følge råd fra legen.

Behandling er vanligvis kortvarig.

Delestreken på 80 mg tablett er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene hvis det er vanskelig å svelge den hel.

### **Dersom du tar for mye av ADENURIC**

Ved utilsiktet overdosering må du rådføre deg med legen din eller kontakte nærmeste legevakt eller avdeling for øyeblikkelig hjelp.



## Dersom du har glemt å ta ADENURIC

Hvis du har glemt en dose med ADENURIC, tar du den så snart du husker det, hvis det ikke er like før du skal ta neste dose. Da hopper du over den glemte dosen og tar neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

## Dersom du avbryter behandling med ADENURIC

Selv om du føler deg bedre må du ikke slutte å bruke ADENURIC uten å rådføre deg med legen din. Hvis du slutter å bruke ADENURIC kan urinsyrenivået begynne å øke igjen, og symptomene dine kan forverres fordi det dannes seg nye krystaller av urinsyre i og rundt ledd og nyrer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avbryt behandling med dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart eller nærmeste sykehus, hvis disse sjeldne bivirkningene (kan ramme inntil 1 av 1000 personer) forekommer, da en alvorlig allergisk reaksjon kan oppstå.

- anafylaktiske reaksjoner, legemiddeloverfølsomhet (se også avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- mulig livstruende hudutslett kjennetegnet ved dannelse av blemmer og avskalling av huden og innsiden av kroppens hulrom, f.eks. munn og kjønnsorganer, smertefulle sår i munn og/eller kjønnsorganområdet, sammen med feber, sår hals og tretthet (Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse), eller med forstørrede lymfeknuter, leverforstørrelse, hepatitt (eventuelt leversvikt), økning i antall hvite blodceller i blodet (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer - DRESS) (se avsnitt 2)
- generaliserte hudutslett

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 10 personer) er:

- unormale leverprøveresultater
- diaré
- hodepine
- utslett (inkludert forskjellig typer utslett, se nedenfor i avsnittene "mindre vanlige" og "sjeldne")
- kvalme
- økning i symptomer på urinsyregikt
- lokal hevelse på grunn av opphopning av væske i vev (ødem)

Andre bivirkninger som ikke er nevnt over er listet under

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 100 personer) er:

- nedsatt appetitt, endrede blodsukkernivåer (diabetes), der kraftig tørste kan være et symptom, økt mengde av fett i blodet, vektøkning
- manglende sexlyst
- søvnproblemer, søvnighet
- svimmelhet, nummenhet, prikkende/stikkende, nedsatt eller endret følelse (hypestesi, hemiparese eller parestesi), endret smakssans, redusert luktesans (hyposmi)
- unormalt EKG (hjerterundersøkelse), uregelmessig eller rask hjerterytme, hjertebank (palpitasjon)
- hetetokter eller rødme (f.eks. rødhet i ansikt eller på hals), økt blodtrykk, blødning (indre blødning bare observert hos pasienter som får kjemoterapi for blodsykdommer)

- hoste, kortpustethet, ubehag eller smerter i brystet, betennelse i nesegangene og/eller svelget (øvre luftveisinfeksjon), bronkitt
- munntørrhet, magesmerter/ubehag eller luft i magen, halsbrann/fordøyelsesproblemer, forstoppelse, hyppig avføring, oppkast, ubehag i magen
- kløe, elveblest (hudutslett), betennelse i huden, misfarget hud, små røde eller lilla flekker på huden, små flate røde flekker på huden, flate røde områder på huden som er dekket med små sammenflytende klumper, utslett, hudområder med rødme og flekker, andre typer hudlidelser
- muskelkramper, muskelsvakhhet, smerter/verking i muskler/ledd, betennelse i slimposen rundt ledd eller artritt (betennelse i ledd som vanligvis følges av smerter, hovenhet og/eller stivhet), smerter i armer og ben, rygg smerter, muskelspasmer
- blod i urinen, unormalt hyppig vannlating, unormale urinprøver (økt proteinnivå i urinen), nedsatt nyrefunksjon
- utmattelse, brystmerter, ubehag i brystet
- steiner i galleblæren eller gallegangene (gallestein)
- økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon (TSH)
- endret blodsammensetning eller antall blodceller eller blodplater (unormale blodprøveresultater)
- nyrestein
- ereksjonsproblemer

#### **Sjeldne bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 1000 personer) er:

- muskelskade, en tilstand som i sjeldne tilfeller kan være alvorlig. Den kan medføre muskelproblemer, og den kan, særlig hvis du samtidig føler deg uvel eller har høy kroppstemperatur, skyldes unormal muskelnedbrytning. Kontakt lege umiddelbart dersom du får muskelsmerter, ømhet eller svakhhet
- kraftig hevelse i dype hudlag, spesielt rundt lepper, øyne, kjønnsorganer, hender, føtter eller tunge, eventuelt med plutselige pustevansker
- høy feber i kombinasjon med meslingeaktig hudutslett, forstørrede lymfeknuter, leverforstørrelse, hepatitt (eventuelt leversvikt), økning i antall hvite blodceller i blodet (leukocytose, med eller uten eosinofili)
- hudrødme (erytem), ulike typer utslett (f.eks. kløende, med hvite flekker, med blemmer, med pussholdige blemmer, med hudavskalling, meslingeaktig utslett), utbredt erytem, nekrose (vevsdød) og blemmedannelse med løsning av overhud og slimhinner, som medfører avskalling og eventuelt sepsis (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nervøsitet
- tørste
- øresus
- tåkesyn, synsforandringer
- nedsatt hørselhårtap
- munnsår
- betennelse i bukspyttkjertelen: vanlige symptomer er magesmerter, kvalme og oppkast
- økt svetting
- vekttap, økt appetitt, ukontrollert tap av appetitt (anoreksi)
- stivhet i muskler og/eller ledd
- unormalt lavt antall blodceller (hvite eller røde blodceller eller blodplater)
- påtrengende vannlatingsbehov
- endret eller redusert urinmengde på grunn av nyrebetennelse (tubulointerstitiell nefritt)
- leverbetennelse (hepatitt)
- gulning av huden (gulsott)
- leverskade
- økt nivå av kreatinfosfokinase i blod (et tegn på muskelskade)
- plutselig hjertedød

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer ADENURIC

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### Sammensetning av ADENURIC

Virkestoff er febuksostat.

Én tablett inneholder 80 mg eller 120 mg febuksostat.

Andre innholdsstoffer er:

*Tablettkjerne:* laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, vannholdig kolloidal silika

*Filmdrasjering:* Opadry II, gul, 85F42129 som inneholder: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogoler 3350, talkum, gult jernoksid (E172)

### Hvordan ADENURIC ser ut og innholdet i pakningen

ADENURIC filmdrasjerte tabletter er blekgule til gule og kapselformede.

De filmdrasjerte tablettene på 80 mg er merket med "80" på den ene siden og på motsatt side med en delelinje. De filmdrasjerte tablettene på 120 mg er merket med "120" på den ene siden.

ADENURIC 80 mg og 120 mg pakkes i klart blisterbrett (aclar/PVC/aluminium eller PVC/PE/PVDC/aluminium) med 14 tabletter.

ADENURIC 80 mg og 120 mg finnes i pakningsstørrelser med 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luxembourg

#### Tilvirker

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Frankrike

eller

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Tyskland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

**Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +468355933

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

Laboratorios Menarini S.A.  
Tel: +34-93 462 88 00

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel : + 385 1 4821 361

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC”  
Tel: +370 52 691 947

**Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 23501301

**Malta**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +352 264976

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +468355933

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH.  
Tel: +43 1 879 95 85-0

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500

**România**

Berlin-Chemie A.Menarini Group S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 2160

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +468355933

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730

**Italia**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY  
Puh/Tel: +358 403 000 760

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +468355933

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210

**United Kingdom**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>