

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Febuxostat Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg febuksostaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

- laktoosi: 73 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaaleanpunertava, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre. Tabletin mitat: noin 16 mm x 8 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Febuxostat Krka on tarkoitettu kroonisen hyperurikemian hoitoon silloin, kun uraattikiteitä on jo päässyt muodostumaan (mm. kun potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä ja/tai kihtiartriitti).

Febuxostat Krka on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Febuxostat Krka -tablettien suositusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkkeen voi ottaa aterioista riippumatta. Jos seerumin virtsahappopitoisuus on 2–4 viikon kuluttua > 6 mg/dl (357 µmol/l), voidaan harkita Febuxostat Krka -annoksen suurentamista 120 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Febuxostat Krka vaikuttaa niin nopeasti, että seerumin virtsahappopitoisuus voidaan tarkistaa 2 viikon kuluttua. Hoidon tavoitteena on saada seerumin virtsahappopitoisuus laskemaan alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) ja myös pysymään sen alla.

Kihtikohtausten estohoitoa suositellaan jatkettavaksi vähintään 6 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 5.2) ei ole täysin selvitetty. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla. Suositusannos lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 80 mg. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti tietoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Febuxostat Krka -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Febuxostat Krka otetaan suun kautta ja voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.8).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sydän ja verisuonisto

Potilailla, joilla oli todettu merkittävä sydän- ja verisuonitauti (kuten sydäninfarkti, aivohalvaus tai epävakaa sepelvaltimotauti), havaittiin valmisteen kehitystyön aikana ja yhdessä rekisteröinnin jälkeisessä tutkimuksessa (CARES) enemmän kuolemaan johtaneita sydän- ja verisuonitapahtumia febüksostaatin käytön yhteydessä verrattuna allopurinoliin.

Seuraavassa rekisteröinnin jälkeisessä tutkimuksessa (FAST) febüksostaatti oli kuitenkin vähintään samanveroinen kuin allopurinoli sekä kuolemaan johtaneiden että kuolemaan johtamattomien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuuden suhteen.

Tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja tämän ryhmän potilaita on seurattava säännöllisesti.

Katso lisätietoja febüksostaatin kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta kohdista 4.8 ja 5.1.

#### Lääkeaineallergia / yliherkkyys

Vaikuttavan aineen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergisia/yliherkkyysreaktioita, hengenvaarallinen Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi mukaan lukien, sekä akuutteja anafylaktisia reaktioita/sokkeja. Nämä reaktiot ilmaantuivat useimmiten febüksostaattihoiton ensimmäisen kuukauden aikana. Osalla, mutta ei kaikilla, näistä potilaista raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa ja/tai aiempaa yliherkkyyttä allopurinolille. Vaikeisiin yliherkkyysreaktioihin, myös lääkeaineihottumaan, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), liittyi joissakin tapauksissa kuumetta, hematologisia vaikutuksia, munuais- tai maksa-affisio.

Potilaalle on kerrottava allergisten/yliherkkyysreaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on kehotettava tarkkailemaan niiden ilmaantumista (ks. kohta 4.8). Jos vakava allerginen/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien, ilmaantuu, febüksostaattihoito on lopetettava välittömästi, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allerginen/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febüksostaattihoitoa.

#### Akuutit kihtikohtaukset (kihdin paheneminen)

Febüksostaattihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi. Febüksostaatti voi aiheuttaa akuutteja kihtikohtauksia hoidon alkuvaiheessa. Tämä johtuu seerumin virtsahappopitoisuuden muutoksista ja siitä aiheutuvasta kudoksiin kertyneen uraatin vapautumisesta

(ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Febuksostaattihoitoa aloitettaessa potilaalle on suositeltavaa määrätä jotakin ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (NSAIDia) tai kolkisiinia kihtikohtausten estoon vähintään 6 kuukauden ajaksi (ks. kohta 4.2).

Febuksostaattihoitoa ei saa keskeyttää, jos potilas saa hoidon aikana kihtikohtauksen. Kohtaus hoidetaan potilaalle sopivalla tavalla varsinaista hoitoa keskeyttämättä. Febuksostaattihoiton jatkaminen keskeytyksellä vähentää myöhempien kihtikohtausten esiintymistä ja voimakkuutta.

### Ksantiinikiteet

Febuksostaatti saattaa harvinaisissa tapauksissa suurentaa virtsan absoluuttista ksantiinipitoisuutta niin paljon, että virtsateihin muodostuu ksantiinikiteitä. Tämä koskee potilaita, joiden uraattituotanto on huomattavasti normaalia voimakkaampaa (esim. syöpä, syöpähoidot, Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Tällaisten potilaiden febuksostaattihoidosta ei ole kokemusta, joten sitä ei myöskään suositella.

### Merkaptopuriini/atsatiopriini

Febuksostaatin määräämistä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti merkaptopuriinia/atsatiopriinia, ei suositella, koska febuksostaatin aikaansaama ksantiinioksidaasin estyminen saattaa suurentaa merkaptopuriinin/atsatiopriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi aiheuttaa vaikeaa toksisuutta. Jos tämän yhdistelmän käyttöä ei voida välttää, merkaptopuriinin/atsatiopriinin annosta suositellaan pienentämään enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.5 ja 5.3).

Potilasta on seurattava tarkoin ja merkaptopuriinin/atsatiopriinin annosta on sen jälkeen säädettävä hoitovasteen arvioinnin ja mahdollisten toksisten vaikutusten ilmaantumisen mukaan.

### Elinsiirtopotilaat

Febuksostaatin käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella, sillä tämän potilasryhmän hoidosta tällä valmisteella ei ole kokemusta (ks. kohta 5.1).

### Teofylliini

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun febuksostaattia (80 mg) ja teofylliiniä (400 mg kerta-annos) annettiin samanaikaisesti terveille tutkimushenkilöille (ks. kohta 4.5). Febuksostaattia (80 mg) voidaan käyttää samanaikaisesti teofylliinin kanssa ilman plasman teofylliinipitoisuuksien suurenemisen riskiä. 120 mg febuksostaattihoitoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

### Maksa

Vaiheen 3 yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa febuksostaattia saaneilla potilailla (5,0 %) todettiin lieviä maksan toiminnan poikkeavuuksia. Maksan toimintakokeiden tekemistä suositellaan ennen febuksostaattihoiton aloittamista ja sen jälkeen määräjain lääkärin tekemän kliinisen arvion mukaan (ks. kohta 5.1).

### Kilpirauhanen

Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa TSH-arvojen nousua (> 5,5 µIU/ml) todettiin pitkäkestoista febuksostaattihoitoa saaneilla potilailla (5,5 %). Febuksostaattia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on todettu muutoksia kilpirauhasen toiminnassa (ks. kohta 5.1).

### Apuaineet

Febuxostat Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Merkaptopuriini/atsatiopriini

Febuksostaatilla on ksantiinioksidaasia estävä vaikutus, joten näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Febuksostaatin ksantiinioksidaasia estävä vaikutus saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa siten luuydintoksisuutta.

Merkaptopuriinin/atsatiopriinin annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä annetaan samanaikaisesti febuksostaatin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Ehdotettu annosmuutos perustui rotilla saaduista prekliinisistä tiedoista tehtyyn mallintamiseen ja simulaatioanalyysiin. Muutoksen riittävyys varmistettiin tuloksilla kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta, jossa terveet vapaaehtoiset saivat pelkästään atsatiopriinia 100 mg tai atsatiopriinia pienennetyllä annoksella (25 mg) yhdistelmänä febuksostaatin (40 tai 120 mg) kanssa. Febuksostaatin ja muiden solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Muun solunsalpaajahoidon aikana annetun febuksostaatin turvallisuudesta ei ole tietoa.

##### Rosiglitsoni/CYP2C8:n substraatit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2C8:n estäjä *in vitro*. Tutkimuksessa terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin (120 mg x 1) ja rosiglitsonin (4 mg kerta-annos suun kautta) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut rosiglitsonin eikä sen metaboliitin N-desmetyylirosiglitsonin farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti ei estä CYP2C8-entsyymiä *in vivo*. Näin ollen febuksostaatin samanaikainen käyttö rosiglitsonin tai muiden CYP2C8:n substraattien kanssa ei todennäköisesti edellytä kyseisten lääkkeiden annoksen muuttamista.

##### Teofylliini

Terveillä tutkimushenkilöillä on tehty febuksostaattia koskeva yhteisvaikutustutkimus, jossa arvioitiin, suurentaako ksantiinioksidaasin esto veren teofylliinipitoisuuksia kuten muiden ksantiinioksidaasin estäjien yhteydessä on ilmoitettu. Tutkimustulokset osoittivat, että febuksostaatin (80 mg x 1) samanaikainen käyttö teofylliinin (400 mg kerta-annos) kanssa ei vaikuttanut teofylliinin farmakokinetiikkaan eikä turvallisuuteen. Näin ollen febuksostaatin (80 mg) ja teofylliinin samanaikainen käyttö ei vaadi erityistä varovaisuutta. 120 mg febuksostaattihoitoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

##### Naprokseeni ja muut glukuronidaation estäjät

Febuksostaatin metabolia riippuu UDP-glukuronyylitransferaasista (UGT-entsyymeistä). Glukuronidaatiota estävät lääkkeet, kuten ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja probenesidi, voivat teoriassa vaikuttaa febuksostaatin eliminaatioon. Terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin ja naprokseenin (250 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi febuksostaattialtistusta ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % ja  $t_{1/2}$  26 %). Kliinisissä tutkimuksissa naprokseenin tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden/COX-2-estäjien käyttöön ei liittynyt kliinisesti merkityksellistä haittatapahtumien ilmaantuvuuden suurenemista.

Febuksostaattia ja naprokseenia saa käyttää samanaikaisesti eikä kummankaan lääkkeen annostusta tarvitse muuttaa.

##### Glukuronidaation indusorit

UGT-entsyymien toimintaa voimakkaasti indusoivat lääkkeet saattavat kiihdyttää febuksostaatin metaboliaa ja heikentää sen tehoa. Siksi seerumin virtsahappopitoisuuksia suositellaan seuraamaan 1–2 viikon ajan glukuronidaatiota voimakkaasti indusoivien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen.

Glukuronidaation indusorien käytön lopettaminen voi puolestaan suurentaa febuksostaatin pitoisuuksia plasmassa.

#### Kolkisiini/indometasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini

Febuksostaattia saa käyttää samanaikaisesti kolkisiinin tai indometasiinin kanssa. Annosmuutokset eivät ole tarpeen.

Samanaikainen hydroklooritiatsidihoito ei vaadi febuksostaattiannoksen muuttamista.

Febuksostaatin ja varfariinin yhteiskäyttö ei vaadi varfariiniannoksen muuttamista. Febuksostaatin (80 mg tai 120 mg kerran päivässä) antaminen varfariinin kanssa ei vaikuttanut varfariinin farmakokinetiikkaan terveillä tutkimushenkilöillä. Febuksostaatin yhteiskäyttö ei vaikuttanut INR-arvoon eikä hyytymistekijä VII:n aktiivisuuteen.

#### Desipramiini/CYP2D6:n substraatit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2D6:n estäjä *in vitro*. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa suurensi desipramiinin (CYP2D6:n substraatti) AUC-arvoa keskimäärin 22 %. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti saattaa olla heikko CYP2D6-entsyymien estäjä myös *in vivo*. Febuksostaatin ja muiden CYP2D6:n substraattien yhteiskäytön ei odoteta vaativan näiden lääkeaineiden annosmuutoksia.

#### Antasidit

Magnesiumhydroksidia ja alumiinihydroksidia sisältävien antasidien on osoitettu hidastavan samanaikaisesti annetun febuksostaatin imeytymistä (noin 1 tunnilla) ja pienentävän sen huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 32 %, mutta AUC-arvossa ei todettu merkitseviä muutoksia. Febuksostaattia saa siten käyttää samanaikaisesti antasidien kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tiedot hyvin rajallisesta määrästä valmisteelle altistuneita raskauksia eivät viittaa febuksostaatin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Febuksostaattia ei pidä käyttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö febuksostaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa tämän lääkeaineen on havaittu erittyvän maitoon ja vaikuttavan haitallisesti poikasten kehitykseen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Febuksostaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

#### Hedelmällisyys

Eläimillä annoksiin 48 mg/kg/vrk saakka tehdyt reproduktiotutkimukset eivät viitanneet hedelmällisyyteen kohdistuviin annosriippuvaisiin haittavaikutuksiin (ks. kohta 5.3). Febuxostat Krka -valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Febuksostaatin käytön yhteydessä on raportoitu uneliaisuutta, heitehuimausta, parestesioita ja näön sumenemista. Ajaminen, koneiden käyttö ja muut vaaralliset toimet edellyttävät varovaisuutta, kunnes potilas on kohtuullisen varma, ettei Febuxostat Krka heikennä hänen suorituskykyään.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (4 072 vähintään yhden 10–300 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta), myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa (FAST-tutkimus: 3 001 vähintään yhden 80–120 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat kihtikohtaukset, maksan toiminnan poikkeavuudet, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, huimaus, hengenahdistus, ihottuma, kutina, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, turvotus ja väsymys. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Harvinaisia vakavia yliherkkyysoireita febuksoatille, joista osaan liittyi systeemisiä oireita, ja harvinaisia äkillisiä sydänperäisiä kuolemia on esiintynyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne febuksoatilla saaneilla potilailla todetut yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$  ja  $< 1/1\,000$ ) haittavaikutukset, joita esiintyi febuksoatilla hoitoa saaneilla potilailla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

*Taulukko 1: Haittavaikutukset pitkäkestoisissa vaiheen 3 yhdistetyissä jatkotutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen*

Veri ja imukudos	<u>Harvinaiset</u> Pansytopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi*, anemia <sup>#</sup>
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinaiset</u> Anafylaktinen reaktio*, lääkeaineyliherkkyys*
Umpieritys	<u>Melko harvinaiset</u> Suurentunut veren tyreotropiinipitoisuus, kilpirauhasen vajaatoiminta <sup>#</sup>
Silmät	<u>Melko harvinaiset</u> Näön sumeneminen <u>Harvinaiset</u> Verkkokalvon valtimotukos <sup>#</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Yleiset***</u> Kihtikohtaukset <u>Melko harvinaiset</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, vähentynyt ruokahalu, painon nousu <u>Harvinaiset</u> Painon lasku, lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	<u>Melko harvinaiset</u> Sukupuolisen halun heikentyminen, unettomuus <u>Harvinaiset</u> Hermostuneisuus, masentuneisuus <sup>#</sup> , unihäiriöt <sup>#</sup>
Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky, huimaus <u>Melko harvinaiset</u> Parestesiat, hemipareesi, uneliaisuus, letargia <sup>#</sup> , makuhäiriöt, hypestesia, hyposmia <u>Harvinaiset</u> Makuaistin menettäminen <sup>#</sup> , polttava tunne <sup>#</sup>
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Melko harvinaiset</u> Tinnitus <u>Harvinaiset</u>

	Pyöritys <sup>#</sup>
Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Eteisvärinä, sydämentykytytys, EKG:n poikkeavuudet, rytmihäiriöt <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Äkillinen sydänperäinen kuolema*
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot <u>Harvinaiset</u> Verenkiertokollapsi <sup>#</sup>
Hengityselimet	<u>Yleiset</u> Hengenahdistus <u>Melko harvinaiset</u> Keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, alahengitystieinfektio <sup>#</sup> , yskä, voimakas, vetinen nuha <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Keuhkokuume <sup>#</sup>
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli**, pahoinvointi <u>Melko harvinaiset</u> : Vatsakipu, ylävatsakipu <sup>#</sup> , vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa, suun haavaumat, huulten turvotus <sup>#</sup> , haimatulehdus <u>Harvinaiset</u> Maha-suolikanavan perforaatio <sup>#</sup> , suutulehdus <sup>#</sup>
Maksa ja sappi	<u>Yleiset</u> Maksan toiminnan poikkeavuudet** <u>Melko harvinaiset</u> Sappikivitauti <u>Harvinaiset</u> Hepatiitti, ikterus*, maksavaurio*, sappirakkotulehdus <sup>#</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	<u>Yleiset</u> Ihottuma (mukaan lukien harvemmin raportoidut erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä), kutina <u>Melko harvinaiset</u> Dermatiitti, nokkosihottuma, ihon värimuutos, ihovaurio, petekiat, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, liikkahikoilu, alopesia, ekseema <sup>#</sup> , punoitus, yöhikoilu <sup>#</sup> , psoriaasi <sup>#</sup> , kutiseva ihottuma <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, angioedeema*, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, yleistynyt ihottuma (vakava)*, kesivä ihottuma, follikulaarinen ihottuma, rakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, erytematoottinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Yleiset</u> Nivelkipu, lihaskipu, raajakipu <sup>#</sup> <u>Melko harvinaiset</u> Niveltulehdus, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus, nivelten turvotus <sup>#</sup> , selkäkipu <sup>#</sup> , tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys <sup>#</sup> , nivelten jäykkyys <u>Harvinaiset</u>



	Rabdomyolyysi*, kiertäjäkalvosinoireyhtymä <sup>#</sup> , polymyalgia rheumatica <sup>#</sup>
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Melko harvinaiset</u> Munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria, virtsaamispakko, virtsatieinfektio <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Tubulointerstitiaalinen nefriitti*
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Melko harvinaiset</u> Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleiset</u> Turvotus, väsymys <u>Melko harvinaiset</u> Rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu <sup>#</sup> , huonovointisuus <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Jano, kuumuuden tunne <sup>#</sup>
Tutkimukset	<u>Melko harvinaiset</u> Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyttimäärän väheneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, INR-arvon suureneminen <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<u>Melko harvinaiset</u> Kontuusio <sup>#</sup>

\* Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen perustuvat hoitoon liittyvät hättävähaitat

\*\* Hoidosta aiheutuva ei-infektiivinen ripuli ja vaiheen 3 yhdistetyissä tutkimuksissa havaitut maksan toiminnan poikkeavuudet ovat yleisempiä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kolkisiinia.

\*\*\* Ks. kohdasta 5.1 kihtihoitojen ilmaantuvuus kussakin vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa.

<sup>#</sup> Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa havaitut hättävähaitat

#### Joidenkin hättävähaitusten kuvaus

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt harvoin vakavia yliherkkyysoireyhtymiä febuksostaatille, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien. Stevens–Johnsonin oireyhtymälle ja toksiselle epidermaalille nekrolyysille tyypillistä on etenevä ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita ja silmä-ärsytystä. Yliherkkyysoireyhtymiin febuksostaatille voi liittyä seuraavia oireita: ihoreaktioita, joille on tyypillistä infiltroitunut makulopapulaarinen ihottuma, yleistynyt tai hilseilevä ihottuma, mutta myös ihomuutoksia, kasvojen turvotusta, kuumetta, hematologisia poikkeavuuksia, kuten trombosytopeniaa ja eosinofiliaa, ja yhteen tai useaan elimeen (maksaan ja munuaisiin, tubulointerstitiaalinen nefriitti mukaan lukien) liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Kihtihohtauksia havaittiin yleisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tämän jälkeen kihtihohtauksen esiintyvyys vähenee ajasta riippuvaisesti. Kihtihohtauksen estohoitoa suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostumista estävät valmisteet, ATC-koodi: M04AA03.

#### Vaikutusmekanismi

Virtsahappo on ihmiselimestössä puriinien metabolian lopputuote, jota muodostuu kun hypoksantiini muuttuu ksantiiniksi ja ksantiini virtsahapoksi. Ksantiinioksidaasi (XO) katalysoi tämän aineenvaihduntaprosessin molempia vaiheita. Febuksostaatti on 2-aryyliatsolijohdannainen, jonka terapeuttinen vaikutus perustuu ksantiinioksidaasin selektiiviseen estoon ja tämän kautta seerumin virtsahappopitoisuuden pienentämiseen. Febuksostaatti on voimakas ei-puriiniselektiivinen ksantiinioksidaasin estäjä (NP-SIXO), jonka estovaikutuksen Ki-arvo on alle 1 nM *in vitro*. Febuksostaatin on osoitettu estävän voimakkaasti ksantiinioksidaasin sekä hapettunutta että pelkistynyttä muotoa. Febuksostaatti ei terapeuttisina pitoisuuksina estä muita puriini- tai pyrimidiinimetaboliaan osallistuvia entsyymejä, joita ovat guaniinideaminaasi, hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasi, orotaattifosforibosyyli transferaasi, orotidiinimonofosfaattidekarboksylaasi ja puriininukleosidifosforylaasi.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Febuksostaatin teho osoitettiin kolmessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa (kaksi pivotaalitutkimusta, APEX ja FACT, sekä lisätutkimus CONFIRMS on kuvattu jäljempänä). Näihin tutkimuksiin osallistui 4 101 potilasta, jotka sairastivat hyperurikemiaa ja kihtiä. Jokaisessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuutta ja piti sen saavutetussa pitoisuudessa allopurinolia paremmin. APEX- ja FACT-tutkimuksissa ensisijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tutkimuksen kolmena viimeisenä kuukautena. Lisäksi tehdyssä vaiheen 3 CONFIRMS-tutkimuksessa, jonka tulokset on saatu sen jälkeen, kun febuksostaatille on myönnetty myyntilupa, ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl. Näihin tutkimuksiin ei otettu elinsiirtopotilaita (ks. kohta 4.2).

*APEX-tutkimus:* APEX-tutkimus (the Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) oli 28 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa 1 072 potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 134), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 267), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 269), febuksostaattiannosta 240 mg kerran vuorokaudessa (n = 134) tai allopurinolia (300 mg kerran vuorokaudessa [n = 258], jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa ≤ 1,5 mg/dl, tai 100 mg kerran vuorokaudessa [n = 10], jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Febuksostaattiannosta 240 mg

(kaksi kertaa suositeltavan enimmäisannoksen suuruinen annos) käytettiin lääkkeen turvallisuuden arviointiin.

APEX-tutkimus osoitti, että febüksostaatti annoksina 80 mg kerran vuorokaudessa ja 120 mg kerran vuorokaudessa pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin tavanomaiset allopurinoliannokset 300 mg (n = 258) ja 100 mg (n = 10) (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

*FACT-tutkimus:* FACT-tutkimus (the Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) oli 52 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa 760 potilasta satunnaistettiin saamaan febüksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 256), febüksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 251) tai allopurinolia 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 253).

FACT-tutkimus osoitti, että febüksostaatti annoksina 80 mg kerran vuorokaudessa ja 120 mg kerran vuorokaudessa pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) ja piti sen saavutetussa pitoisuudessa tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin tavanomainen allopurinoliannos 300 mg.

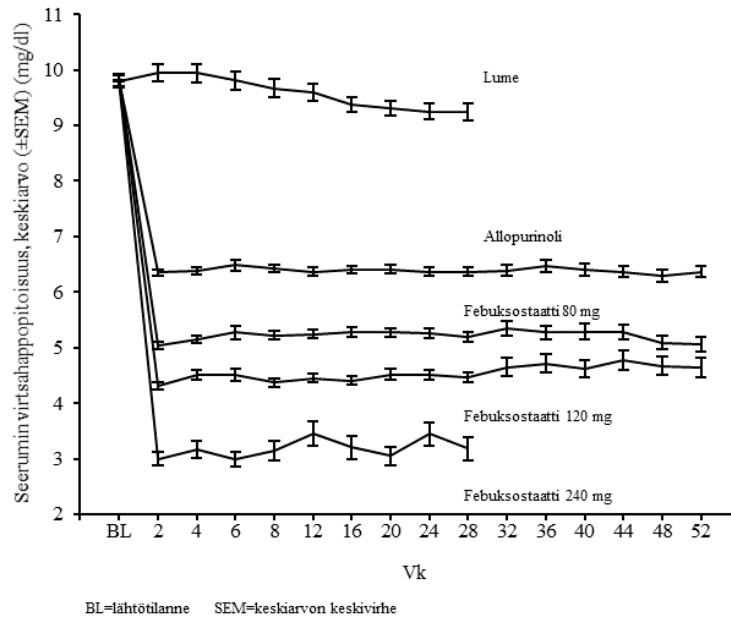
Ensisijaisen tehon päätetapahtuman tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 2:

**Taulukko 2**  
**Potilaat, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (< 357 µmol/l)**  
**kolmella viimeisellä kuukausikäynnillä**

Tutkimus	Febüksostaatti 80 mg kerran vuorokaudessa	Febüksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>1</sup>
APEX (28 viikkoa)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 viikkoa)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Yhdistetyt tulokset	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)
<sup>1</sup> tulokset potilaista, jotka saivat allopurinolia joko 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 10: potilaat, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) tai 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 509) yhdistettiin analyysijä varten. * p < 0,001 vs allopurinoli, # p < 0,001 vs 80 mg			

Febüksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuutta nopeasti ja pitkäkestoisesti. Seerumin virtsahappopitoisuuden havaittiin pienentyneen tasolle < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) viikon 2 käynnillä, ja se pysyi tällä tasolla koko hoitajakson ajan. Kuvassa 1 esitetään kahdesta vaiheen 3 pivotaalitutkimuksesta saadut hoitoryhmäkohtaiset keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet ajan funktiona.

**Kuva 1: Keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet vaiheen 3 yhdistetyissä pivotaalitutkimuksissa**



Huom.: 509 potilasta sai allopurinolia annoksena 300 mg kerran vuorokaudessa; 10 potilasta, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl, saivat 100 mg kerran vuorokaudessa. (APEX-tutkimuksessa 10 potilasta 268:sta). Febuksostaattiannosta 240 mg (kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suuruinen annos) käytettiin febuksostaatin turvallisuuden arviointiin.

CONFIRMS-tutkimus: CONFIRMS-tutkimus oli 26 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kontrolloitu, tutkimus, jossa arvioitiin 40 mg:n ja 80 mg:n febuksostaattiannosten tehoa verrattuna 300 mg:n ja 200 mg:n allopurinoliannoksiin potilailla, joilla oli kihti ja hyperurikemia. Tässä tutkimuksessa 2269 potilasta satunnaistettiin saamaan febuksostaattiannosta 40 mg kerran vuorokaudessa (n = 757), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 756) tai allopurinolia 300/200 mg kerran vuorokaudessa (n = 756). Potilaista vähintään 65 %:lla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min). Kihtikohtausten estohoito oli pakollinen 26 viikon mittaisen jakson ajan.

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), oli 45 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina saaneista, 67 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 42 % allopurinolia 300/200 mg:n annoksina saaneista.

*Ensisijainen päätetapahtuma munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä* APEX-tutkimuksessa tehoa arvioitiin 40:llä munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (seerumin kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Allopurinoliryhmään satunnaistetut munuaisten vajaatoimintapotilaat saivat allopurinolia enintään 100 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma saavutettiin 44 %:lla febuksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 45 %:lla febuksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 60 %:lla febuksostaattitabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 0 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 100 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

Terveiden vapaaehtoisten seerumin virtsahappopitoisuuden prosentuaalisessa laskussa ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja heidän munuaistensa toiminnasta riippumatta (58 % potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja 55 % potilailla, joilla oli vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä).

CONFIRMS-tutkimuksessa määriteltiin prospektiivisesti analyysi potilaista, joilla oli kihti ja munuaisten vajaatoimintaa. Analyysi osoitti, että febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon < 6 mg/dl huomattavasti tehokkaammin kuin 300 mg/200 mg

allopurinolia, kun potilaalla oli kihti ja lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (65 % tutkituista potilaista).

*Ensisijainen päätetapahtuma alaryhmässä, jossa potilaiden seerumin virtsahappopitoisuus oli  $\geq 10$  mg/dl*

Noin 40 %:lla potilaista (sekä APEX- että FACT-tutkimuksissa) seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl. Tässä alaryhmässä ensisijainen tehon päätetapahtuma (seerumin virtsahappopitoisuus 3 viimeisellä käynnillä  $< 6,0$  mg/dl) saavutettiin 41 %:lla febuksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 48 %:lla febuksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 66 %:lla febuksostaattitabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 9 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa, ja 0 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

CONFIRMS-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin virtsahappopitoisuus viimeisellä käynnillä  $< 6,0$  mg/dl), kun potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl, oli 27 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (66/249), 49 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (125/254) ja 31 % allopurinolia 300 mg/200 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (72/230).

*Kliiniset tulokset: potilaat, jotka tarvitsivat hoitoa kihtikohtauksiin*

APEX-tutkimus: 8 viikkoa kestäneen estohoitojakson aikana suurempi osa tutkimuspotilaita 120 mg febuksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febuksostaattia (28 %), 300 mg allopurinolia (23 %) ja lumelääkettä (20 %) saaneisiin ryhmiin tarvitsi hoitoa kihtikohtauksiin. Kohtaukset lisääntyivät estohoitojakson jälkeen ja vähenivät vähitellen ajan mittaan. Viikkojen 8–28 aikana kihtikohtauksiin sai hoitoa 46–55 % tutkimuspotilaista. Tutkimusten neljän viimeisen viikon aikana (viikot 24–28) kihtikohtauksia havaittiin 15 %:lla (80 mg tai 120 mg febuksostaattia saaneista), 14 %:lla (300 mg allopurinolia saaneista) ja 20 %:lla (lumelääkettä saaneista) potilaista.

FACT-tutkimus: 8 viikkoa kestäneen estohoitojakson aikana suurempi osa tutkimuspotilaita 120 mg febuksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febuksostaattia (22 %) ja 300 mg allopurinolia (21 %) saaneisiin ryhmiin tarvitsi hoitoa kihtikohtauksiin. Kihtikohtausten ilmaantuvuus suureni 8 viikon estohoitojakson jälkeen ja pieneni vähitellen ajan mittaan (64 % ja 70 % tutkimuspotilaista sai hoitoa kihtikohtauksiin viikkoina 8–52). Tutkimusten neljän viimeisen viikon aikana (viikot 49–52) kihtikohtauksia havaittiin 6–8 %:lla (80 mg tai 120 mg febuksostaattia saaneista) ja 11 %:lla (300 mg allopurinolia saaneista) potilaista.

APEX- ja FACT-tutkimuksissa kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden osuus oli hoitovaiheen viimeisten 32 viikon aikana (viikkojen 20–24 ja viikkojen 49–52 välisellä jaksolla) lukumääräisesti pienempi niissä ryhmissä, joissa seerumin keskimääräinen uraattipitoisuus oli lähtötilanteen jälkeen  $< 6,0$  mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl tai  $< 4,0$  mg/dl verrattuna ryhmiin, joissa se oli  $\geq 6,0$  mg/dl.

CONFIRMS-tutkimuksen aikana (ensimmäisestä päivästä 6 kuukauteen saakka) kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden prosenttiosuus oli 31 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 25 % allopurinoliryhmässä. Kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden osuudessa ei havaittu eroa 40 mg tai 80 mg febuksostaattia saaneilla potilailla.

*Pitkäkestoiset, avoimet jatkotutkimukset*

EXCEL-tutkimus (C02-021): Excel-tutkimus oli kolmen vuoden pituinen vaiheen 3, avoin, satunnaistettu, allopurinolikontrolloitu, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus, johon osallistuneet potilaat olivat olleet mukana vaiheen 3 pivotaalitutkimuksissa (Apex tai FACT). Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1086 potilasta, jotka saivat: febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 649), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 292) tai allopurinolia 300/100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Noin 69 % potilaista ei tarvinnut hoitoonsa muutoksia lopullisen vakaan hoidon saavuttamiseksi. Jos potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli kolmella peräkkäisellä kerralla  $> 6,0$  mg/dl, hänen osallistumisensa tutkimukseen keskeytettiin. Seerumin virtsahappopitoisuudet pysyivät ajan kuluessa ennallaan (eli

91 %:lla 80 mg febeksostaattia ja 93 %:lla 120 mg febeksostaattia aluksi saaneista potilaista seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6 mg/dl 36 kuukauden kohdalla). Kolmen vuoden tiedot osoittivat kihtikohtausten ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtikohtauksen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtikohtaukseen) kuukausien 16–24 ja 30–36 aikana.

Primaari palpoitavissa ollut kihtikyhmy hävisi täysin lähtötilanteesta tutkimuksen loppukäyntiin mennessä 46 %:lla 80 mg febeksostaattia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 38 %:lla 120 mg febeksostaattia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista.

Tutkimus TMX-01-005 (FOCUS) oli 5 vuoden mittainen vaiheen 2, avoin, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus potilailla, jotka olivat olleet mukana febeksostaatilla tehdyssä 4 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetulla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa TMX-00-004. Tutkimukseen otettiin mukaan 116 potilasta, jotka saivat aluksi 80 mg febeksostaattia kerran vuorokaudessa. Potilaista 62 % ei tarvinnut annosmuutoksia, jotta seerumin virtsahappopitoisuus pysyi alle arvon 6 mg/dl, mutta 38 %:lla potilaista annosta oli muutettava lopullisen vakaan annoksen saavuttamiseksi.

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), oli kaikilla febeksostaattiannoksilla yli 80 % (81–100 %).

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa febeksostaattihoitoa saaneilla potilailla todettiin lieviä poikkeamia maksan toiminnassa (5,0 %). Nämä prosenttiosuudet olivat samaa luokkaa kuin allopurinolihoitoon aikana ilmoitetut prosenttiosuudet (4,2 %) (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisten avointen jatkotutkimusten yhteydessä todettiin TSH-arvojen kohoamista (> 5,5 µIU/ml) 5,5 %:lla pitkäaikaista febeksostaattihoitoa saavista potilaista ja 5,8 %:lla pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavista potilaista (ks. kohta 4.4).

#### *Pitkäkestoiset tutkimukset valmisteen markkinoille tulon jälkeen*

CARES-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertailukelpoisuutta arvioinut monikeskustutkimus, jossa verrattiin febeksostaattihoitoon kardiovaskulaarisia tuloksia allopurinolihoitoon kihtipotilailla, joilla oli aiemmin todettu merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaatinut epävakaa sepelvaltimotauti, sepelvaltimoiden tai aivojen revaskularisaatioimenpide, aivohalvaus, sairaalahoitoa edellyttänyt ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ääreisverisuonien sairaus tai diabetes mellitus, johon liittyi näyttöä mikrovaskulaarisesta tai makrovaskulaarisesta sairaudesta. Jotta saavutettiin alle 6 mg/dl:n virtsahappopitoisuus seerumissa, febeksostaattiannos titrattiin 40 mg:sta enintään 80 mg:aan (munuaisten toiminnasta riippumatta) ja allopurinoliannos titrattiin 100 mg:n lisäyksiin 300–600 mg:aan potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 200–400 mg:aan potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Ensisijainen päätetapahtuma CARES-tutkimuksessa oli aika merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman (MACE) ensimmäiseen ilmaantumiseen, ja se oli yhdistelmäpätetapahtuma, joka sisälsi kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin, kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman ja epävakaa sepelvaltimotaudin, johon liittyi kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio.

Pätetapahtumat (ensisijaiset ja toissijaiset) analysoitiin käyttämällä hoitoaikkeen mukaista analyysiä (ITT), jossa olivat mukana kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka olivat saaneet ainakin yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä.

Yhteensä 56,6 % potilaista lopetti tutkimuslääkkeen käytön ennen aikaisesti, ja 45 % potilaista ei tullut kaikille tutkimuskäynneille.

Yhteensä 6 190 potilasta käsittävän seurannan keston mediaani oli 32 kuukautta, ja altistuksen keston mediaani oli febeksostaattiryhmän potilailla 728 päivää (n = 3 098) ja allopurinoliryhmän potilailla 719 päivää (n = 3 092).

Ensisijaisia merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman päätetapahtumia (MACE, yhdistetty) ilmeni febeksostaatti- ja allopurinolihoitoryhmissä saman verran (febeksostaattiryhmässä 10,8 %:lla ja

allopurinoliryhmässä 10,4 %:lla potilaista; riskisuhde 1,03, kaksitahoinen toistettu 95 %:n luottamusväli 0,89–1,21).

Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yksittäisten komponenttien analyysissä sydän- ja verisuoniperäisiä kuolemantapauksia oli febuksostaattiryhmässä enemmän kuin allopurinoliryhmässä (febuksostaattiryhmässä 4,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,2 %:lla potilaista; riskisuhde 1,34, 95 %:n luottamusväli 1,03–1,73). Muiden merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudet olivat samanlaisia febuksostaatti- ja allopurinoliryhmissä: kuolemaan johtamatonta sydäninfarktia ilmeni febuksostaattiryhmässä 3,6 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,8 %:lla potilaista (riskisuhde 0,93, 95 %:n luottamusväli 0,72–1,21) ja kuolemaan johtamatonta aivohalvausta febuksostaattiryhmässä 2,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 2,3 %:lla potilaista (riskisuhde 1,01, 95 %:n luottamusväli 0,73–1,41), ja kiireellinen revaskularisaatiotoimenpide epävakaa sepelvaltimotaudin vuoksi tehtiin 1,6 %:lle febuksostaattiryhmän potilaista ja 1,8 %:lle allopurinoliryhmän potilaista (riskisuhde 0,86, 95 %:n luottamusväli 0,59–1,26). Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus oli myös febuksostaattiryhmässä suurempi kuin allopurinoliryhmässä (febuksostaattiryhmässä 7,8 % ja allopurinoliryhmässä 6,4 % potilaista; riskisuhde 1,22, 95 %:n luottamusväli 1,01–1,47), mikä johtui pääasiassa suuremmasta sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten määrästä febuksostaattiryhmässä (ks. kohta 4.4). Vahvistetut määrät, jotka koskivat sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan tai iskemiaan liittymättömän rytmihäiriön vuoksi, laskimoperäisiä tromboembolisia tapahtumia ja sairaalahoitoa vaativia ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, olivat vastaavia febuksaattia ja allopurinolia saaneilla potilailla.

FAST-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu, avoin, päätetapahtuman osalta sokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin febuksostaattihoidon ja allopurinolihoitoon kardiovaskulaarisia turvallisuusprofiileja potilailla, joilla oli krooninen hyperurikemia (kun uraattikiteitä oli jo päässyt muodostumaan) ja kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (eli vähintään 60-vuotiailla potilailla, joilla oli ainakin yksi muu kardiovaskulaarinen riskitekijä). Sisäänottokriteerit täyttävät potilaat saivat allopurinolihoitoa ennen satunnaistamista, ja annosta muutettiin tarvittaessa kliinisen harkinnan, EULAR-suositusten ja hyväksytyyn annostuksen mukaan. Allopurinolilla toteutetun aloitusvaiheen lopussa potilaat, joilla seerumin virtsahappopitoisuus oli  $< 0,36$  mmol/l ( $< 6$  mg/dl) tai jotka saivat suurinta siedettyä tai suurinta hyväksyttyä allopurinoliannosta, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko febuksostaatti- tai allopurinolihoitoa. FAST-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika minkä tahansa sellaisen tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiseen, joka sisältyi yhdistettyyn APTC-päätetapahtumaan (yhdistettyyn Antiplatelet Trialists' Collaborative -päätetapahtumaan), joka käsitti i) sairaalahoidon kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin tai biomarkeripositiivisen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (ACS) vuoksi; ii) kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen; iii) sydän- ja verisuonitapahtumasta johtuvan kuoleman. Primaarianalyysi perustui hoitoa saaneiden potilaiden analyysiin.

Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 6 128, joista 3 063 satunnaistettiin saamaan febuksostaattia ja 3 065 allopurinolia.

Hoitoa saaneiden potilaiden primaarianalyysissä febuksostaatti oli vähintään samanveroinen kuin allopurinoli ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuuden suhteen. Ensisijainen päätetapahtuma ilmeni 172:lla febuksostaattia saaneella potilaalla (1,72/100 potilasvuotta) ja 241:llä allopurinolia saaneella potilaalla (2,05/100 potilasvuotta), ja korjattu riskisuhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli 0,70–1,03),  $p < 0,001$ . Ensisijaista päätetapahtumaa koskeneessa hoitoa saaneiden potilaiden analyysissä sellaisten potilaiden alaryhmästä, joilla oli aiemmin todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, ei todettu merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä: febuksostaattiryhmässä tapahtumia todettiin 65 potilaalla (9,5 %) ja allopurinoliryhmässä 83 potilaalla (11,8 %); korjattu riskisuhde oli 1,02 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,42);  $p = 0,202$ .

Febuksostaattihoitoon ei liittynyt sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten tai mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemantapausten ilmaantuvuuden suurenemista koko potilaspopulaatiossa tai sellaisten potilaiden alaryhmässä, joilla oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä. Febuksostaattiryhmässä oli kaiken kaikkiaan vähemmän kuolemantapauksia (62 sydän- ja verisuoniperäistä kuolemantapausta ja 108 mistä tahansa syystä johtunutta kuolemantapausta) kuin allopurinoliryhmässä (82 sydän- ja verisuoniperäistä kuolemantapausta ja 174 mistä tahansa syystä johtunutta kuolemantapausta).

Virtsahappopitoisuudet pienenevät febuksostaattihoitoa saaneilla enemmän kuin allopurinolihoitoa saaneilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla febuksostaatin AUC-arvo ja huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) suurenevät annosriippuvaisesti 10–120 mg:n suuruisen kerta-annosten jälkeen ja jatkuvassa annostelussa. Febuksostaatin AUC-arvo suureni enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annokset olivat suuruudeltaan 120–300 mg. Febuksostaatti ei juuri kerry elimistöön, kun 10–240 mg:n suuruisia annoksia annetaan 24 tunnin välein. Febuksostaatin näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on keskimäärin n. 5–8 tuntia.

Populaatiofarmakokineettiset/farmakodynaamiset analyysit tehtiin 211 potilaalla, joilla oli hyperurikemia ja kihti ja jotka saivat febuksostaattihoitoa annoksena 40–240 mg kerran vuorokaudessa. Näistä analyyseistä saadut arviot febuksostaatin farmakokineettisistä parametreista ovat yleisesti ottaen verrattavissa terveillä tutkimushenkilöillä todettuihin parametreihin, mikä viittaa siihen, että terveistä tutkimushenkilöillä saadut tiedot sopivat farmakokineettisten/farmakodynaamisten arviointien tekemiseen kihtiä sairastavilla potilailla.

### Imeytyminen

Febuksostaatti imeytyy nopeasti ( $t_{max}$  1,0–1,5 h) ja hyvin (vähintään 84 %). Kun potilaat saivat suun kautta 80 mg febuksostaattia kerta-annoksena tai kerran vuorokaudessa useiden päivien ajan,  $C_{max}$  oli noin 2,8–3,2 µg/ml. Annoksella 120 mg  $C_{max}$  oli vastaavasti noin 5,0–5,3 µg/ml. Febuksostaattitablettien absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu.

Kun potilaille annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä suun kautta 80 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa useiden päivien ajan, febuksostaatin  $C_{max}$ -arvo pieneni 49 % ja AUC-arvo 18 %. Kun potilaille annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä 120 mg:n kerta-annos febuksostaattia,  $C_{max}$  pieneni 38 % ja AUC-arvo 16 %. Seerumin virtsahappopitoisuuden prosentuaalisessa pienenemisessä ei kuitenkaan todettu kliinisesti merkitseviä muutoksia (kun potilaat saivat 80 mg:n annoksia useiden päivien ajan). Febuksostaattitabletit voi siis ottaa aterioista riippumatta.

### Jakautuminen

Vakaassa tilassa febuksostaatin näennäinen jakautumistilavuus ( $V_{ss}/F$ ) on 10–300 mg:n suuruisen oraalien annosten jälkeen 29–75 l. Febuksostaatti sitoutuu plasman proteiineihin (pääasiassa albumiiniin) noin 99,2-prosenttisesti. Proteiineihin sitoutumisaste on vakio pitoisuusalueella, joka saavutetaan 80–120 mg:n annoksilla. Aktiivisten metaboliittien sitoutumisaste plasman proteiineihin on noin 82–91 %.

### Biotransformaatio

Febuksostaatti metaboloituu suuressa määrin UDP-glukuronyylitransferaasivälitteisen konjugaation ja sytokromi (CYP) P450 -välitteisen oksidaation kautta. Febuksostaatilla on todettu neljä farmakologisesti aktiivista hydroksyyli metaboliittia, joista kolmea löytyy ihmisen plasmasta. *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että näitä oksidatiivisia metaboliitteja muodostui pääasiassa CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien vaikutuksesta ja febuksostaattiglukuronidia pääasiassa UGT 1A1-, 1A8- ja 1A9-entsyymien vaikutuksesta.

### Eliminaatio

Febuksostaatti eliminoituu sekä maksa- että munuaisteitse. 80 mg:n suuruisen oraalien  $^{14}C$ -merkityn febuksostaattiannoksen jälkeen noin 49 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana febuksostaattina (3 %), vaikuttavan aineen asyyliglukuronidina (30 %), tunnettuina oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina (13 %) sekä muina tuntemattomina metaboliitteina (3 %).



Virtsaan erittymisen lisäksi noin 45 % annoksesta erittyi ulosteeseen muuttumattomana febuksostaattina (12 %), vaikuttavan aineen asyyli-glukuronidina (1 %), tunnettuina oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina (25 %) sekä muina tuntemattomina metaboliitteina (7 %).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Kun lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin useita 80 mg:n suuruisia febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin  $C_{max}$ -arvossa todettu merkitseviä eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Febuksostaatin keskimääräinen kokonais-AUC suureni noin 1,8-kertaiseksi (7,5 µg·h/ml normaalin munuaistoiminnan yhteydessä ja 13,2 µg·h/ml vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä). Aktiivisten metaboliittien  $C_{max}$  suureni enintään 2-kertaiseksi ja AUC enintään 4-kertaiseksi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

#### Maksan vajaatoiminta

Kun lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin useita 80 mg:n suuruisia febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin tai sen metaboliittien  $C_{max}$ - ja AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden maksa toimi normaalisti. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

#### Ikä

Kun iäkkäille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta useita febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin tai sen metaboliittien AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja nuorempiin terveisiin tutkimushenkilöihin nähden.

#### Sukupuoli

Useiden oraalisten febuksostaattiannosten jälkeen febuksostaatin  $C_{max}$ -arvo oli naisilla 24 % suurempi kuin miehillä. AUC-arvo oli naisilla 12 % suurempi kuin miehillä. Painoon suhteutetuissa  $C_{max}$ - ja AUC-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittoja on koe-eläimissä todettu yleensä, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen.

Rottia koskevien tietojen farmakokineettinen mallinnus ja simulaatio viittaavat siihen, että merkaptopuriinin/atsatiopriinin kliininen annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä käytetään samanaikaisesti febuksostaatin kanssa, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Karsinogeenisuus, mutageenisuus, hedelmällisyyden heikkeneminen

Virtsarakon kasvainten (transitiosellulaaristen papilloomien ja karsinoomien) ilmaantuvuuden lisääntymistä todettiin vain suurinta annosta (noin 11-kertainen ihmisten altistukseen verrattuna) saavilla urosrotilla, joilla oli myös ksantiinikiviä. Uros- tai naaraspuolisilla hiirillä tai rotilla ei todettu minkään muun kasvaintyyppin ilmaantuvuuden lisääntymistä. Näiden löydösten katsotaan johtuvan puriinien metabolian ja virtsan koostumuksen lajikohtaisista ominaispiirteistä eikä niillä ole kliinistä merkitystä.

Febuksostaatilla tehdyt tavanomaiset geenitoksisuustestisarjat eivät paljastaneet mitään biologisesti oleellisia geenitoksisia vaikutuksia.

Suun kautta annettu febuksostaatti (enimmäisannos 48 mg/kg/vrk) ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin.

Febuksostaatin ei ole havaittu heikentävän hedelmällisyyttä. Sillä ei myöskään ole todettu teratogeenisiä eikä sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Suuret annokset (noin 4,3-kertaiset ihmisten altistukseen verrattuna) olivat toksisia rottaemoille, pienensivät vieroitusindeksiä ja häiritsivät poikasten kehitystä. Tiineillä rotilla (annokset noin 4,3-kertaisia ihmisten altistukseen verrattuna) ja tiineillä kaniineilla (annokset noin 13-kertaisia ihmisten altistukseen verrattuna) tehdyt teratologiset tutkimukset eivät paljastaneet mitään teratogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/001

28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/002

56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/003

84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28/03/2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Febuxostat Krka 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg febuksostaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

- laktoosi: 109 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ruskeankeltainen, lievästi kaksoiskupera kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on molemmilla puolilla jakouurre. Tabletin mitat: noin 19 mm x 8 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Febuxostat Krka on tarkoitettu kroonisen hyperurikemian hoitoon silloin, kun uraattikiteitä on jo päässyt muodostumaan (mm. kun potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä ja/tai kihtiartriitti).

Febuxostat Krka on tarkoitettu hyperurikemian ehkäisyyn ja hoitoon aikuispotilaille, jotka saavat solunsalpaajahoitoa hematologisen syöpäsairauden vuoksi ja joiden tuumorilyysioireyhtymän (TLS) riski on kohtalainen tai suuri.

Febuxostat Krka on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Kihti:* Febuxostat Krka -tablettien suositusannos on 80 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkkeen voi ottaa aterioista riippumatta. Jos seerumin virtsahappopitoisuus on 2–4 viikon kuluttua > 6 mg/dl (357 µmol/l), voidaan harkita Febuxostat Krka -annoksen suurentamista 120 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Febuxostat Krka vaikuttaa niin nopeasti, että seerumin virtsahappopitoisuus voidaan tarkistaa 2 viikon kuluttua. Hoidon tavoitteena on saada seerumin virtsahappopitoisuus laskemaan alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) ja myös pysymään sen alla.

Kihtikohtausten estohoitoa suositellaan jatkettavaksi vähintään 6 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

*Tuumorilyysioireyhtymä:*

Febuxostat Krka -tablettien suositusannos on 120 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkkeen voi ottaa aterioista riippumatta.

Febuxostat Krka -hoito on aloitettava kaksi vuorokautta ennen solunsalpaajahoitoa ja sitä on jatkettava vähintään 7 vuorokautta. Hoitoa voidaan kuitenkin lääkärin harkinnan mukaan pidentää 9 vuorokauteen solunsalpaajahoidon keston mukaan.

#### *Lääkät*

Lääkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 5.2) ei ole täysin selvitetty.

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla.

Kihti: Suositusannos lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 80 mg. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti tietoa.

Tuumorilyysioireyhtymä: Vain vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat suljettiin pois keskeisestä vaiheen 3 tutkimuksesta (FLORENCE). Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen maksan toiminnan perusteella.

#### *Pediatriset potilaat*

Febuxostat Krka -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Febuxostat Krka otetaan suun kautta ja voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.8).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sydän ja verisuonisto

##### *Kroonisen hyperurikemian hoito*

Potilailla, joilla oli todettu merkittävä sydän- ja verisuonitauti (kuten sydäninfarkti, aivohalvaus tai epävakaa sepelvaltimotauti), havaittiin valmisteen kehitystyön aikana ja yhdessä rekisteröinnin jälkeisessä tutkimuksessa (CARES) enemmän kuolemaan johtaneita sydän- ja verisuonitapahtumia febuksostaatin käytön yhteydessä verrattuna allopurinoliin.

Seuraavassa rekisteröinnin jälkeisessä tutkimuksessa (FAST) febuksostaatti oli kuitenkin vähintään samanveroinen kuin allopurinoli sekä kuolemaan johtaneiden että kuolemaan johtamattomien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuuden suhteen.

Tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja tämän ryhmän potilaita on seurattava säännöllisesti.

Katso lisätietoja febuksostaatin kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta kohdista 4.8 ja 5.1.

##### *Hyperurikemian ehkäisy ja hoito potilailla, joilla on riski saada tuumorilyysioireyhtymä*

Solunsalpaajahoitoa hematologisen syöpäsairauden vuoksi saavien ja kohtalaisen tai suuren tuumorilyysioireyhtymän (TLS) riskin omaavien potilaiden on oltava kliinisesti asianmukaisessa sydänvalvonnassa febuksostaattihoidon aikana.

#### Lääkeaineallergia / yliherkkyys

Vaikuttavan aineen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergisia/yliherkkyyksireaktioita, hengenvaarallinen Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi mukaan lukien, sekä akuutteja anafylaktisia reaktioita/sokkeja. Nämä reaktiot ilmaantuivat useimmiten febüksostaattihoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Osalla, mutta ei kaikilla, näistä potilaista raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa ja/tai aiempaa yliherkkyyttä allopurinolille. Vaikeisiin yliherkkyyksireaktioihin, myös lääkeainehottumaan, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), liittyi joissakin tapauksissa kuumetta, hematologisia vaikutuksia munuais- tai maksa-affisio.

Potilaalle on kerrottava allergisten/yliherkkyyksireaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on kehoitettava tarkkailemaan niiden ilmaantumista (ks. kohta 4.8). Jos vakava allerginen/yliherkkyyksireaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien, ilmaantuu, febüksostaattihoido on lopetettava välittömästi, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allerginen/yliherkkyyksireaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febüksostaattihoidoa.

#### Akuutit kihtikohtaukset (kihdin pahleneminen)

Febüksostaattihoidoa ei saa aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi. Febüksostaatti voi aiheuttaa akuutteja kihtikohtauksia hoidon alkuvaiheessa. Tämä johtuu seerumin virtsahappopitoisuuden muutoksista ja siitä aiheutuvasta kudoksiin kertyneen uraatin vapautumisesta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Febüksostaattihoidoa aloitettaessa potilaalle on suositeltavaa määrätä jotakin ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (NSAIDia) tai kolkisiinia kihtikohtausten estoon vähintään 6 kuukauden ajaksi (ks. kohta 4.2).

Febüksostaattihoidoa ei saa keskeyttää, jos potilas saa hoidon aikana kihtikohtauksen. Kohtaus hoidetaan potilaalle sopivalla tavalla varsinaista hoitoa keskeyttämättä. Febüksostaattihoidon jatkaminen keskeytyksettä vähentää myöhempien kihtikohtausten esiintymistä ja voimakkuutta.

#### Ksantiinikiteet

Febüksostaatti saattaa harvinaisissa tapauksissa suurentaa virtsan absoluuttista ksantiinipitoisuutta niin paljon, että virtsateihin muodostuu ksantiinikiteitä. Tämä koskee potilaita, joiden uraattituotanto on huomattavasti normaalia voimakkaampaa (esim. syöpä, syöpähoidot, Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Ksantiinikiteiden muodostumista virtsateihin ei havaittu Febüksostat Krka -valmisteella tehdyssä keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli tuumorilyysioireyhtymä. Febüksostaattihoidosta ei ole kokemusta potilailla, joilla on Lesch-Nyhanin oireyhtymä, joten sitä ei myöskään suositella.

#### Merkaptopuriini / atsatiopriini

Febüksostaatin määräämistä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti merkaptopuriinia/atsatiopriinia, ei suositella, koska febüksostaatin aikaansaama ksantiinioksidaasin estyminen saattaa suurentaa merkaptopuriinin/atsatiopriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi aiheuttaa vaikeaa toksisuutta. Jos tämän yhdistelmän käyttöä ei voida välttää, merkaptopuriinin/atsatiopriinin annosta suositellaan pienentämään enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.5 ja 5.3).

Potilasta on seurattava tarkoin ja merkaptopuriinin/atsatiopriinin annosta on sen jälkeen säädettävä hoitovasteen arvioinnin ja mahdollisten toksisten vaikutusten ilmaantumisen mukaan.

#### Elinsiirtopotilaat

Febüksostaatin käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella, sillä tämän potilasryhmän hoidosta tällä valmisteella ei ole kokemusta (ks. kohta 5.1).

## Teofylliini

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun febuksostaattia (80 mg) ja teofylliiniä (400 mg kerta-annos) annettiin samanaikaisesti terveille tutkimushenkilöille (ks. kohta 4.5). Febuksostaattia (80 mg) voidaan käyttää samanaikaisesti teofylliinin kanssa ilman plasman teofylliinipitoisuuksien suurenemisen riskiä. 120 mg febuksostaattihoidoa koskevia tietoja ei ole saatavilla.

## Maksa

Vaiheen 3 yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa febuksostaattia saaneilla potilailla (5,0 %) todettiin lieviä maksan toiminnan poikkeavuuksia. Maksan toimintakokeiden tekemistä suositellaan ennen febuksostaattihoidon aloittamista ja sen jälkeen määrääjain lääkärin tekemän kliinisen arvion mukaan (ks. kohta 5.1).

## Kilpirauhanen

Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa TSH-arvojen nousua (> 5,5 µIU/ml) todettiin pitkäkestoista febuksostaattihoidoa saaneilla potilailla (5,5 %). Febuksostaattia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on todettu muutoksia kilpirauhasen toiminnassa (ks. kohta 5.1).

## Apuaineet

Febuxostat Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Merkaptopuriini/atsatiopriini

Febuksostaatilla on ksantiinioksidaasia estävä vaikutus, joten näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Febuksostaatin ksantiinioksidaasia estävä vaikutus saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa siten luuydintoksisuutta.

Merkaptopuriinin/atsatiopriinin annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä annetaan samanaikaisesti febuksostaatin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Ehdotettu annosmuutos perustui rotilla saaduista prekliinisistä tiedoista tehtyyn mallintamiseen ja simulaatioanalyysiin. Muutoksen riittävyys varmistettiin tuloksilla kliinisestä yhteisvaikutustutkimuksesta, jossa terveet vapaaehtoiset saivat pelkästään atsatiopriinia 100 mg tai atsatiopriinia pienennetyllä annoksella (25 mg) yhdistelmänä febuksostaatin (40 tai 120 mg) kanssa.

Febuksostaatin ja muiden solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Tuumorilyysioireyhtymän keskeisessä tutkimuksessa annettiin febuksostaattia 120 mg vuorokaudessa potilaille, joilla oli useita solunsalpaajahoitoja, monoklonaaliset vasta-aineet mukaan lukien.

Lääkkeiden välisiä tai lääkkeiden ja taudin välisiä yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan selvitetty tämän tutkimuksen aikana. Siksi mahdollisia yhteisvaikutuksia toisen samanaikaisesti annettavan solunsalpaajan kanssa ei voida sulkea pois.

### Rosiglitasoni/CYP2C8:n substraatit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2C8:n estäjä *in vitro*. Tutkimuksessa terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin (120 mg x 1) ja rosiglitasonin (4 mg kerta-annos suun kautta) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut rosiglitasonin eikä sen metaboliitin N-desmetyylirosiglitasonin farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti ei estä CYP2C8-entsyymiä *in vivo*. Näin

ollen febuksostaatin samanaikainen käyttö rosiglitatsonin tai muiden CYP2C8:n substraattien kanssa ei todennäköisesti edellytä kyseisten lääkkeiden annoksen muuttamista.

### Teofylliini

Terveillä tutkimushenkilöillä on tehty febuksostaattia koskeva yhteisvaikutustutkimus, jossa arvioitiin, suurentaako ksantiinioksidaasin esto veren teofylliinipitoisuuksia kuten muiden ksantiinioksidaasin estäjien yhteydessä on ilmoitettu. Tutkimustulokset osoittivat, että febuksostaatin (80 mg x 1) samanaikainen käyttö teofylliinin (400 mg kerta-annos) kanssa ei vaikuttanut teofylliinin farmakokinetiikkaan eikä turvallisuuteen. Näin ollen febuksostaatin (80 mg) ja teofylliinin samanaikainen käyttö ei vaadi erityistä varovaisuutta. 120 mg febuksostaattihoitoa koskevia tietoja ei ole.

### Naprokseeni ja muut glukuronidaation estäjät

Febuksostaatin metabolia riippuu UDP-glukuronyylitransferaasista (UGT-entsyymeistä). Glukuronidaatiota estävät lääkkeet, kuten ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja probenesidi, voivat teoriassa vaikuttaa febuksostaatin eliminaatioon. Terveillä tutkimushenkilöillä febuksostaatin ja naprokseenin (250 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi febuksostaattialtistusta ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % ja  $t_{1/2}$  26 %). Kliinisissä tutkimuksissa naprokseenin tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden/COX-2-estäjien käyttöön ei liittynyt kliinisesti merkityksellistä haittatapahtumien ilmaantuvuuden suurenemista.

Febuksostaattia ja naprokseenia saa käyttää samanaikaisesti eikä kummankaan lääkkeen annostusta tarvitse muuttaa.

### Glukuronidaation indusorit

UGT-entsyymien toimintaa voimakkaasti indusoivat lääkkeet saattavat kiihdyttää febuksostaatin metaboliaa ja heikentää sen tehoa. Siksi seerumin virtsahappopitoisuuksia suositellaan seuraamaan 1-2 viikon ajan glukuronidaatiota voimakkaasti indusovien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Glukuronidaation indusorien käytön lopettaminen voi puolestaan suurentaa febuksostaatin pitoisuuksia plasmassa.

### Kolkisiini/indometasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini

Febuksostaattia saa käyttää samanaikaisesti kolkisiinin tai indometasiinin kanssa. Annosmuutokset eivät ole tarpeen.

Samanaikainen hydroklooritiatsidihoito ei vaadi febuksostaattiannoksen muuttamista.

Febuksostaatin ja varfariinin yhteiskäyttö ei vaadi varfariiniannoksen muuttamista. Febuksostaatin (80 mg tai 120 mg kerran päivässä) antaminen varfariinin kanssa ei vaikuttanut varfariinin farmakokinetiikkaan terveillä tutkimushenkilöillä. Febuksostaatin yhteiskäyttö ei vaikuttanut INR-arvoon eikä hyytymistekijä VII:n aktiivisuuteen.

### Desipramiini/CYP2D6:n substraatit

Febuksostaatin on osoitettu olevan heikko CYP2D6:n estäjä *in vitro*. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa suurensi desipramiinin (CYP2D6:n substraatti) AUC-arvoa keskimäärin 22 %. Tämä viittaa siihen, että febuksostaatti saattaa olla heikko CYP2D6-entsyymien estäjä myös *in vivo*. Febuksostaatin ja muiden CYP2D6:n substraattien yhteiskäytön ei odoteta vaativan näiden lääkeaineiden annosmuutoksia.

### Antasidit



Magnesiumhydroksidia ja alumiinihydroksidia sisältävien antasidien on osoitettu hidastavan samanaikaisesti annetun febüksostaatin imeytymistä (noin 1 tunnilla) ja pienentävän sen huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 32 %, mutta AUC-arvossa ei todettu merkitseviä muutoksia. Febüksostaattia saa siten käyttää samanaikaisesti antasidien kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot hyvin rajallisesta määrästä valmisteelle altistuneita raskauksia eivät viittaa febüksostaatin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Febüksostaattia ei pidä käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö febüksostaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa tämän lääkeaineen on havaittu erittyvän maitoon ja vaikuttavan haitallisesti poikasten kehitykseen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Febüksostaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Eläimillä annoksiin 48 mg/kg/vrk saakka tehdyt reproduktiotutkimukset eivät viitanneet hedelmällisyyteen kohdistuviin annosriippuvaisiin haittavaikutuksiin (ks. kohta 5.3). Febüksostat Krka -valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Febüksostaatin käytön yhteydessä on raportoitu uneliaisuutta, heitehuimausta, parestesioita ja näön sumenemista. Ajaminen, koneiden käyttö ja muut vaaralliset toimet edellyttävät varovaisuutta, kunnes potilas on kohtuullisen varma, ettei Febüksostat Krka heikennä hänen suorituskykyään.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (4 072 vähintään yhden 10–300 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta), myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa (FAST-tutkimus: 3 001 vähintään yhden 80–120 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta) ja vaikuttavan aineen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä kihtipotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat kihtikohtaukset, maksan toiminnan poikkeavuudet, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, huimaus, hengenahdistus, ihottuma, kutina, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, turvotus ja väsymys. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Harvinaisia vakavia yliherkkyysoireita febüksostaatille, joista osaan liittyi systeemisiä oireita, ja harvinaisia äkillisiä sydänperäisiä kuolemia on esiintynyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne febüksostaattia saaneilla potilailla todetut yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$  ja  $< 1/1\,000$ ) haittavaikutukset, joita esiintyi febüksostaattihoitoa saaneilla potilailla. Esiintymistiheydet perustuvat tutkimuksiin sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen kihtipotilailla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset pitkäkestoisissa vaiheen 3 yhdistetyissä jatkotutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen kihtipotilailla.

Veri ja imukudos	<u>Harvinaiset</u> Pansytopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi*, anemia <sup>#</sup>
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinaiset</u> Anafylaktinen reaktio*, lääkeaineyleherkkyys*
Umpieritys	<u>Melko harvinaiset</u> Suurentunut veren tyreotropiinipitoisuus, kilpirauhasen vajaatoiminta <sup>#</sup>
Silmät	<u>Melko harvinaiset</u> Näön sumeneminen <u>Harvinaiset</u> Verkkokalvon valtimotukos <sup>#</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Yleiset***</u> Kihtikohtaukset <u>Melko harvinaiset</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, vähentynyt ruokahalu, painon nousu <u>Harvinaiset</u> Painon lasku, lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	<u>Melko harvinaiset</u> Sukupuolisen halun heikentyminen, unettomuus <u>Harvinaiset</u> Hermostuneisuus, masentuneisuus <sup>#</sup> , unihäiriöt <sup>#</sup>
Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky, huimaus <u>Melko harvinaiset</u> Parestesiat, hemipareesi, uneliaisuus, letargia <sup>#</sup> , makuhäiriöt, hypestesia, hyposmia <u>Harvinaiset</u> Makuaistin menettäminen <sup>#</sup> , polttava tunne <sup>#</sup>
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Melko harvinaiset</u> Tinnitus <u>Harvinaiset</u> Pyörrytys <sup>#</sup>
Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Eteisvärinä, sydämentykytys, EKG:n poikkeavuudet, vasemman puolen haarakatkos (ks. kohta Tuumorilyysioireyhtymä), sinustakykardia (ks. kohta Tuumorilyysioireyhtymä), rytmihäiriöt <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Äkillinen sydänperäinen kuolema*
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot, verenvuoto (ks. kohta Tuumorilyysioireyhtymä) <u>Harvinaiset</u> Verenkiertokollapsi <sup>#</sup>
Hengityselimet	<u>Yleiset</u> Hengenahdistus <u>Melko harvinaiset</u> Keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, alahengitystieinfektio <sup>#</sup> , yskä, voimakas, vetinen nuha <sup>#</sup> <u>Harvinaiset</u> Keuhkokuume <sup>#</sup>
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli**, pahoinvointi <u>Melko harvinaiset:</u>

	<p>Vatsakipu, ylävatsakipu<sup>#</sup>, vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa, suun haavaumat, huulten turvotus<sup>#</sup>, haimatulehdus</p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Maha-suolikanavan perforaatio<sup>#</sup>, suutulehdus<sup>#</sup></p>
Maksa ja sappi	<p><u>Yleiset</u></p> <p>Maksan toiminnan poikkeavuudet**</p> <p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Sappikivitauti</p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Hepatiitti, ikterus*, maksavaurio*, sappirakkotulehdus<sup>#</sup></p>
Iho ja ihonalainen kudος	<p><u>Yleiset</u></p> <p>Ihottuma (mukaan lukien harvemmin raportoidut erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä), kutina</p> <p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Dermatiitti, nokkosihottuma, ihon värimuutos, ihovaurio, petekiat, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, liukahikoilu, alopesia, ekseema<sup>#</sup>, punoitus, yöhikoilu<sup>#</sup>, psoriaasi<sup>#</sup>, kutiseva ihottuma<sup>#</sup></p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, angioedeema*, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, yleistynyt ihottuma (vakava)*, kesivä ihottuma, follikulaarinen ihottuma, rakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, erytematoottinen ihottuma, tuhkarakkolyttinen ihottuma</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><u>Yleiset</u></p> <p>Nivelkipu, lihaskipu, raajakipu<sup>#</sup></p> <p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Niveltulehdus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus, nivelten turvotus<sup>#</sup>, selkäkipu<sup>#</sup>, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys<sup>#</sup>, nivelten jäykkyys</p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Rabdomyolyysi*, kiertäjäkalvosinoireyhtymä<sup>#</sup>, polymyalgia rheumatica<sup>#</sup></p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria, virtsaamispakko, virtsatieinfektio<sup>#</sup></p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Tubulointerstiaalinen nefriitti*</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Erektiohäiriö</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Yleiset</u></p> <p>Turvotus, väsymys</p> <p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu<sup>#</sup>, huonovointisuus<sup>#</sup></p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Jano, kuumuuden tunne<sup>#</sup></p>
Tutkimukset	<p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyyttimäärän väheneminen, veren</p>

	<p>kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, INR-arvon suureneminen<sup>#</sup></p> <p><u>Harvinaiset</u></p> <p>Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfaatasipitoisuuden suureneminen, veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen*</p>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<p><u>Melko harvinaiset</u></p> <p>Kontuusio<sup>#</sup></p>

\* Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen perustuvat hoitoon liittyvät haittavaikutukset

\*\* Hoidosta aiheutuva ei-infektiivinen ripuli ja vaiheen 3 yhdistetyissä tutkimuksissa havaitut maksan toiminnan poikkeavuudet ovat yleisempiä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kolkisiinia.

\*\*\* Ks. kohdasta 5.1 kihtikohtausten ilmaantuvuus kussakin vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa.

<sup>#</sup> Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetuissa turvallisuustutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

#### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on esiintynyt harvoin vakavia yliherkkyysoireyhtiä febuksostaatille, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien. Stevens–Johnsonin oireyhtymälle ja toksiselle epidermaalille nekrolyysille tyypillistä on etenevä ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita ja silmä-ärsytystä. Yliherkkyysoireyhtiä febuksostaatille voi liittyä seuraavia oireita: ihoreaktioita, joille on tyypillistä infiltroitunut makulopapulaarinen ihottuma, yleistynyt tai hilseilevä ihottuma, mutta myös ihomuutoksia, kasvojen turvotusta, kuumetta, hematologisia poikkeavuuksia, kuten trombositopeniaa ja eosinofiliaa, ja yhteen tai useaan elimeen (maksaan ja munuaisiin, tubulointerstitiaalinen nefriitti mukaan lukien) liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Kihtihoitauksia havaittiin yleisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tämän jälkeen kihtihoitauksen esiintyvyys vähenee ajasta riippuvaisesti. Kihtihoitauksen estohoitoa suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Tuumorilyysioireyhtymä

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 keskeisessä FLORENCE (FLO-01) -tutkimuksessa verrattiin febuksostaattia allopurinoliin (346 potilasta, jotka saivat solunsalpaajahoitoa hematologisen syöpäsairauden vuoksi ja joiden tuumorilyysioireyhtymän (TLS) riski oli kohtalainen tai suuri). Yhteensä vain 22 potilaalla (6,4 %) ilmeni haittavaikutuksia, 11 (6,4 %) potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Suurin osa haittavaikutuksista oli joko lieviä tai kohtalaisia. Kaiken kaikkiaan FLORENCE-tutkimuksessa ei noussut esiin mitään erityistä turvallisuusriskiä aiemman kihtipotilailla havaitun febuksostaattikäyttökokemuksen lisäksi, lukuun ottamatta seuraavia kolmea haittavaikutusta (lueteltu edellä taulukossa 1).

Sydän:

Melko harvinaiset: vasemman puolen haarakatkos, sinustakyardia

Verisuonisto:

Melko harvinaiset: verenvuoto

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostumista estävät valmisteet, ATC-koodi: M04AA03

#### Vaikutusmekanismi

Virtsahappo on ihmiselimistössä puriinien metabolian lopputuote, jota muodostuu kun hypoksantiini muuttuu ksantiiniksi ja ksantiini virtsahapoksi. Ksantiinioksideasi (XO) katalysoi tämän aineenvaihduntaprosessin molempia vaiheita. Febuksostaatti on 2-aryylitiatsolijohdannainen, jonka terapeuttinen vaikutus perustuu ksantiinioksideasin selektiiviseen estoon ja tämän kautta seerumin virtsahappopitoisuuden pienentämiseen. Febuksostaatti on voimakas ei-puriiniselektiivinen ksantiinioksideasin estäjä (NP-SIXO), jonka estovaikutuksen Ki-arvo on alle 1 nM *in vitro*. Febuksostaatin on osoitettu estävän voimakkaasti ksantiinioksideasin sekä hapettunutta että pelkistynyttä muotoa. Febuksostaatti ei terapeuttisina pitoisuuksina estä muita puriini- tai pyrimidiinimetaboliaan osallistuvia entsyymejä, joita ovat guaniinideaminaasi, hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasi, orotaattifosforibosyyli transferaasi, orotidiinimonofosfaattidekarboksylaasi ja puriin nukleosidifosforylaasi.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Kihti

Febuksostaattitablettien teho osoitettiin kolmessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa (kaksi pivotaalitutkimusta, APEX ja FACT, sekä lisätutkimus CONFIRMS on kuvattu jäljempänä). Näihin tutkimuksiin osallistui 4 101 potilasta, jotka sairastivat hyperurikemiaa ja kihtiä. Jokaisessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuutta ja piti sen saavutetussa pitoisuudessa allopurinolia paremmin. APEX- ja FACT-tutkimuksissa ensisijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tutkimuksen kolmena viimeisenä kuukautena. Lisäksi tehdyssä vaiheen 3 CONFIRMS-tutkimuksessa, jonka tulokset on saatu sen jälkeen, kun febuksostaattivalmisteelle on myönnetty myyntilupa, ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl. Näihin tutkimuksiin ei otettu elinsiirtopotilaita (ks. kohta 4.2).

*APEX-tutkimus:* APEX-tutkimus (the Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) oli 28 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa 1 072 potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 134), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 267), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 269), febuksostaattiannosta 240 mg kerran vuorokaudessa (n = 134) tai allopurinolia (300 mg kerran vuorokaudessa [n = 258], jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa ≤ 1,5 mg/dl, tai 100 mg kerran vuorokaudessa [n = 10], jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Febuksostaattiannosta 240 mg

(kaksi kertaa suositeltavan enimmäisannoksen suuruinen annos) käytettiin lääkkeen turvallisuuden arviointiin.

APEX-tutkimus osoitti, että febuksostaatti annoksina 80 mg kerran vuorokaudessa ja 120 mg kerran vuorokaudessa pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin tavanomaiset allopurinoliannokset 300 mg (n = 258) ja 100 mg (n = 10) (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

*FACT-tutkimus:* FACT-tutkimus (the Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) oli 52 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa 760 potilasta satunnaistettiin saamaan febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 256), febuksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 251) tai allopurinolia 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 253).

FACT-tutkimus osoitti, että febuksostaatti annoksina 80 mg kerran vuorokaudessa ja 120 mg kerran vuorokaudessa pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl (357 µmol/l) ja piti sen saavutetussa pitoisuudessa tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin tavanomainen allopurinoliannos 300 mg.

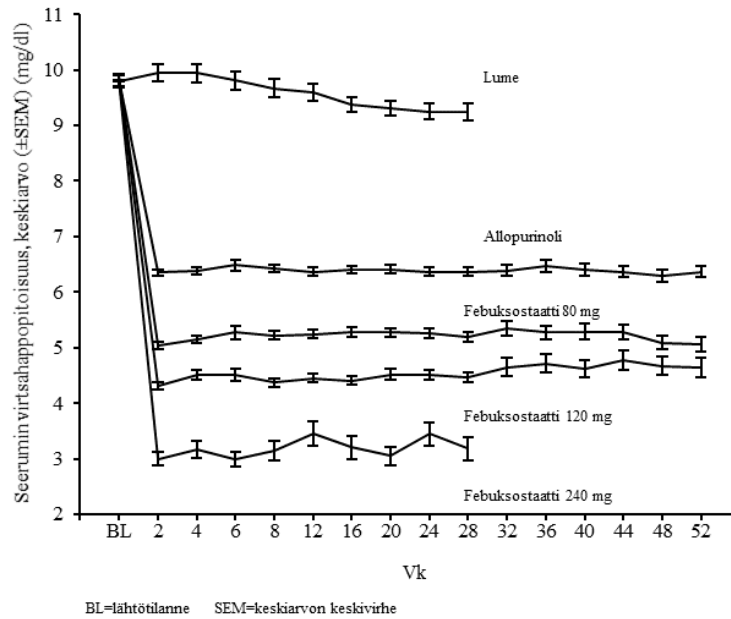
Ensisijaisen tehon päätetapahtuman tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 2:

**Taulukko 2**  
**Potilaat, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (< 357 µmol/l)**  
**kolmella viimeisellä kuukausikäynnillä**

Tutkimus	Febuksostaatti 80 mg kerran vuorokaudessa	Febuksostaatti 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>1</sup>
APEX (28 viikkoa)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 viikkoa)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Yhdistetyt tulokset	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)
<sup>1</sup> tulokset potilaista, jotka saivat allopurinolia joko 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 10: potilaat, joiden seerumin kreatiiniipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) tai 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 509) yhdistettiin analyysijä varten. * p < 0,001 vs allopurinoli, # p < 0,001 vs 80 mg			

Febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuutta nopeasti ja pitkäkestoisesti. Seerumin virtsahappopitoisuuden havaittiin pienentyneen tasolle < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) viikon 2 käynnillä, ja se pysyi tällä tasolla koko hoitajakson ajan. Kuvassa 1 esitetään kahdesta vaiheen 3 pivotaalitutkimuksesta saadut hoitoryhmäkohtaiset keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet ajan funktiona.

**Kuva 1: Keskimääräiset seerumin virtsahappopitoisuudet vaiheen 3 yhdistetyissä pivotaalitutkimuksissa**



Huom.: 509 potilasta sai allopurinolia annoksena 300 mg kerran vuorokaudessa; 10 potilasta, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl, saivat 100 mg kerran vuorokaudessa. (APEX-tutkimuksessa 10 potilasta 268:sta). Febuksostaattiannosta 240 mg (kaksi kertaa suositellun enimmäisannoksen suuruinen annos) käytettiin febuksostaatin turvallisuuden arviointiin.

CONFIRMS-tutkimus: CONFIRMS-tutkimus oli 26 viikon pituinen vaiheen 3 satunnaistettu, kontrolloitu, tutkimus, jossa arvioitiin 40 mg:n ja 80 mg:n febuksostaattiannosten tehoa verrattuna 300 mg:n ja 200 mg:n allopurinoliannoksiin potilailla, joilla oli kihti ja hyperurikemia. Tässä tutkimuksessa 2269 potilasta satunnaistettiin saamaan febuksostaattiannosta 40 mg kerran vuorokaudessa (n = 757), febuksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 756) tai allopurinolia 300/200 mg kerran vuorokaudessa (n = 756). Potilaista vähintään 65 %:lla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min). Kihtikohtausten estohoito oli pakollinen 26 viikon mittaisen jakson ajan.

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), oli 45 % febuksostaattia 40 mg:n annoksina saaneista, 67 % febuksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 42 % allopurinolia 300/200 mg:n annoksina saaneista.

*Ensisijainen päätetapahtuma munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä* APEX-tutkimuksessa tehoa arvioitiin 40:llä munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (seerumin kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Allopurinoliryhmään satunnaistetut munuaisten vajaatoimintapotilaat saivat allopurinolia enintään 100 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma saavutettiin 44 %:lla febuksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 45 %:lla febuksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 60 %:lla febuksostaattitabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 0 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 100 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

Terveiden vapaaehtoisten seerumin virtsahappopitoisuuden prosentuaalisessa laskussa ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja heidän munuaistensa toiminnasta riippumatta (58 % potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja 55 % potilailla, joilla oli vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä).

CONFIRMS-tutkimuksessa määriteltiin prospektiivisesti analyysi potilaista, joilla oli kihti ja munuaisten vajaatoimintaa. Analyysi osoitti, että febuksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl huomattavasti tehokkaammin kuin 300 mg/200 mg

allopurinolia, kun potilaalla oli kihti ja lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (65 % tutkituista potilaista).

*Ensisijainen päätetapahtuma alaryhmässä, jossa potilaiden seerumin virtsahappopitoisuus oli  $\geq 10$  mg/dl*

Noin 40 %:lla potilaista (sekä APEX- että FACT-tutkimuksissa) seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl. Tässä alaryhmässä ensisijainen tehon päätetapahtuma (seerumin virtsahappopitoisuus 3 viimeisellä käynnillä  $< 6,0$  mg/dl) saavutettiin 41 %:lla febüksostaattitabletteja 80 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 48 %:lla febüksostaattitabletteja 120 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 66 %:lla febüksostaattitabletteja 240 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, mutta 9 %:lla potilaista, jotka saivat allopurinolia 300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa, ja 0 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

CONFIRMS-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin virtsahappopitoisuus viimeisellä käynnillä  $< 6,0$  mg/dl), kun potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/dl, oli 27 % febüksostaattia 40 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (66/249), 49 % febüksostaattia 80 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (125/254) ja 31 % allopurinolia 300 mg/200 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista (72/230).

*Kliiniset tulokset: potilaat, jotka tarvitsivat hoitoa kihtikohtauksiin*

APEX-tutkimus: 8 viikkoa kestäneen estohoitojakson aikana suurempi osa tutkimuspotilaita 120 mg febüksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febüksostaattia (28 %), 300 mg allopurinolia (23 %) ja lumelääkettä (20 %) saaneisiin ryhmiin tarvitsi hoitoa kihtikohtauksiin. Kohtaukset lisääntyivät estohoitojakson jälkeen ja vähenivät vähitellen ajan mittaan. Viikkojen 8–28 aikana kihtikohtauksiin sai hoitoa 46–55 % tutkimuspotilaista. Tutkimusten neljän viimeisen viikon aikana (viikot 24–28) kihtikohtauksia havaittiin 15 %:lla (80 mg tai 120 mg febüksostaattia saaneista), 14 %:lla (300 mg allopurinolia saaneista) ja 20 %:lla (lumelääkettä saaneista) potilaista.

FACT-tutkimus: 8 viikkoa kestäneen estohoitojakson aikana suurempi osa tutkimuspotilaita 120 mg febüksostaattia saaneessa ryhmässä (36 %) verrattuna 80 mg febüksostaattia (22 %) ja 300 mg allopurinolia (21 %) saaneisiin ryhmiin tarvitsi hoitoa kihtikohtauksiin. Kihtikohtausten ilmaantuvuus suureni 8 viikon estohoitojakson jälkeen ja pieneni vähitellen ajan mittaan (64 % ja 70 % tutkimuspotilaista sai hoitoa kihtikohtauksiin viikkoina 8–52). Tutkimusten neljän viimeisen viikon aikana (viikot 49–52) kihtikohtauksia havaittiin 6–8 %:lla (80 mg tai 120 mg febüksostaattia saaneista) ja 11 %:lla (300 mg allopurinolia saaneista) potilaista.

APEX- ja FACT-tutkimuksissa kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden osuus oli hoitovaiheen viimeisten 32 viikon aikana (viikkojen 20–24 ja viikkojen 49–52 välisellä jaksolla) lukumääräisesti pienempi niissä ryhmissä, joissa seerumin keskimääräinen uraattipitoisuus oli lähtötilanteen jälkeen  $< 6,0$  mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl tai  $< 4,0$  mg/dl verrattuna ryhmiin, joissa se oli  $\geq 6,0$  mg/dl.

CONFIRMS-tutkimuksen aikana (ensimmäisestä päivästä 6 kuukauteen saakka) kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden prosenttiosuus oli 31 % febüksostaattia 80 mg:n annoksina saaneista ja 25 % allopurinoliryhmässä. Kihtikohtauksiin hoitoa tarvinneiden potilaiden osuudessa ei havaittu eroa 40 mg tai 80 mg febüksostaattia saaneilla potilailla.

*Pitkäkestoiset, avoimet jatkotutkimukset*

EXCEL-tutkimus (C02-021): Excel-tutkimus oli kolmen vuoden pituinen vaiheen 3, avoin, satunnaistettu, allopurinolikontrolloitu, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus, johon osallistuneet potilaat olivat olleet mukana vaiheen 3 pivotaalitutkimuksissa (Apex tai FACT). Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1086 potilasta, jotka saivat: febüksostaattiannosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 649), febüksostaattiannosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 292) tai allopurinolia 300/100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Noin 69 % potilaista ei tarvinnut hoitoonsa muutoksia lopullisen vakaan hoidon saavuttamiseksi. Jos potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli kolmella peräkkäisellä kerralla  $> 6,0$  mg/dl, hänen osallistumisensa tutkimukseen keskeytettiin. Seerumin virtsahappopitoisuudet pysyivät ajan kuluessa ennallaan (eli



91 %:lla 80 mg febeksostaattia ja 93 %:lla 120 mg febeksostaattia aluksi saaneista potilaista seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6 mg/dl 36 kuukauden kohdalla). Kolmen vuoden tiedot osoittivat kihtikohtausten ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtikohtauksen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtikohtaukseen) kuukausien 16–24 ja 30–36 aikana.

Primaari palpoitavissa ollut kihtikyhmy hävisi täysin lähtötilanteesta tutkimuksen loppukäyntiin mennessä 46 %:lla 80 mg febeksostaattia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista ja 38 %:lla 120 mg febeksostaattia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista.

Tutkimus TMX-01-005 (FOCUS) oli 5 vuoden mittainen vaiheen 2, avoin, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus potilailla, jotka olivat olleet mukana febeksostaatilla tehdyssä 4 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetulla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa TMX-00-004. Tutkimukseen otettiin mukaan 116 potilasta, jotka saivat aluksi 80 mg febeksostaattia kerran vuorokaudessa. Potilaista 62 % ei tarvinnut annosmuutoksia, jotta seerumin virtsahappopitoisuus pysyi alle arvon 6 mg/dl, mutta 38 %:lla potilaista annosta oli muutettava lopullisen vakaan annoksen saavuttamiseksi.

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), oli kaikilla febeksostaattiannoksilla yli 80 % (81–100 %).

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa febeksostaattihoitoa saaneilla potilailla todettiin lieviä poikkeamia maksan toiminnassa (5,0 %). Nämä prosenttiosuudet olivat samaa luokkaa kuin allopurinolihoitoa aikana ilmoitetut prosenttiosuudet (4,2 %) (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisten avointen jatkotutkimusten yhteydessä todettiin TSH-arvojen kohoamista (> 5,5 µIU/ml) 5,5 %:lla pitkäaikaista febeksostaattihoitoa saavista potilaista ja 5,8 %:lla pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavista potilaista (ks. kohta 4.4).

#### *Pitkäkestoiset tutkimukset valmisteen markkinoille tulon jälkeen*

CARES-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertailukelpoisuutta arvioinut monikeskustutkimus, jossa verrattiin febeksostaattihoitoa kardiovaskulaarisia tuloksia allopurinolihoitoon kihtipotilailla, joilla oli aiemmin todettu merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaatinut epävakaa sepelvaltimotauti, sepelvaltimoiden tai aivojen revaskularisaatioimenpide, aivohalvaus, sairaalahoitoa edellyttänyt ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ääreisverisuonien sairaus tai diabetes mellitus, johon liittyi näyttöä mikrovaskulaarisesta tai makrovaskulaarisesta sairaudesta. Jotta saavutettiin alle 6 mg/dl:n virtsahappopitoisuus seerumissa, febeksostaattiannos titrattiin 40 mg:sta enintään 80 mg:aan (munuaisten toiminnasta riippumatta) ja allopurinoliannos titrattiin 100 mg:n lisäyksiin 300–600 mg:aan potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 200–400 mg:aan potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Ensisijainen päätetapahtuma CARES-tutkimuksessa oli aika merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman (MACE) ensimmäiseen ilmaantumiseen, ja se oli yhdistelmäpätetapahtuma, joka sisälsi kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin, kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman ja epävakaa sepelvaltimotaudin, johon liittyi kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio.

Pätetapahtumat (ensisijaiset ja toissijaiset) analysoitiin käyttämällä hoitoaikkeen mukaista analyysiä (ITT), jossa olivat mukana kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka olivat saaneet ainakin yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä.

Yhteensä 56,6 % potilaista lopetti tutkimuslääkkeen käytön ennen aikaisesti, ja 45 % potilaista ei tullut kaikille tutkimuskäynneille.

Yhteensä 6 190 potilasta käsittävän seurannan keston mediaani oli 32 kuukautta, ja altistuksen keston mediaani oli febeksostaattiryhmän potilailla 728 päivää (n = 3 098) ja allopurinoliryhmän potilailla 719 päivää (n = 3 092).

Ensisijaisia merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman päätetapahtumia (MACE, yhdistetty) ilmeni febeksostaatti- ja allopurinolihoitoryhmissä saman verran (febeksostaattiryhmässä 10,8 %:lla ja

allopurinoliryhmässä 10,4 %:lla potilaista; riskisuhde 1,03, kaksitahoinen toistettu 95 %:n luottamusväli 0,89–1,21).

Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yksittäisten komponenttien analyysissä sydän- ja verisuoniperäisiä kuolemantapauksia oli febuksostaattiryhmässä enemmän kuin allopurinoliryhmässä (febuksostaattiryhmässä 4,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,2 %:lla potilaista; riskisuhde 1,34, 95 %:n luottamusväli 1,03–1,73). Muiden merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudet olivat samanlaisia febuksostaatti- ja allopurinoliryhmissä: kuolemaan johtamatonta sydäninfarktia ilmeni febuksostaattiryhmässä 3,6 %:lla ja allopurinoliryhmässä 3,8 %:lla potilaista (riskisuhde 0,93, 95 %:n luottamusväli 0,72–1,21) ja kuolemaan johtamatonta aivohalvausta febuksostaattiryhmässä 2,3 %:lla ja allopurinoliryhmässä 2,3 %:lla potilaista (riskisuhde 1,01, 95 %:n luottamusväli 0,73–1,41), ja kiireellinen revaskularisaatiotoimenpide epävakaa sepelvaltimotaudin vuoksi tehtiin 1,6 %:lle febuksostaattiryhmän potilaista ja 1,8 %:lle allopurinoliryhmän potilaista (riskisuhde 0,86, 95 %:n luottamusväli 0,59–1,26). Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus oli myös febuksostaattiryhmässä suurempi kuin allopurinoliryhmässä (febuksostaattiryhmässä 7,8 % ja allopurinoliryhmässä 6,4 % potilaista; riskisuhde 1,22, 95 %:n luottamusväli 1,01–1,47), mikä johtui pääasiassa suuremmasta sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten määrästä febuksostaattiryhmässä (ks. kohta 4.4). Vahvistetut määrät, jotka koskivat sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan tai iskemiaan liittymättömän rytmihäiriön vuoksi, laskimoperäisiä tromboembolisia tapahtumia ja sairaalahoitoa vaativia ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, olivat vastaavia febuksaattia ja allopurinolia saaneilla potilailla.

FAST-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu, avoin, päätetapahtuman osalta sokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin febuksostaattihoidon ja allopurinolihoidon kardiovaskulaarisia turvallisuusprofiileja potilailla, joilla oli krooninen hyperurikemia (kun uraattikiteitä oli jo päässyt muodostumaan) ja kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (eli vähintään 60-vuotiailla potilailla, joilla oli ainakin yksi muu kardiovaskulaarinen riskitekijä). Sisäänottokriteerit täyttävät potilaat saivat allopurinolihoitoa ennen satunnaistamista, ja annosta muutettiin tarvittaessa kliinisen harkinnan, EULAR-suositusten ja hyväksytyyn annostuksen mukaan. Allopurinolilla toteutetun aloitusvaiheen lopussa potilaat, joilla seerumin virtsahappopitoisuus oli  $< 0,36$  mmol/l ( $< 6$  mg/dl) tai jotka saivat suurinta siedettyä tai suurinta hyväksyttyä allopurinoliannosta, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko febuksostaatti- tai allopurinolihoitoa. FAST-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika minkä tahansa sellaisen tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiseen, joka sisältyi yhdistettyyn APTC-päätetapahtumaan (yhdistettyyn Antiplatelet Trialists' Collaborative -päätetapahtumaan), joka käsitti i) sairaalahoidon kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin tai biomarkeripositiivisen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (ACS) vuoksi; ii) kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen; iii) sydän- ja verisuonitapahtumasta johtuvan kuoleman. Primaarianalyysi perustui hoitoa saaneiden potilaiden analyysiin.

Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 6 128, joista 3 063 satunnaistettiin saamaan febuksostaattia ja 3 065 allopurinolia.

Hoitoa saaneiden potilaiden primaarianalyysissä febuksostaatti oli vähintään samanveroinen kuin allopurinoli ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuuden suhteen. Ensisijainen päätetapahtuma ilmeni 172:lla febuksostaattia saaneella potilaalla (1,72/100 potilasvuotta) ja 241:llä allopurinolia saaneella potilalla (2,05/100 potilasvuotta), ja korjattu riskisuhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli 0,70–1,03),  $p < 0,001$ . Ensisijaista päätetapahtumaa koskeneessa hoitoa saaneiden potilaiden analyysissä sellaisten potilaiden alaryhmästä, joilla oli aiemmin todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, ei todettu merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä: febuksostaattiryhmässä tapahtumia todettiin 65 potilaalla (9,5 %) ja allopurinoliryhmässä 83 potilaalla (11,8 %); korjattu riskisuhde oli 1,02 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,42);  $p = 0,202$ .

Febuksostaattihoidon ei liittynyt sydän- ja verisuoniperäisten kuolemantapausten tai mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemantapausten ilmaantuvuuden suurenemista koko potilaspopulaatiossa tai sellaisten potilaiden alaryhmässä, joilla oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä. Febuksostaattiryhmässä oli kaiken kaikkiaan vähemmän kuolemantapauksia (62 sydän- ja verisuoniperäistä kuolemantapausta ja 108 mistä tahansa syystä johtunutta kuolemantapausta) kuin allopurinoliryhmässä (82 sydän- ja verisuoniperäistä kuolemantapausta ja 174 mistä tahansa syystä johtunutta kuolemantapausta).

Virtsahappopitoisuudet pienenevät febuksostaattihoitoa saaneilla enemmän kuin allopurinolihoitoa saaneilla.

### Tuumorilyysioireyhtymä

FLORENCE (FLO-01) -tutkimuksessa arvioitiin febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta tuumorilyysioireyhtymän ehkäisyssä ja hoidossa. Febuksostaatti vähensi uraatin määrää selvästi paremmin ja nopeammin kuin allopurinoli. Keskeisessä, satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 FLORENCE-tutkimuksessa verrattiin febuksostaattia 120 mg kerran vuorokaudessa saaneita potilaita allopurinolia 200–600 mg vuorokaudessa saaneisiin potilaisiin (allopurinolin keskimääräinen vuorokausiannos [ $\pm$  keskiahajonta]:  $349,7 \pm 112,90$  mg) seerumin virtsahappopitoisuuden säätelyn suhteen. Sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden piti soveltua allopurinolihoitoon tai heillä ei saanut olla mahdollisuutta käyttää rasburikaasia. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat käyrän alle jäävä seerumin virtsahappopitoisuus (AUC sUA<sub>1-8</sub>) ja seerumin kreatiniinipitoisuuden (sC) muutos, molemmat mitattuina lähtötilanteesta päivään 8.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 364 hematologista syöpäsairautta sairastavaa ja solunsalpaajahoitoa saavaa potilasta, joilla oli kohtalainen/suuri tuumorilyysioireyhtymän riski. Keskimääräinen AUC sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) oli merkittävästi pienempi febuksostaattia saaneilla potilailla ( $514,0 \pm 225,71$ , allopurinoliryhmässä  $708,0 \pm 234,42$ ; pienimmän neliösumman keskiarvojen ero:  $-196,794$  [95 %:n luottamusväli:  $-238,600$ ;  $-154,988$ ];  $p < 0,0001$ ). Lisäksi seerumin keskimääräinen virtsahappopitoisuus oli merkittävästi pienempi febuksostaattia saaneilla potilailla ensimmäisten 24 tunnin hoidon aikana ja kaikissa mittauspisteissä tämän jälkeen. Keskimääräisessä seerumin kreatiniinipitoisuuden muutoksessa (%) ei havaittu merkittävää eroa febuksostaatin ja allopurinolin välillä (febuksostaatti:  $-0,83 \pm 26,98$ , allopurinoli:  $-4,92 \pm 16,70$ ; pienimmän neliösumman keskiarvojen ero:  $4,0970$  [95 %:n luottamusväli:  $-0,6467$ ;  $8,8406$ ];  $p = 0,0903$ ). Toissijaisten päätetapahtumien osalta ei havaittu merkittävää muutosta laboratoriokeuin varmistetun TLS:n (febuksostaattiryhmä: 8,1 %, allopurinoliryhmä: 9,2 %; riskisuhde: 0,875 [95 %:n luottamusväli:  $0,4408$ ;  $1,7369$ ];  $p = 0,8488$ ) eikä kliinisesti todetun TLS:n esiintyvyydessä (febuksostaattiryhmä: 1,7 %, allopurinoliryhmä: 1,2 %; riskisuhde: 0,994 [95 %:n luottamusväli:  $0,9691$ ;  $1,0199$ ];  $p = 1,0000$ ). Kaikkien hoidon aikana ilmenneiden merkkien ja oireiden esiintyvyys oli febuksostaattiryhmässä 67,6 % ja allopurinoliryhmässä 64,7 %. Kaikkien hoidon aikana ilmenneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli sekä febuksostaatti- että allopurinoliryhmässä 6,4 %. FLORENCE-tutkimuksessa seerumin virtsahappopitoisuuden säätely toimi selvästi paremmin febuksostaatilla allopurinoliin verrattuna potilailla, joiden oli tarkoitus saada allopurinolia. Tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla febuksostaatin vertailusta rasburikaasiin. Febuksostaatin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joilla on akuutti vaikea TLS, esim. potilailla, joilla muut uraattipitoisuutta pienentävät hoidot ovat epäonnistuneet.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Terveillä vapaaehtoisilla febuksostaatin AUC-arvo ja huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) suurenevivat annosriippuvaisesti 10–120 mg:n suuruisen kerta-annosten jälkeen ja jatkuvassa annostelussa. Febuksostaatin AUC-arvo suureni enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annokset olivat suuruudeltaan 120–300 mg. Febuksostaatti ei juuri kerry elimistöön, kun 10–240 mg:n suuruisia annoksia annetaan 24 tunnin välein. Febuksostaatin näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on keskimäärin n. 5–8 tuntia.

Populaatiofarmakokineettiset/farmakodynaamiset analyysit tehtiin 211 potilaalla, joilla oli hyperurikemia ja kihti ja jotka saivat febuksostaattihoitoa annoksena 40–240 mg kerran vuorokaudessa. Näistä analyyseistä saadut arviot febuksostaatin farmakokineettisistä parametreista ovat yleisesti ottaen verrattavissa terveillä tutkimushenkilöillä todettuihin parametreihin, mikä viittaa siihen, että terveistä tutkimushenkilöillä saadut tiedot sopivat farmakokineettisten/farmakodynaamisten arviointien tekemiseen kihtiä sairastavilla potilailla.

### Imeytyminen

Febuksostaatti imeytyy nopeasti ( $t_{\max}$  1,0–1,5 h) ja hyvin (vähintään 84 %). Kun potilaat saivat suun kautta 80 mg febuksostaattia kerta-annoksena tai kerran vuorokaudessa useiden päivien ajan,  $C_{\max}$  oli noin 2,8–3,2  $\mu\text{g/ml}$ . Annoksella 120 mg  $C_{\max}$  oli vastaavasti noin 5,0–5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Febuksostaattitablettien absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole tutkittu.

Kun potilaille annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä suun kautta 80 mg febuksostaattia kerran vuorokaudessa useiden päivien ajan, febuksostaatin  $C_{\max}$ -arvo pieneni 49 % ja AUC-arvo 18 %. Kun potilaille annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä 120 mg:n kerta-annos febuksostaattia,  $C_{\max}$  pieneni 38 % ja AUC-arvo 16 %. Seerumin virtsahappopitoisuuden prosentuaalisessa pienenemisessä ei kuitenkaan todettu kliinisesti merkitseviä muutoksia (kun potilaat saivat 80 mg:n annoksia useiden päivien ajan). Febuksostaattitabletit voi siis ottaa aterioista riippumatta.

### Jakautuminen

Vakaassa tilassa febuksostaatin näennäinen jakautumistilavuus ( $V_{ss}/F$ ) on 10–300 mg:n suuruisen oraalisten annosten jälkeen 29–75 l. Febuksostaatti sitoutuu plasman proteiineihin (pääasiassa albumiiniin) noin 99,2-prosenttisesti. Proteiineihin sitoutumisaste on vakio pitoisuusalueella, joka saavutetaan 80–120 mg:n annoksilla. Aktiivisten metaboliittien sitoutumisaste plasman proteiineihin on noin 82–91 %.

### Biotransformaatio

Febuksostaatti metaboloituu suuressa määrin UDP-glukuronyylitransferaasivälitteisen konjugaation ja sytokromi (CYP) P450 -välitteisen oksidaation kautta. Febuksostaatilla on todettu neljä farmakologisesti aktiivista hydroksyyli metaboliittia, joista kolmea löytyy ihmisen plasmasta. *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että näitä oksidatiivisia metaboliitteja muodostui pääasiassa CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien vaikutuksesta ja febuksostaattiglukuronidia pääasiassa UGT 1A1-, 1A8- ja 1A9-entsyymien vaikutuksesta.

### Eliminaatio

Febuksostaatti eliminoituu sekä maksa- että munuaisteitse. 80 mg:n suuruisen oraalisen  $^{14}\text{C}$ -merkityn febuksostaattiannoksen jälkeen noin 49 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana febuksostaattina (3 %), vaikuttavan aineen asyyliglukuronidina (30 %), tunnettuina oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina (13 %) sekä muina tuntemattomina metaboliitteina (3 %). Virtsaan erittymisen lisäksi noin 45 % annoksesta erittyi ulosteeseen muuttumattomana febuksostaattina (12 %), vaikuttavan aineen asyyliglukuronidina (1 %), tunnettuina oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina (25 %) sekä muina tuntemattomina metaboliitteina (7 %).

### Munuaisten vajaatoiminta

Kun lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin useita 80 mg:n suuruisia febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin  $C_{\max}$ -arvossa todettu merkitseviä eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Febuksostaatin keskimääräinen kokonais-AUC suureni noin 1,8-kertaiseksi (7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  normaalin munuaistoiminnan yhteydessä ja 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä). Aktiivisten metaboliittien  $C_{\max}$  suureni enintään 2-kertaiseksi ja AUC enintään 4-kertaiseksi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

### Maksan vajaatoiminta

Kun lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin useita 80 mg:n suuruisia febuksostaattiannoksia, ei febuksostaatin tai sen metaboliittien  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja sellaisiin tutkimushenkilöihin nähden, joiden maksa toimi normaalisti. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

## Ikä

Kun iäkkäille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta useita febüksostaattiannoksia, ei febüksostaatin tai sen metaboliittien AUC-arvoissa todettu merkitseviä eroja nuorempiin terveisiin tutkimushenkilöihin nähden.

## Sukupuoli

Useiden oraalisten febüksostaattiannosten jälkeen febüksostaatin  $C_{\max}$ -arvo oli naisilla 24 % suurempi kuin miehillä. AUC-arvo oli naisilla 12 % suurempi kuin miehillä. Painoon suhteutetuissa  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa ei kuitenkaan ollut sukupuolten välisiä eroja. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittoja on koe-eläimissä todettu yleensä, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen.

Rottia koskevien tietojen farmakokineettinen mallinnus ja simulaatio viittaavat siihen, että merkaptopuriinin/atsatiopriinin kliininen annos pitää pienentää enintään 20 %:iin aiemmin määrätystä annoksesta, jos niitä käytetään samanaikaisesti febüksostaatin kanssa, jotta voidaan välttää mahdolliset hematologiset vaikutukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Karsinogeenisuus, mutageenisuus, hedelmällisyyden heikkeneminen

Virtsarakon kasvainten (transitiosellulaaristen papilloomien ja karsinoomien) ilmaantuvuuden lisääntymistä todettiin vain suurinta annosta (noin 11-kertainen ihmisten altistukseen verrattuna) saavilla urosrotilla, joilla oli myös ksantiinikiviä. Uros- tai naaraspuolisilla hiirillä tai rotilla ei todettu minkään muun kasvaintyyppin ilmaantuvuuden lisääntymistä. Näiden löydösten katsotaan johtuvan puriinien metabolian ja virtsan koostumuksen lajikohtaisista ominaispiirteistä eikä niillä ole kliinistä merkitystä.

Febüksostaatilla tehdyt tavanomaiset geenitoksisuustestisarjat eivät paljastaneet mitään biologisesti oleellisia geenitoksisia vaikutuksia.

Suun kautta annettu febüksostaatti (enimmäisannos 48 mg/kg/vrk) ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin.

Febüksostaatin ei ole havaittu heikentävän hedelmällisyyttä. Sillä ei myöskään ole todettu teratogeenisiä eikä sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Suuret annokset (noin 4,3-kertaiset ihmisten altistukseen verrattuna) olivat toksisia rottaemoille, pienensivät vieroitusindeksiä ja häiritsivät poikasten kehitystä. Tiineillä rotilla (annokset noin 4,3-kertaisia ihmisten altistukseen verrattuna) ja tiineillä kaniineilla (annokset noin 13-kertaisia ihmisten altistukseen verrattuna) tehdyt teratologiset tutkimukset eivät paljastaneet mitään teratogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium

Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/005  
28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/006  
56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/007  
84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/008

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28/03/2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Germany

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Febuxostat Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

febuksostaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 80 mg febuksostaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/001

28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/002

56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/003

84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Febuxostat Krka 80 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Febuxostat Krka 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

febuksostaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 120 mg febuksostaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/005

28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/006

56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/007

84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/18/1347/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Febuxostat Krka 120 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PVDC/PVC//Alu)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Febuxostat Krka 80 mg tabletit

febuksostaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PVC/PVDC/PVC//Alu)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Febuxostat Krka 120 mg tabletit

febuksostaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Febuxostat Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit Febuxostat Krka 120 mg kalvopäällysteiset tabletit febuksostaatti**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Febuxostat Krka on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Febuxostat Krka -valmistetta
3. Miten Febuxostat Krka -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Febuxostat Krka -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Febuxostat Krka on ja mihin sitä käytetään**

Febuxostat Krka -tabletit sisältävät vaikuttavana aineena febuksostaattia ja niitä käytetään kihdin hoitoon. Kihdin yhteydessä elimistössä on liikaa virtsahappoa ja sen suolamuotoa, uraattia (eräs kemiallinen aine). Joillakin henkilöillä uraattia kertyy vereen niin paljon, että se ei enää pysy liukoisena. Tällöin niveliin, munuaisiin ja niiden ympäristöön saattaa saostua uraattikiteitä. Nämä kiteet voivat aiheuttaa ns. kihtikohtauksen, johon liittyy äkillistä, kovaa kipua, punoitusta, kuumotusta ja turvotusta nivelessä. Jos kihtiä ei hoideta, niveliin ja niiden ympärille saattaa muodostua suuria kihtikyhmyjä, jotka voivat aiheuttaa nivel- ja luuvaurioita.

Febuxostat Krka vähentää elimistön uraattipitoisuuksia. Kun Febuxostat Krka -valmistetta otetaan kerran vuorokaudessa joka päivä, uraattipitoisuus pysyy pienenä, kiteiden muodostuminen loppuu ja ajan mittaan myös oireet lievittyvät. Jos uraattipitoisuudet pysyvät riittävän pitkään pieninä, myös kihtikyhmyt saattavat pienentyä.

Febuxostat Krka 120 mg -tabletteja käytetään myös veren suuren virtsahappopitoisuuden hoitoon ja ehkäisyyn potilailla, joilla veren virtsahappopitoisuus saattaa suurentua kun solunsalpaajahoito aloitetaan verisyövän vuoksi. Solunsalpaajahoitoa annettaessa syöpäsolut tuhoutuvat ja vastaavasti veren virtsahappopitoisuudet kohoavat, ellei virtsahapon muodostusta estetä.

Febuxostat Krka on aikuisille.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Febuxostat Krka –valmistetta**

##### **Älä käytä Febuxostat Krka -valmistetta**

- jos olet allerginen febuksostaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Febuxostat Krka -tabletteja:

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, sydänvaivoja tai aivohalvaus
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaistauti ja/tai vakava allerginen reaktio allopurinolille (kihdin hoitoon käytettävä lääke)
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksatauti tai poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa
- jos saat hoitoa Lesch–Nyhanin oireyhtymän aiheuttamien suurten virtsahappopitoisuuksien vuoksi (Lesch–Nyhanin oireyhtymä on harvinainen perinnöllinen tila, jossa veren virtsahappopitoisuudet ovat liian suuret.)
- jos sinulla on kilpirauhasvaivoja.

Jos sinulle ilmaantuu allerginen reaktio Febuxostat Krka -valmisteelle, lopeta tämän lääkkeen käyttö (ks. myös kohta 4). Allergisen reaktion oireita voivat olla:

- ihottuma, vaikea-asteiset ihottumatyypit mukaan lukien (esim. rakkulat, kyhmyt, kutiseva tai hilseilevä ihottuma), kutina
- raajojen tai kasvojen turpoaminen
- hengitysvaikeudet
- kuume ja suurentuneet imusolmukkeet
- myös vakava hengenvaarallinen allerginen tila, johon liittyy sydänpysähdys ja verenkierron pysähtyminen.

Lääkäri saattaa päättää lopettaa Febuxostat Krka -hoitosi pysyvästi.

Febuksostaatin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin mahdollisesti hengenvaarallista ihottumaa (Stevens–Johnsonin oireyhtymää), joka ilmaantuu aluksi ylävartalolle punertavina, kokardimaisina pisteinä tai pyöreinä laikkuina, joiden keskiosassa on usein rakkula. Siihen saattaa liittyä myös haavaumien ilmaantumista suuhun, kurkkuun, nenään ja sukupuolielimiin sekä silmien sidekalvotulehdusta (silmiin punoitusta ja turpoamista). Ihottuma saattaa edetä laaja-alaisiksi rakkuloiksi tai ihon kuoriutumiseksi.

Jos sinulle on kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä febuksoastaatin käytön yhteydessä, sinulle ei saa enää missään vaiheessa aloittaa Febuxostat Krka -hoitoa uudelleen. Jos sinulle ilmaantuu ihottumaa tai näitä iho-oireita, hakeudu heti lääkäriin ja kerro, että käytät tätä lääkettä.

Jos sinulla on tällä hetkellä kihtikohtaus (äkillistä, kovaa kipua, arkuutta, punoitusta, kuumotusta ja turvotusta nivelessä), odota, että kohtaus lievittyy, ennen kuin aloitat Febuxostat Krka -hoidon.

Joillakin henkilöillä voi esiintyä kihtioreiden pahenemista, kun he aloittavat tiettyjen virtsahappopitoisuutta pienentävien lääkkeiden käytön. Kaikille näin ei tapahdu, mutta oireesi voivat silti pahentua myös Febuxostat Krka -hoidon aikana, etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen tai -kuukausien aikana. On tärkeää jatkaa Febuxostat Krka -hoitoa myös silloin, kun oireet ovat tavallista pahempia, sillä Febuxostat Krka pienentää silloinkin virtsahappopitoisuutta. Jos jatkat Febuxostat Krka -valmisteen käyttöä päivittäin, kihtikohtauksia esiintyy ajan mittaan entistä harvemmin, eivätkä ne ole enää yhtä kivuliaita.

Tarvittaessa lääkäri määrää usein myös muita lääkkeitä kihtikohtausten oireiden (esim. nivelten kivun ja turvotuksen) estoon tai hoitoon.

Virtsahappoa vähentävien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa ksantiinin kertymistä virtsateihin, mahdollisesti myös virtsakiviä, potilailla, joilla on hyvin suuri uraattipitoisuus (esim. potilaat, jotka saavat syövänsä vuoksi solunsalpaajahoidon), vaikka tätä ei ole havaittu febuksoastaattihoidon saavilla potilailla, joilla on tuumorilyysioireyhtymä.

Lääkäri saattaa antaa sinulle lähetteen verikokeisiin maksan toiminnan seuraamiseksi.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Febuxostat Krka**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. On erityisen tärkeää kertoa lääkärille tai apteekissa, jos käytät jotakin seuraavista lääkeaineista. Niillä voi nimittäin olla yhteisvaikutuksia Febuxostat Krka -valmisteen kanssa, ja lääkäri saattaa muuttaa lääkitystäsi:

- merkaptopuriini (syöpälääke)
- atsatiopriini (immuunivastetta lamaava lääke)
- teofylliini (astmalääke)

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, voiko Febuxostat Krka vahingoittaa sikiötä. Febuxostat Krka -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Ei tiedetä, erittyykö Febuxostat Krka ihmisen rintamaitoon. Älä käytä Febuxostat Krka -hoitoa imetyksen aikana äläkä siinä tapauksessa, jos aiot imettää lähiaikoina.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ota huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta, uneliaisuutta, näön sumenemista ja tunnottomuutta tai kihelmöintiä. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia oireita.

### **Febuxostat Krka sisältää laktoosia ja natriumia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Febuxostat Krka -valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Tavanomainen annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Jakouurre on tarkoitettu vain helpottamaan tabletin jakamista osiin, jos kokonaisen tabletin nieleminen on vaikeaa.
- Tabletit otetaan suun kautta, ja ne voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

### *Kihti*

Febuxostat Krka -valmistetta on saatavilla 80 mg:n ja 120 mg:n tabletteina. Lääkärisi määrää sinulle sopivinta vahvuutta.

Jatka Febuxostat Krka -valmisteen käyttämistä päivittäin, silloinkin kun sinulla ei ole kihtioireita.

### *Suuren virtsahappopitoisuuden ehkäisy ja hoito potilailla, jotka saavat syövän vuoksi solunsalpaajahoitoa*

Febuxostat Krka -valmistetta on saatavilla 120 mg:n tabletteina.

Aloita Febuxostat Krka -valmisteen ottaminen kaksi päivää ennen solunsalpaajahoitoa ja jatka sen käyttöä lääkärin ohjeen mukaan. Hoito on yleensä lyhykestoinen.

### **Jos otat enemmän Febuxostat Krka -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian suuren annoksen, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai ota yhteys lähimmän sairaalan ensiapuun.

### **Jos unohdat ottaa Febuxostat Krka -valmistetta**

Jos unohdat ottaa Febuxostat Krka -annoksen, ota se heti, kun muistat. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Febuxostat Krka -valmisteen käytön**

Älä lopeta Febuxostat Krka -valmisteen käyttöä ilman lääkärin määräystä, vaikka tuntisitkin olosi jo paremmaksi. Jos lopetat Febuxostat Krka -valmisteen käytön, elimistön uraattipitoisuudet saattavat suurentua uudelleen ja oireet saattavat pahentua, kun niveliin, munuaisiin ja niiden ympäristöön saostuu jälleen uraattikiteitä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lopeta tämän lääkkeen käyttäminen ja ota viipymättä yhteyttä lääkäriin tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista harvinaisista (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta) haittavaikutuksista, koska vakavasta allergisesta reaktiosta saattaa aiheutua:

- anafylaktisia reaktioita, lääkeaineyleherkkyyttä (ks. myös kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”)
- mahdollisesti hengenvaarallisia ihottumia, joille on tyypillistä rakkuloiden muodostuminen sekä ihon ja kehon onteloiden (esim. suun ja sukupuolielinten) sisäpinnan hilseily, kivuliaat haavaumat suussa ja/tai sukupuolielinten alueella, joihin liittyy kuumetta, kurkkukipua ja väsymystä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tai suurentuneet imusolmukkeet, maksan laajentuma, maksatulehdus (myös maksavaurio), lisääntynyt veren valkosolunäärä (lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita eli drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) (ks. kohta 2)
- yleistynyttä ihottumaa.

**Yleisiä haittavaikutuksia** (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä) ovat:

- poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
- ripuli
- päänsärky
- ihottuma (mukaan lukien erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä kohdat ”Melko harvinaiset haittavaikutukset” ja ”Harvinaiset haittavaikutukset”)
- pahoinvointi
- lisääntyneet kihtioreet
- paikallinen turvotus nesteen kertyessä kudoksiin (edeema)
- huimaus
- hengästyneisyys
- kutina
- raajakipu, lihas- tai nivelkipu tai –särky
- väsymys.

Muut haittavaikutukset, joita ei ole edellä mainittu, luetellaan seuraavassa.

**Melko harvinaisia haittavaikutuksia** (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta) ovat:

- ruokahalun väheneminen, verensokeriarvojen muuttuminen (diabetes), jonka oireena saattaa olla voimakas jano, veren rasva-arvojen suureneminen, painon nousu
- sukupuolivietin heikkeneminen
- nukkumisvaikeudet, unisuus
- tunnottomuus, kihelmöinti, tuntoaistin heikkeneminen tai muuttuminen (hypestesia, hemipareesi tai parestesiat), makuaistin muuttuminen, heikentynyt hajuaisti (hyposmia)
- sydämen EKG-tutkimuksissa havaittavat poikkeavuudet, epäsäännöllinen tai nopea sydämen syke, sydämen sykkeen tunteminen (sydämen tykytys)
- kuumat aallot tai punastuminen (esim. kasvojen tai kaulan punoitus), verenpaineen kohoaminen, verenvuoto (todettu vain potilailla, jotka saavat solunsalpaajahoitoa verisairauden vuoksi)
- yskä, epämiellyttävä tunne tai kipu rinnassa, nenäkäytävän ja/tai kurkun tulehdus (ylähengitystietulehdus), keuhkoputkitulehdus, alahengitystietulehdus

- suun kuivuminen, kipu/epämukava tunne vatsassa tai ilmavaivat, ylävatsakipu, närästys/ruoansulatusvaivat, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, oksentelu, epämiellyttävä tunne mahassa
- kutiseva ihottuma, nokkosihottuma, ihotulehdus tai ihon värimuutokset, pienet punaiset tai purppuranväriset pilkut ihossa, pienet tasaiset punaiset pilkut ihossa, tasainen punainen yhteen kasvaneiden pienten kohoumien peittämä alue, ihottuma, punoittavat alueet ja pilkut iholla, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, ihon punoitus (eryteema), psoriaasi, ekseema, muut iho-oireet
- lihaskrampit, lihasten heikkous, nivelen limapussin tulehdus tai niveltulehdus (johon liittyy yleensä kipua, turvotusta ja/tai jäykkyyttä), selkäkipu, lihaskouristukset, lihasten ja/tai nivelten jäykkyys
- verivirtsaisuus, epätavallisen tiheä virtsaamistarve, virtsakokeiden poikkeavuudet (tavallista enemmän valkuaisaineita virtsassa), munuaistoiminnan heikkeneminen, virtsatieinfektio
- rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa
- sappirakko- tai sappitiekivet (kolelitiaasi)
- veren tyreotropiinipitoisuuden (TSH-arvon) suureneminen
- veren kemiallisten ominaisuuksien tai verisolujen tai verihiutaleiden määrien muutokset (verikoetulosten poikkeavuudet)
- munuaiskivet
- erektiovaikeudet
- kilpirauhasen heikentynyt toiminta, näön sumeneminen, näkökyvyn muutokset
- korvien soiminen
- nenän vuotaminen
- suun haavaumat
- haimatulehdus: yleisiä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
- pakottava virtsaamistarpeen tunne
- kipu
- huonovointisuus
- INR-arvon suureneminen
- mustelmat
- huulten turvotus.

**Harvinaisia haittavaikutuksia** (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta) ovat:

- lihasvaurio, joka voi harvinaisissa tapauksissa olla vakava tila. Siitä saattaa aiheutua lihasvaivoja ja etenkin, jos samanaikaisesti esiintyy sairautentunnetta tai korkeaa kuumetta, se saattaa johtua poikkeavasta lihaskudoksen hajoamisesta. Jos sinulla on lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta, ota heti yhteyttä lääkäriin.
- ihon syvempien kerrosten vaikea-asteista turpoamista, etenkin silmien ympärillä, sukupuolielimissä, käsissä, jalkaterissä tai kielessä, mihin saattaa liittyä äkillisiä hengitysvaikeuksia
- korkea kuume ja sen yhteydessä esiintyvä tuhkarakkotyypinen ihottuma, suurentuneet imusolmukkeet, maksan laajentuma, maksatulehdus (myös maksavaurio), lisääntynyt veren valkosolumäärä (leukosytoosi, johon saattaa liittyä eosinofiliaa)
- erityyppiset ihottumat (esim. valkonäppyläinen, rakkulainen, märkärakkulainen, kesivä, tuhkarakkotyypinen), laaja-alainen ihon punoitus, nekroosi sekä orvaskeden ja limakalvojen rakkulainen irtoaminen, mistä aiheutuu hilseilyä ja mahdollisesti sepsis (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- hermostuneisuus
- janon tunne
- painon lasku, lisääntynyt ruokahalu, hallitsematon ruokahaluttomuus (anoreksia)
- poikkeavan pieni verisolumäärä (veren valko- tai punasolujen tai verihiutaleiden määrä)
- virtsan määrän muutokset tai väheneminen munuaistulehduksen seurauksena (tubulointerstitiaalinen nefriitti)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon keltaisuus (ikterus)
- virtsarakkoinfektio
- maksavaurio

- veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen (lihaskaurion merkki)
- äkillinen sydänperäinen kuolema
- veren pieni punasolumäärä (anemia)
- masennus
- unihäiriöt
- makuaistin menettäminen
- polttava tunne
- pyöritys
- verenkierron romahtaminen
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- suun haavaumat, suutulehdus
- maha-suolikanavan puhkeama
- kiertäjäkalvosinoireyhtymä
- polymyalgia rheumatica
- kuumuuden tunne
- silmän valtimotukoksesta johtuva äkillinen näönmenetys.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Febuxostat Krka -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Febuxostat Krka sisältää**

- Vaikuttava aine on febuksostaatti.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg febuksostaattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg febuksostaattia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, hydratoitu kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti tablettiytimessä ja poly(vinyylialkoholi), makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171), talkki, keltainen rautaoksidi (E172; vain 120 mg kalvopäällysteiset tabletit) ja punainen rautaoksidi (E172; vain 80 mg kalvopäällysteiset tabletit) kalvopäällysteessä.  
Ks. kohta 2, Febuxostat Krka sisältää laktoosia ja natriumia).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Febuxostat Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunertavia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella jakouurre. Tabletin mitat: noin 16 mm x 8 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.



Febuxostat Krka 120 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat ruskeankeltaisia, lievästi kaksoiskuperia kapselin muotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on molemmilla puolilla jakouurre. Tabletin mitat: noin 19 mm x 8 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Febuxostat Krka on saatavana 14, 28, 56 ja 84 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

### **Valmistaja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

### **Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

### **Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

### **France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

### **Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.