

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ADENURIC 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg febuxostat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 76,50 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blekgula till gula, filmdragerade, kapselformade tabletter, präglade med ”80” på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (inklusive anamnes på, eller förekomst av, tofus och/eller giktartit).

ADENURIC är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad oral dos av ADENURIC är 80 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat. Om urinsyranivån i serum är >6 mg/dl (357 mikromol/l) efter 2–4 veckor, kan ADENURIC 120 mg en gång dagligen övervägas.

ADENURIC verkar tillräckligt snabbt för att möjliggöra omtest av urinsyranivån i serum efter 2 veckor. Det terapeutiska målet är att minska och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Profylax mot giktanfall i minst 6 månader rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekt och säkerhet av febuxostat har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion

(Child-Pugh klass C).

Rekommenderad dos till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är 80 mg. Begränsad information finns tillgänglig från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ADENURIC för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning

ADENURIC ska tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se också avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom

Under utvecklingen av läkemedlet och i en studie efter marknadsföring (CARES) observerades ett högre antal fatala kardiovaskulära händelser med febuxostat jämfört med allopurinol hos patienter med tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom (t.ex. myokardial infarkt, stroke eller instabil kranskärssjukdom).

I en efterföljande studie efter marknadsföring (FAST) var febuxostat dock inte sämre än allopurinol vad gäller incidensen av både fatala och icke-fatala kardiovaskulära händelser.

Behandling av denna patientgrupp bör ske med försiktigt och de bör övervakas regelbundet.

För ytterligare information om kardiovaskulär säkerhet för febuxostat, se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1.

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet

Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive livshotande Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock har inkommit efter marknadsföring. I de flesta fall inträffade dessa reaktioner under den första månadens behandling med febuxostat. Vissa, men inte alla av dessa patienter rapporterade nedsatt njurfunktion och/eller tidigare överkänslighet mot allopurinol. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), var i vissa fall förenade med feber, hematologisk påverkan, lever eller njurpåverkan.

Patienterna bör informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för symtom på allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med febuxostat bör avbrytas omedelbart om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat aldrig återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker

Febuxostatbehandling bör inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyranivåer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt 4.8 och 5.1). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med NSAID eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt 4.8). Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat bör det inte sättas ut. Giktattacken bör behandlas samtidigt, på ett sätt som är lämpligt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

Xantinutfällning

Hos patienter vars uratbildningshastighet är kraftigt förhöjd (t.ex. vid malign sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhan syndrom) kan den absoluta xantinkoncentrationen i urinen i sällsynta fall

stiga tillräckligt mycket för att det ska ske en utfällning i urinvägarna. På grund av att erfarenhet saknas, rekommenderas inte användning av febuxostat till dessa patienter.

Merkaptopurin/azatioprin

Febuxostat rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med merkaptopurin/azatioprin eftersom hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av merkaptopurin/azatioprin vilket kan leda till svår toxicitet.

Där kombinationen inte kan undvikas rekommenderas en dosreducering av merkaptopurin/azatioprin till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.5 och 5.3).

Patienter ska följas upp noggrant och dosen av merkaptopurin/azatioprin ska senare justeras baserat på bedömningar av det terapeutiska svaret och uppkomsten av eventuella toxiska effekter.

Organtransplanterade patienter

Febuxostat rekommenderas inte till dessa patienter eftersom erfarenhet från organtransplanterade patienter saknas (se avsnitt 5.1).

Teofyllin

Samtidig administrering av febuxostat 80 mg och en engångsdos teofyllin 400 mg hos friska försökspersoner visade avsaknad av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Febuxostat 80 mg kan användas hos patienter som samtidigt behandlas med teofyllin utan risk för ökade plasmanivåer av teofyllin. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Leverstörningar

Under de kombinerade kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0 %). Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling med febuxostat påbörjas och därefter regelbundet baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Sköldkörtelstörningar

Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroe/ml) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna. Försiktighet ska iaktas när febuxostat används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion (se avsnitt 5.1).

Laktos

Febuxostattabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Merkaptopurin/azatioprin

På grund av febuxostats verkningsmekanism när det gäller hämning av xantinoxidas, rekommenderas inte samtidig användning. Hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel vilket leder till myelotoxicitet.

Vid samtidig administrering med febuxostat ska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen (se avsnitt 4.4. och 5.3.)

Lämpligheten av den föreslagna dosjusteringen, vilken baserades på en modellerings- och simuleringsanalys av prekliniska data från råttor, bekräftades av resultaten från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga, som fick azatioprin 100 mg ensamt och en reducerad dos av azatioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Det har inte genomförts några läkemedelsinteraktionsstudier på febuxostat och annan cytotoxisk

kemoterapi. Det finns inga tillgängliga data avseende febuxostats säkerhet vid annan cytotoxisk behandling.

Rosiglitazone/CYP2C8-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friska försökspersoner med samtidig administrering av 120 mg febuxostat dagligen och en oral engångsdos av rosiglitazon 4 mg hade ingen effekt på rosiglitazons farmakokinetik och dess metabolit N-desmetyl rosiglitazon, vilket indikerar att febuxostat inte är en CYP 2C8- enzymhämmare *in vivo*. Således förväntas samtidig administrering av febuxostat och rosiglitazon eller andra CYP2C8-substrat inte kräva någon dosjustering för dessa ämnen.

Teofyllin

En interaktionsstudie med friska försökspersoner har genomförts med febuxostat, för att utvärdera om hämning av xantinoxidas kan ge en förhöjd nivå av cirkulerande teofyllin såsom har rapporterats med andra xantinoxidashämmare. Resultaten av studien visar att samtidig administrering av febuxostat 80 mg dagligen med en engångsdos teofyllin 400 mg inte har någon effekt på teofyllins farmakokinetik eller säkerhet. Särskild försiktighet behöver därför inte iakttas när febuxostat 80 mg och teofyllin ges samtidigt. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Naproxen och andra hämmare av glukuronidering

Febuxostatmetabolismen är beroende av uridinglukuronosyltransferas (UGT) enzymer. Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom NSAID och probenecid, kan teoretiskt påverka elimineringen av febuxostat. Hos friska försökspersoner var samtidig användning av febuxostat och naproxen 250 mg två gånger dagligen förknippad med ökad febuxostatexponering (C_{max} 28 %, AUC 41 % och $t_{1/2}$ 26 %). I kliniska studier var inte användning av naproxen eller andra NSAID/Cox-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

Febuxostat kan administreras samtidigt som naproxen utan att någon dosjustering av febuxostat eller naproxen behövs.

Inducerare av glukuronidering

Potenta inducerare av UGT-enzymen kan eventuellt medföra ökad metabolism och minskad effekt av febuxostat. Därför rekommenderas övervakning av urinsyranivåerna i serum under 1–2 veckor efter att behandling med en potent inducerare av glukuronidering har påbörjats. Omvänt kan avbrytande av behandling med en inducerare leda till förhöjda plasmanivåer av febuxostat.

Kolkicin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuxostat kan administreras samtidigt som kolkicin eller indometacin utan att någon dosjustering av febuxostat eller den samtidigt administrerade aktiva substansen behövs.

Det behövs ingen dosjustering av febuxostat när det administreras tillsammans med hydroklortiazid.

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det administreras tillsammans med febuxostat. Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin har ingen påverkan på warfarins farmakokinetik hos friska personer. Aktiviteterna för INR och faktor VII påverkas inte heller av samtidig administreringen av febuxostat.

Desipramin/CYP2D6-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie på friska försökspersoner gav 120 mg ADENURIC dagligen en genomsnittlig ökning på 22 % av AUC för desipramin, ett CYP2D6-substrat, vilket indikerar en möjlig, svagt hämmande effekt av febuxostat på CYP2D6-enzym *in vivo*. Alltså förväntas inte samtidig administrering av febuxostat och andra CYP2D6-substrat kräva någon dosjustering av dessa substanser.

Antacida

Samtidigt intag av ett antacidum innehållande magnesiumhydroxid och aluminiumhydroxid har visats fördröja absorptionen av febuxostat (ungefär 1 timme) och orsaka 32 % minskning av C_{max} , men ingen

signifikant förändring av AUC observerades. Febuxostat kan därför tas utan hänsyn till användning av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett mycket begränsat antal graviditeter tyder inte på några skadliga effekter av febuxostat på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Febuxostat skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att denna aktiva substans utsöndras i modersmjolk och försämrar utveckling hos diande ungar. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Febuxostat skall inte användas under amning.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur upp till 48 mg/kg/dag visade inga dosberoende negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av ADENURIC på human fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somnolens, yrsel, parestesi och dimsyn har rapporterats vid användning av febuxostat. Patienterna bör iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner eller delta i farliga aktiviteter tills de är tämligen säkra på att ADENURIC inte har någon negativ inverkan på den egna prestationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier (4 072 patienter behandlade med en dos på minst 10 mg till 300 mg), säkerhetsstudier efter godkännandet (FAST-studie: 3 001 patienter behandlade med minst en dos från 80 mg till 120 mg) och efter marknadsföring var giktanfäll, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, yrsel, dyspné, utslag, pruritus, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, ödem och trötthet. Dessa biverkningar svårighetsgrad var mestadels lindriga till måttliga. Sällsynta allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, och sällsynta fall av plötslig hjärtdöd har inträffat efter marknadsföring.

Lista över biverkningar i tabellform

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) biverkningar, förekom hos patienter som behandlats med febuxostat anges nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i kombinerade, långsiktiga förlängda fas 3-studier, säkerhetsstudier efter godkännandet och erfarenhet efter marknadsföring.

Blodet och lymfsystemet	<u>Sällsynta</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*, anemi [#]
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion*, läkemedelsöverkänslighet*
Endokrina systemet	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet, hypotyreos [#]
Ögon	<u>Mindre vanliga</u> Dimsyn <u>Sällsynta</u> Retinal artäroklusion [#]

Metabolism och nutrition	<u>Vanliga</u> Giktanfall*** <u>Mindre vanliga</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, minskad aptit, viktökning <u>Sällsynta</u> Viktminskning, ökad aptit, anorexi
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> Sänkt libido, insomni <u>Sällsynta</u> Nervositet, nedstämdhet [#] , sömnstörning [#]
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Huvudvärk, yrsel <u>Mindre vanliga</u> Parestesi, hemipares, somnolens, letargi [#] , förändrat smaksinne, hypoestesi, hyposmi <u>Sällsynta</u> Ageusi [#] , brännande känsla [#]
Öron och balansorgan	<u>Mindre vanliga</u> Tinnitus <u>Sällsynta</u> Vertigo [#]
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Förmaksflimmer, palpitationer, onormalt EKG, arytm [#] <u>Sällsynta</u> Plötslig hjärtdöd*
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypertoni, rodnad, blodvallning <u>Sällsynta</u> Cirkulationssvikt [#]
Andningsvägar	<u>Vanliga</u> Dyspné <u>Mindre vanliga</u> Bronkit, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion [#] , hosta, rinorré [#] <u>Sällsynta</u> Pneumoni [#]
Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> Diarré ^{**} , illamående <u>Mindre vanliga</u> Buksmärt, övre buksmärt [#] , utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmbesvär, sår i munnen, svullnad i läpparna [#] , pankreatit <u>Sällsynta</u> Gastrointestinal perforation [#] , stomatit [#]
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Avvikande leverfunktionstest** <u>Mindre vanliga</u> Gallsten <u>Sällsynta</u> Hepatit, gulsot*, leverskada*, kolecystit [#]
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan), pruritus <u>Mindre vanliga</u> Dermatit, urtikaria, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag,

	hyperhidros, alopeci, eksem [#] , erytem, nattsvettningar [#] , psoriasis [#] , kliande utslag [#] <u>Sällsynta</u> Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnson syndrom*, angioödem*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom*, generaliserade utslag (allvarliga)*, exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, morbilliforma utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Vanliga</u> Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter <u>Mindre vanliga</u> Artrit, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelspänning, bursit, ledsvullnad [#] , ryggvärk [#] , muskuloskeletal stelhet [#] , ledstelhet [#] <u>Sällsynta</u> Rabdomyolys*, rotatorcuffsyndrom [#] , polymyalgia reumatika [#]
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga</u> Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri, urinträngningar, urinvägsinfektion [#] <u>Sällsynta</u> tubulointerstitiell nefrit*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Mindre vanliga</u> Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> Ödem, trötthet <u>Mindre vanliga</u> Bröstsmärta, obehag i bröstet, smärta [#] , sjukdomskänsla [#] <u>Sällsynta</u> Törst, känna sig varm [#]
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjd amylasnivå i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, förhöjd kreatininnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet, sänkt hemoglobinnivå, förhöjd ureanivå i blodet, förhöjda triglyceridnivåer i blodet, förhöjd kolesterolhalt i blodet, minskad hematokrit, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet, förhöjt kalium i blodet, förhöjt INR [#] <u>Sällsynta</u> Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt kreatinkinase i blodet*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Mindre vanliga</u> Kontusion

* Biverkningar från erfarenhet efter marknadsföring.

** Under behandling ses icke infektiös diarré och onormal leverfunktionstest i de kombinerade fas 3 studierna oftare hos patienter som samtidigt behandlas med kolkicin.

*** Se avsnitt 5.1 för förekomst av giktanfäll i de enskilda randomiserade kontrollerade fas 3 studierna.

[#] Biverkningar från säkerhetsstudier efter godkännandet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sällsynt har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, inklusive Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och anafylaktisk reaktion/chock, inträffat efter marknadsföring. Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys kännetecknas av progressivt hudutslag förenat med blåser eller slemhinnesår och ögonirritation. Överkänslighetsreaktioner mot febuxostat kan sättas i samband med följande symtom: hudreaktioner kännetecknade av infiltrerade makulopapulösa utslag, generaliserade eller exfoliativa utslag, men även hudskador, ansiktsödem, feber, hematologiska

störningar såsom trombocytopeni och eosinofili samt enstaka eller multipelt organengagemang (lever och njure inklusive tubulointerstitiell nefrit) (se avsnitt 4.4).

Giktanfall var vanligt förekommande strax efter behandlingsstart och under de första månaderna. Därefter avtog frekvensen av giktanfall med tiden. Profylax mot giktanfall rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V

4.9 Överdoser

Patienter som fått en överdos ska behandlas med symtomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra, ATC-kod: M04AA03

Verkningsmekanism

Urinsyra är slutprodukten i purinmetabolism hos människa och bildas i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyra. Båda stegen i ovanstående omvandlingar katalyseras av xantinoxidas. Febuxostat är ett 2-aryltiazolderivat som uppnår den terapeutiska effekten att minska urinsyra i serum genom att selektivt hämma xantinoxidas. Febuxostat är en potent, icke-purinselektiv hämmare av xantinoxidas (NP-SIXO) med ett Ki-värde för hämning *in vitro* på mindre än en nanomolar. Febuxostat har visats ge en potent hämning av både de oxiderade och reducerade formerna av xantinoxidas. Vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte febuxostat andra enzymer som är involverade i purin- eller pyrimidinmetabolismen, såsom guanindeaminas, hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, orotatfosforibosyltransferas, orotidinmonofosfatdekarboxylas eller purinnukleosidfosforylas.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av ADENURIC visades i tre pivotala fas 3-studier (de två pivotala APEX och FACT-studierna och den ytterligare CONFIRMS-studien beskriven nedan), som genomfördes på 4 101 patienter med hyperurikemi och gikt. I varje pivotal fas 3-studie visade ADENURIC bättre förmåga att sänka och bibehålla urinsyranivåerna i serum jämfört med allopurinol. Det primära effektmåttet i APEX och FACT-studierna var andelen patienter vars 3 sista månatliga urinsyranivåer i serum var <6,0 mg/dl (357 mikromol/l). I den ytterligare fas 3-studien CONFIRMS, vars resultat blev tillgängliga först efter det att försäljningstillståndet för ADENURIC var utfärdat, var det primära effektmåttet andelen patienter vars urinsyranivå i serum var <6,0 mg/dl vid sista besöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa studier (se avsnitt 4.2).

APEX-studien: Den allopurinol- och placebokontrollerade effektstudien på febuxostat (APEX) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterstudie i fas 3. Ettusensjuttio två (1 072) patienter randomiserades: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg dagligen (n=267), ADENURIC 120 mg dagligen (n=269), ADENURIC 240 mg dagligen (n=134) eller allopurinol (300 mg dagligen [n=258] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på ≤1,5 mg/dl, eller 100 mg dagligen [n=10] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). För säkerhetsutvärdering användes en dos om 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

APEX-studien visades vara statistiskt signifikant bättre i båda behandlingsarmarna med ADENURIC

80 mg dagligen och ADENURIC 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med de konventionellt använda allopurinoldoserna 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) när det gällde att sänka urinsyranivån i serum till under 6 mg/dl (357 mikromol/l) (se tabell 2 och figur 1).

FACT-studien: Den febuxostat- och allopurinolkontrollerade prövningen (FACT) var en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors multicenterstudie i fas 3. Sjuhundrasextio (760) patienter randomiserades: ADENURIC 80 mg dagligen (n=256), ADENURIC 120 mg dagligen (n=251) eller allopurinol 300 mg dagligen (n=253).

FACT-studien visade statistiskt signifikant överlägsenhet i båda behandlingsarmarna med ADENURIC 80 mg och ADENURIC 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med den konventionellt använda allopurinoldosen 300 mg när det gällde att sänka och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

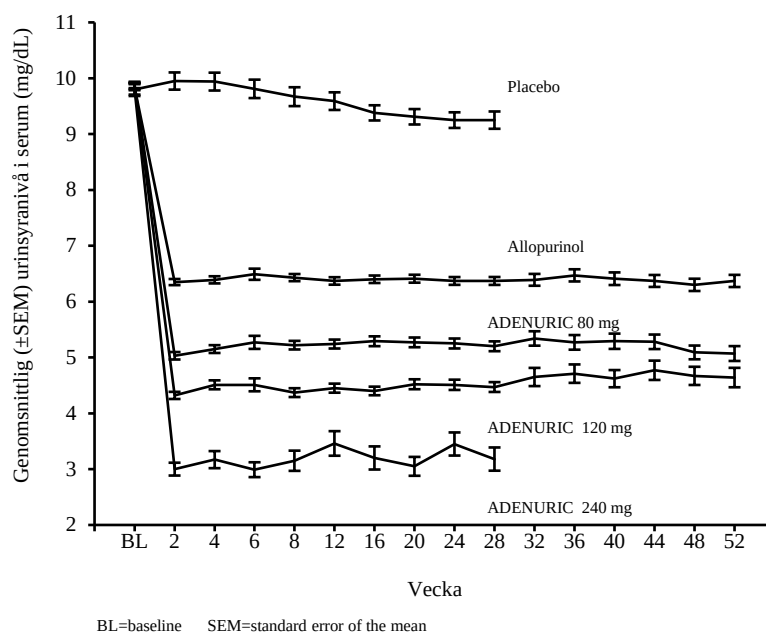
Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet:

Tabell 2
Andel patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l)
de tre sista månatliga besöken

Studie	ADENURIC 80 mg dagligen	ADENURIC 120 mg dagligen	Allopurinol 300/100 mg dagligen ¹
APEX (28 veckor)	48 % * (n=262)	65 % *, #(n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 veckor)	53 % * (n=255)	62 % * (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerade resultat	51 % * (n=517)	63 % *, # (n=519)	22 % (n=519)
¹ resultat från patienter som fått antingen 100 mg dagligen (n=10: patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl) eller 300 mg dagligen (n=509) poolades för analyser. * p<0,001 mot allopurinol, # p<0,001 mot 80 mg			

Förmågan hos ADENURIC att sänka urinsyranivåerna i serum var snabb och kvarstående. En sänkning av urinsyranivån i serum till <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) noterades vid besöket vecka 2 och kvarstod under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyranivåerna i serum över tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-studierna visas i figur 1.

Figur 1 Genomsnittliga urinsyranivåer i serum i kombinerade pivotala fas 3-studier



Observera: 509 patienter fick 300 mg allopurinol dagligen; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl fick dosen 100 mg dagligen. (10 av 268 patienter i APEX-studien). 240 mg febuxostat användes för att utvärdera säkerheten hos febuxostat vid dubbla rekommenderad högsta dos.

CONFIRMS studien: CONFIRMS studien var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors studie för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostat 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. Två tusentvåhundrasextionio (2 269) patienter randomiserades: ADENURIC 40 mg dagligen (n = 757), ADENURIC 80 mg dagligen (n = 756) eller allopurinol 300/200 mg dagligen (n = 756). Minst 65 % av patienterna hade lindrig till måttlig njurinsufficiens (med kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylax mot giktanfäll var obligatoriskt under 26-veckors perioden.

Andelen patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var 45 % för febuxostat 40 mg, 67 % för febuxostat 80 mg, respektive 42 % för allopurinol 300/200 mg.

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med nedsatt njurfunktion

APEX-studien utvärderade effekten hos 40 patienter med nedsatt njurfunktion (dvs. utgångsnivå av serumkreatinin >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). Hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka randomiserades till att få allopurinol, var högsta tillåtna dos 100 mg dagligen. ADENURIC uppnådde det primära effektmåttet hos 44 % (80 mg dagligen), 45 % (120 mg dagligen) och 60 % (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 0 % i grupperna med allopurinol 100 mg dagligen och placebo.

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum hos friska försökspersoner oavsett njurfunktion (58 % i gruppen med normal njurfunktion och 55 % i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion).

En analys hos patienter med gikt och nedsatt njurfunktion var prospektivt definierad i CONFIRMS-studien och visade att febuxostat var signifikant mer effektivt att sänka nivån av urinsyra i serum till <6 mg/dl jämfört med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter som hade gikt med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (65 % av studerade patienter).

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med urinsyranivå i serum ≥ 10 mg/dl

Ungefär 40 % av patienterna (kombinerad APEX och FACT) hade en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥10 mg/dl. I denna subgrupp uppnådde ADENURIC det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41 % (80 mg dagligen), 48 % (120 mg dagligen) och 66 %

(240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 9 % i gruppen med allopurinol 300 mg/100 mg dagligen och 0 % i placebogruppen.

I CONFIRMS-studien var andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum < 6,0 mg/dl vid sista besöket) för patienter med en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥ 10 mg/dl vilka behandlades med febuxostat 40 mg en gång dagligen 27 % (66/249), med febuxostat 80 mg en gång dagligen 49 % (125/254), respektive med allopurinol 300 mg/200 mg en gång dagligen 31 % (72/230).

Kliniska resultat: andel patienter som behövde få behandling för en giktattack

APEX studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) och placebo (20 %). Anfällen ökade efter profylaktiska perioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan 46 % och 55 % av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under studiens sista 4 veckor (veckor 24-28) observerades giktanfall hos 15 % (febuxostat 80, 120 mg), respektive 14 % (allopurinol 300 mg) och 20 % (placebo) av patienterna.

FACT studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (22 %) och allopurinol 300 mg (21 %). Efter 8 veckors profylax ökade incidenten av giktanfall och minskade därefter gradvist med tiden (64 % respektive 70 % av patienter behandlades mot giktanfall i perioden vecka 8 - 52). Under studiens sista 4 veckor (veckor 49-52) observerades giktanfall hos 6-8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg och 11 % (allopurinol 300 mg) av patienterna.

Andelen patienter som behövde få behandling för en giktattack (APEX- och FACT-studien) var numeriskt lägre i grupperna som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl jämfört med gruppen som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på $\geq 6,0$ mg/dl under de sista 32 veckorna av behandlingsperioden (intervallen vecka 20-24 till vecka 49-52).

Under CONFIRMS-studien var andelen patienter som behövde behandling för giktattacker (Dag 1 till månad 6) 31 % och 25 % för febuxostat 80 mg- respektive allopurinolgrupperna. Ingen skillnad sågs mellan febuxostat 80 mg och 40 mg grupperna i andelen patienter som behövde behandling för giktattacker.

Långsiktiga, öppna förlängningsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsstudie för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3-studierna (APEX eller FACT). Totalt 1086 patienter inkluderades: ADENURIC 80 mg dagligen (n = 649), ADENURIC 120 mg dagligen (n = 292) och allopurinol 300/100 mg dagligen (n = 145). Cirka 69 % av patienterna krävde ingen behandlingsförändring för att uppnå en final stabil behandling. Patienter som hade 3 på varandra följande urinsyranivåer i serum > 6,0 mg/dl togs ur studien. Urinsyranivån i serum kvarstod över tid (dvs. 91 % och 93 % av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg, hade en urinsyranivå i serum < 6 mg/dl vid månad 36).

Tre års data visade en sänkning av incidensen av giktattacker så att mindre än 4 % av patienterna behövde få behandling för en attack (dvs. mer än 96 % av patienterna behövde inte få behandling för en attack) vid månad 16-24 och vid månad 30-36.

46 % och 38 % av patienterna med en final stabil behandling med febuxostat 80 respektive 120 mg en gång dagligen, hade en fullständig upplösning av den primära, palperbara tofin från baslinjen till sista besök.

FOCUS studie (TMX-01-005) var en 5 årig, fas 2, öppen, multicenter, utökad säkerhetsstudie för patienter som slutfört febuxostat 4 veckors dubbelblinddosering i studie TMX-00-004. 116 patienter

rekryterades och fick initialt febuxostat 80 mg dagligen. 62 % av patienterna krävde ingen dosjustering för att bibehålla urinsyranivån i serum < 6 mg/dl, och 38 % av patienterna krävde en dosjustering för att uppnå en final stabil dos.

Andelen patienter med urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var större än 80 % (81-100 %) vid varje febuxostatdos.

Under de kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0 %). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2 %) (se avsnitt 4.4). Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter som stod på långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) och hos patienter som stod på allopurinol (5,8 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna (se avsnitt 4.4).

Långtidsstudier efter marknadsföring

CARES-studien var en multicenter, randomiserad, dubbelblind non-inferiority-studie som jämförde kardiovaskulära resultat av behandling med febuxostat med behandling med allopurinol hos patienter med gikt och tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom, inklusive myokardial infarkt, instabil kranskärslsjukdom som krävde sjukhusbehandling, revaskularisering av krans- och hjärnkärl, stroke, transitorisk ischemisk attack som krävde sjukhusbehandling, perifer vaskulär sjukdom eller diabetes mellitus med evidens för mikrovaskulär eller makrovaskulär sjukdom. För att nå en urinsyranivå i serum mindre än 6 mg/dl titrerades febuxostatdosen upp från 40 mg till 80 mg (oberoende av njurfunktion) och allopurinoldosen titrerades upp med 100 mg åt gången från 300 till 600 mg hos patienter med normal njurfunktion eller lindrig njurinsufficiens, och från 200 till 400 mg hos patienter med måttlig njurinsufficiens.

Det primära effektmåttet i CARES-studien var tiden till den första förekomsten av MACE (Major Adverse Cardiac Event, allvarlig kardiovaskulär händelse), ett effektmått som var en kombination av icke-dödlig myokardial infarkt, icke-dödlig stroke, kardiovaskulär död och instabil kranskärslsjukdom med akut kranskärslrevaskularisering. Effektmåtten (primära och sekundära) analyserades enligt ITT-analys (intention-to-treat, avsikt att behandla), inklusive alla prövningsdeltagare som randomiserats och fått minst en dubbelblind dos av prövningsläkemedlet.

Överlag avbröt 56,6 % av patienterna behandlingen med prövningsläkemedlet i förtid och 45 % av patienterna genomförde inte alla besök vid forskningskliniken.

Totalt följdes 6 190 patienter upp under ett medianvärde av 32 månader, och medianvärdet för varaktigheten av exponeringen var 728 dagar för patienter i febuxostatgruppen (n = 3 098) och 719 dagar i allopurinolgruppen (n = 3 092).

Förekomsten av det primära MACE-effektmåttet var liknande i febuxostat- och allopurinolbehandlingsgrupperna, (10,8 % vs. 10,4 % av patienterna, respektive; riskkvoten [HR] var 1,03; ett 95 % tvåsidigt upprepat konfidensintervall [KI] 0,89–1,21).

I analysen av de individuella MACE-komponenterna var förekomsten av kardiovaskulär död högre för febuxostat än för allopurinol (4,3 % vs 3,2 % av patienterna; HR 1,34; 95 % KI 1,03–1,73).

Förekomsten av andra MACE-händelser var liknande i febuxostat- och allopurinolgrupperna, dvs. icke-dödlig myokardial infarkt (3,6 % vs 3,8 % av patienterna; HR 0,93; 95 % KI 0,72–1,21), icke-dödlig stroke (2,3 % vs 2,3 % av patienterna; HR 1,01; 95 % KI 0,73–1,41) och revaskularisering på grund av instabil kranskärslsjukdom (1,6 % vs. 1,8 % av patienterna; HR 0,86; 95 % KI 0,59–1,26). Förekomsten av dödlighet oavsett orsak var också högre med febuxostat än allopurinol (7,8 % vs 6,4 % av patienterna; HR 1,22; 95 % KI 1,01–1,47), vilket huvudsakligen berodde på den högre förekomsten av kardiovaskulär död i den gruppen (se avsnitt 4.4).

Den bekräftade förekomsten av sjukhusbehandling för hjärtinsufficiens, sjukhusvistelser för arytmier som inte är förknippad med ischemi, venösa tromboemboliska händelser och sjukhusbehandling för transitoriska ischemiska attacker var jämförbara för febuxostat och allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad effektmått-studie vilken jämförde den kardiovaskulära säkerhetsprofilen mellan febuxostat och allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikemi (då uratkristaller redan hade bildats) och kardiovaskulära riskfaktorer (dvs. patienter i åldern 60 år eller äldre och med minst en annan kardiovaskulär riskfaktor). Kvalificerade patienter fick allopurinolbehandling före randomisering, och dosen justerades vid behov enligt klinisk bedömning, EULAR-rekommendationer och godkänd dosering. I slutet av inledningsfasen med allopurinol

randomiserades patienter, som hade en urinsyranivå i serum $< 0,36$ mmol/l (< 6 mg/dl) eller som fick den maximalt tolererade dosen eller den maximala godkända dosen av allopurinol, i förhållandet 1:1 att antingen få behandling med febuxostat eller allopurinol. Det primära effektmåttet för FAST-studien var tiden till den första förekomsten av någon händelse inkluderad i det sammansatta effektmåttet från antitrombotiska Trialist samarbetet (APTC), vilket inkluderade: i) sjukhusvistelse på grund av icke-fatal myokardial infarkt/akut koronart syndrom (AKS) med biomarkörer; ii) icke-fatal stroke; iii) dödsfall på grund av en kardiovaskulär händelse. Den primära analysen baserades på analysen av behandlade patienter.

Totalt randomiserades 6 128 patienter, 3 063 till febuxostat och 3 065 till allopurinol.

I den primära analysen av behandlade patienter var febuxostat inte sämre än allopurinol avseende incidensen av det primära effektmåttet, vilket inträffade hos 172 patienter (1,72/100 patientår) behandlade med febuxostat jämfört med 241 patienter (2,05/100 patientår) behandlade med allopurinol, med en justerad HR, hazard ratio, på 0,85 (95 % KI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Analysen av behandlade patienter avseende det primära effektmåttet i subgruppen av patienter med en historia av myokardial infarkt, stroke eller AKS visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna: det var 65 (9,5 %) patienter med händelser i febuxostatgruppen och 83 (11,8 %) patienter med händelser i allopurinolgruppen; justerad HR 1,02 (95 % KI: 0,74-1,42); $p=0,202$.

Behandling med febuxostat var inte associerad med en ökning av kardiovaskulär död eller dödsfall oavsett orsak, varken totalt eller i subgruppen av patienter med en historia av hjärtinfarkt, stroke eller AKS. Totalt sett var det färre dödsfall i febuxostatgruppen (62 kardiovaskulära dödsfall och 108 dödsfall oavsett orsak) än i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulära dödsfall och 174 dödsfall oavsett orsak).

Urinsyranivåerna minskade mer vid behandling med febuxostat jämfört med behandling med allopurinol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska försökspersoner ökade de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och arean under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) för febuxostat på ett dosproportionellt sätt efter engångsdoser och upprepade doser på 10 mg till 120 mg. För doser mellan 120 mg och 300 mg observerades en mer än dosproportionell ökning av AUC för febuxostat. Det förekommer ingen märkbar ackumulering när doser på 10 mg till 240 mg administreras var 24:e timme. Febuxostat har en synbar, genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) på ungefär 5 till 8 timmar.

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med ADENURIC 40–240 mg dagligen. Generellt sett överensstämmer de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat med dem som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att friska försökspersoner är representativa för farmakokinetiska/farmakodynamiska utvärderingar i patientpopulationen med gikt.

Absorption

Febuxostat absorberas snabbt (t_{max} på 1,0–1,5 timmar) och väl (minst 84 %). Efter engångsdoser eller upprepade orala doser på 80 och 120 mg dagligen, är C_{max} ca 2,8–3,2 mikrog/ml respektive 5,0–5,3 mikrog/ml. Absolut biotillgänglighet för febuxostats tablettformulering har inte studerats.

Efter upprepade orala doser på 80 mg en gång dagligen eller en engångsdos på 120 mg tillsammans med en måltid med högt fetthinnehåll, sänktes C_{max} med 49 % respektive 38 % och AUC med 18 % respektive 16 %. Ingen kliniskt signifikant förändring i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum observerades dock när detta testades (80 mg upprepad dos). ADENURIC kan alltså tas utan hänsyn till mat.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}/F) för febuxostat varierar mellan 29 och 75 l efter orala doser på 10–300 mg. Febuxostats plasmaproteinbindning är ca 99,2 % (främst till albumin) och är konstant i det koncentrationsområde som uppnås med doserna 80 och 120 mg. Plasmaproteinbindningen av aktiva metaboliter varierar mellan ca 82 % och 91 %.

Metabolism

Febuxostat metaboliseras i stor omfattning genom konjugering via enzysystemet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT) och oxideras via cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fyra farmakologiskt aktiva hydroxylmetaboliter har identifierats, av vilka tre förekommer i plasma hos människa. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer visade att dessa oxidativa metaboliter främst bildades av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9 och febuxostatglukuronid bildades främst av UGT 1A1, 1A8 och 1A9.

Eliminering

Febuxostat elimineras via såväl lever som njurar. Efter en 80 mg oral dos av ^{14}C -märkt febuxostat, återfanns ca 49 % av dosen i urinen som oförändrat febuxostat (3 %), acylglukuroniden av den aktiva substansen (30 %), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (13 %) och andra okända metaboliter (3 %). Förutom urinutsöndring återfanns ca 45 % av dosen i feces som oförändrat febuxostat (12 %), acylglukuroniden av den aktiva substansen (1 %), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (25 %) och andra okända metaboliter (7 %).

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg ADENURIC hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion förändrades inte $C_{\max}$ för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8 gånger från 7,5 mikrog·h/ml i gruppen med normal njurfunktion till 13,2 mikrog·h/ml i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion. $C_{\max}$ och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2 respektive 4 gånger. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg ADENURIC hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion, förändrades inte $C_{\max}$ och AUC för febuxostat och dess metaboliter signifikant, jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har genomförts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Ålder

Inga signifikanta förändringar av AUC för febuxostat eller dess metaboliter observerades efter upprepade orala doser av ADENURIC hos äldre jämfört med yngre friska försökspersoner.

Kön

Efter upprepade orala doser av ADENURIC var $C_{\max}$ och AUC 24 % respektive 12 % högre hos kvinnor än hos män. Viktkorrigerade $C_{\max}$ och AUC var dock likartade mellan könen. Ingen dosjustering för kön behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades i allmänhet vid exponeringar som låg klart över maximal exponering hos människa.

Farmakokinetisk modellering och simulering av data från råttor indikerar att vid samtidig administrering med febuxostat ska den kliniska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Karcinogenicitet, mutagenicitet och försämrad fertilitet

Hos hanråttor fann man en statistiskt signifikant ökad frekvens av tumörer i urinblåsan (papillom och karcinom i övergångsepitel) endast i samband med xantinstenar i högdosgruppen, vid ungefär 11 gånger human exponering. Det noterades ingen signifikant ökning av några andra tumörer hos vare sig han- eller honmöss eller råttor. Dessa fynd anses bero på artspecifik purinmetabolism och urinsammansättning, och har ingen relevans för klinisk användning.

Gängse studier avseende gentoxicitet visade inte några biologiskt relevanta gentoxiska effekter av

febuxostat.

Febuxostat i orala doser på upp till 48 mg/kg/dag visade sig inte ha någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor.

Det fanns inga tecken på försämrad fertilitet, teratogena effekter eller fosterskador orsakade av febuxostat. I höga doser förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt överlevnadsindex och reducerad utveckling hos avkomman hos råttor vid ca 4,3 gånger den humana exponeringen. Teratologiska studier som genomförts på dräktiga råttor vid ca 4,3 gånger, och dräktiga kaniner, vid ca 13 gånger human exponering visade inte några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad

Tablettdragering

Opadry II, gul, 85F42129 innehållande:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogoler 3350
Talk
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig (Aclar/PVC/Aluminium eller PVC/PE/PVDC/Aluminium) blister med 14 tabletter.

ADENURIC 80 mg finns i förpackningsstorlekar om 14, 28, 42, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 april 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADENURIC 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 120 mg febuxostat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 114,75 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blekgula till gula, filmdragerade, kapselformade tabletter, präglade med ”120” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADENURIC är indicerat för behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (inklusive anamnes på, eller förekomst av, tofus och/eller giktarttrit).

ADENURIC är indicerat för förebyggande och behandling av hyperurikemi hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för hematologiska maligniteter och som har medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS).

ADENURIC är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Gikt: Rekommenderad oral dos av ADENURIC är 80 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat. Om urinsyranivån i serum är >6 mg/dl (357 mikromol/l) efter 2–4 veckor, kan ADENURIC 120 mg en gång dagligen övervägas.

ADENURIC verkar tillräckligt snabbt för att möjliggöra omtest av urinsyranivån i serum efter 2 veckor. Det terapeutiska målet är att minska och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Profylax mot giktanfäll i minst 6 månader rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Tumörlyssyndrom: Rekommenderad oral dos av ADENURIC är 120 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat.

ADENURIC ska påbörjas två dagar innan cytotoxisk behandling inleds och ska fortsättas i minst 7 dagar; behandlingstiden kan likväl förlängas upp till 9 dagar beroende på kemoterapins längd och klinisk bedömning.

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekt och säkerhet av febuxostat har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Gikt: Rekommenderad dos till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är 80 mg. Begränsad information finns tillgänglig från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Tumörlyssyndrom: i den pivotala fas 3 -studien (FLORENCE) uteslöts endast individer med kraftigt nedsatt leverfunktion från studien. Ingen dosjustering krävdes för de inkluderade patienterna på grund av leverfunktionen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ADENURIC för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

ADENURIC ska tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se också avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom

Behandling av kronisk hyperurikemi

Under utvecklingen av läkemedlet och i en studie efter marknadsföring (CARES) observerades ett högre antal fatala kardiovaskulära händelser med febuxostat jämfört med allopurinol hos patienter med tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom (t.ex. myokardial infarkt, stroke eller instabil kranskärlssjukdom).

I en efterföljande studie efter marknadsföring (FAST) var febuxostat dock inte sämre än allopurinol vad gäller incidensen av både fatala och icke-fatala kardiovaskulära händelser.

Behandling av denna patientgrupp bör ske med försiktighet och de bör övervakas regelbundet.

För ytterligare information om kardiovaskulär säkerhet för febuxostat, se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1.

Förebyggande och behandling av hyperurikemi hos patienter med risk för TLS

Hos patienter som behandlas med ADENURIC och som genomgår kemoterapi för hematologiska maligniteter samt har medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS) bör hjärtfunktionen övervakas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet

Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive livshotande Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock har inkommit efter marknadsföring. I de flesta fall inträffade dessa reaktioner under den första månadens behandling med febuxostat. Vissa, men inte alla av dessa patienter rapporterade nedsatt njurfunktion och/eller tidigare överkänslighet mot allopurinol. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), var i vissa fall förenade med feber, hematologisk påverkan, lever eller njurpåverkan.

Patienterna bör informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för symtom på allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med febuxostat bör avbrytas omedelbart om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat aldrig återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker

Febuxostatbehandling bör inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyranivåer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt 4.8 och 5.1). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med NSAID eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt 4.8). Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat bör det inte sättas ut. Giktattacken bör behandlas samtidigt, på ett sätt som är lämpligt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

Xantinutfällning

Hos patienter vars uratbildningshastighet är kraftigt förhöjd (t.ex. vid malign sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta xantinkoncentrationen i urinen i sällsynta fall stiga tillräckligt mycket för att det ska ske en utfällning i urinvägarna. Detta har inte observerats i den pivotala studien med ADENURIC vid tumörlyssyndrom. På grund av att erfarenhet saknas, rekommenderas inte användning av febuxostat till patienter med Lesch-Nyhans syndrom.

Merkaptopurin/azatioprin

Febuxostat rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med merkaptopurin/azatioprin eftersom hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av merkaptopurin/azatioprin vilket kan leda till svår toxicitet.

Där kombinationen inte kan undvikas rekommenderas en dosreducering av merkaptopurin/azatioprin till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.5 och 5.3).

Patienter ska följas upp noggrant och dosen av merkaptopurin/azatioprin ska senare justeras efter hand baserat på bedömningar av det terapeutiska svaret och uppkomsten av eventuella toxiska effekter.

Organtransplanterade patienter

Febuxostat rekommenderas inte till dessa patienter eftersom erfarenhet från organtransplanterade patienter saknas (se avsnitt 5.1).

Teofyllin

Samtidig administrering av febuxostat 80 mg och en engångsdos teofyllin 400 mg hos friska försökspersoner visade avsaknad av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Febuxostat 80 mg kan användas hos patienter som samtidigt behandlas med teofyllin utan risk för ökade plasmanivåer av teofyllin. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Leverstörningar

Under de kombinerade kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0 %). Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling med febuxostat påbörjas och därefter regelbundet baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Sköldkörtelstörningar

Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna. Försiktighet ska iaktas när febuxostat används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion (se avsnitt 5.1).

Laktos

Febuxostattabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte användadetta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Merkaptopurin/azatioprin

På grund av febuxostats verkningsmekanism när det gäller hämning av xantinoxidas, rekommenderas inte samtidig användning. Hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel vilket leder till myelotoxicitet.

Vid samtidig administrering med febuxostat, ska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Lämpligheten av den föreslagna dosjusteringen, vilken baserades på en modellerings- och simuleringsanalys av prekliniska data från råttor, bekräftades av resultaten från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga, som fick azatioprin 100 mg ensamt och en reducerad dos av azatioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Det har inte genomförts några läkemedelsinteraktionsstudier på febuxostat och annan cytotoxisk kemoterapi. I den pivotala studien vid tumörlyssyndrom administrerades febuxostat 120 mg dagligen till patienter som genomgick flera kemoterapikurer, inklusive monoklonala antikroppar. Emellertid utforskades inte interaktioner mellan läkemedel och mellan läkemedel och sjukdom under denna studie. Därför kan möjliga interaktioner med något cytotoxiskt läkemedel som tillförs samtidigt inte uteslutas.

Rosiglitazone/CYP2C8-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friska försökspersoner med samtidig administrering av 120 mg febuxostat dagligen och en oral engångsdos av rosiglitazon 4 mg hade ingen effekt på rosiglitazons farmakokinetik och dess metabolit N-desmetyl rosiglitazon, vilket indikerar att febuxostat inte är en CYP 2C8- enzymhämmare *in vivo*. Således förväntas samtidig administrering av febuxostat och rosiglitazon eller andra CYP2C8-substrat inte kräva någon dosjustering för dessa ämnen.

Teofyllin

En interaktionsstudie med friska försökspersoner har genomförts med febuxostat, för att utvärdera om hämning av xantinoxidas kan ge en förhöjd nivå cirkulerande teofyllin såsom har rapporterats med andra xantinoxidashämmare. Resultaten av studien visar att samtidig administrering av febuxostat 80 mg dagligen med en engångsdos teofyllin 400 mg inte har effekt på teofyllins farmakokinetik eller säkerhet. Särskild försiktighet behöver därför inte iakttas när febuxostat 80 mg och teofyllin ges samtidigt. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Naproxen och andra hämmare av glukuronidering

Febuxostatmetabolismen är beroende av uridinglukuronosyltransferas (UGT) enzymer. Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom NSAID och probenecid, kan teoretiskt påverka elimineringen av febuxostat. Hos friska försökspersoner var samtidig användning av febuxostat och naproxen 250 mg två gånger dagligen förknippad med ökad febuxostatexponering (C_{max} 28 %, AUC 41 % och $t_{1/2}$ 26 %). I kliniska studier var inte användning av naproxen eller andra NSAID/Cox-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

Febuxostat kan administreras samtidigt som naproxen utan att någon dosjustering av febuxostat eller naproxen behövs.

Inducera av glukuronidering

Potenta inducerare av UGT-enzymen kan eventuellt medföra ökad metabolism och minskad effekt av febuxostat. Därför rekommenderas övervakning av urinsyranivåerna i serum under 1–2 veckor efter att behandling med en potent inducerare av glukuronidering har påbörjats. Omvänt kan avbrytande av behandling med en inducerare leda till förhöjda plasmanivåer av febuxostat.

Kolkicin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuxostat kan administreras samtidigt som kolkicin eller indometacin utan att någon dosjustering av febuxostat eller den samtidigt administrerade aktiva substansen behövs.

Det behövs ingen dosjustering av febuxostat när det administreras tillsammans med hydroklortiazid.

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det administreras tillsammans med febuxostat. Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin har ingen påverkan på warfarins farmakokinetik hos friska personer. Aktiviteterna för INR och faktor VII påverkas inte heller av samtidig administreringen av febuxostat.

Desipramin/CYP2D6-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie på friska försökspersoner gav 120 mg ADENURIC dagligen en genomsnittlig ökning på 22 % av AUC för desipramin, ett CYP2D6-substrat, vilket indikerar en möjlig, svagt hämmande effekt av febuxostat på CYP2D6-enzym *in vivo*. Alltså förväntas inte samtidig administrering av febuxostat och andra CYP2D6-substrat kräva någon dosjustering av dessa substanser.

Antacida

Samtidigt intag av ett antacidum innehållande magnesiumhydroxid och aluminiumhydroxid har visats fördröja absorptionen av febuxostat (ungefär 1 timme) och orsaka 32 % minskning av C_{max} , men ingen signifikant förändring av AUC observerades. Febuxostat kan därför tas utan hänsyn till användning av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett mycket begränsat antal graviditeter tyder inte på några skadliga effekter av febuxostat på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Febuxostat skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att denna aktiva substans utsöndras i modersmjolk och försämrar utveckling hos diande ungar. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Febuxostat skall inte användas under amning.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur upp till 48 mg/kg/dag visade inga dosberoende negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av ADENURIC på human fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somnolens, yrsel, parestesi och dimsyn har rapporterats vid användning av febuxostat. Patienterna bör iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner eller delta i farliga aktiviteter tills de är tämligen säkra på att ADENURIC inte har någon negativ inverkan på den egna prestationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier (4 072 patienter behandlade med en dos på minst 10 mg till 300 mg), säkerhetsstudier efter godkännandet (FAST-studie: 3 001 patienter behandlade med minst en dos från 80 mg till 120 mg) och erfarenhet efter marknadslansering av produkten hos patienter med gikt var giktanfall, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, yrsel, dyspné, utslag, pruritus, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, ödem och trötthet. Dessa biverkningar svårighetsgrad var mestadels lindriga till måttliga. Sällsynta allvarliga

överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, och sällsynta fall av plötslig hjärtdöd har inträffat efter marknadsföring.

Lista över biverkningar i tabellform

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) biverkningar, förekom hos patienter som behandlats med febuxostat anges nedan.

Frekvenserna är baserade på studier och erfarenheter efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i kombinerade, långsiktiga förlängda fas 3-studier, säkerhetsstudier efter godkännandet och erfarenhet efter marknadsföring hos patienter med gikt.

Blodet och lymfsystemet	<u>Sällsynta</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*, anemi [#]
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion*, läkemedelsöverkänslighet*
Endokrina systemet	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet, hypotyreos [#]
Ögon	<u>Mindre vanliga</u> Dimsyn <u>Sällsynta</u> Retinal artäroklusion [#]
Metabolism och nutrition	<u>Vanliga</u> Giktanfall*** <u>Mindre vanliga</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, minskad aptit, viktökning <u>Sällsynta</u> Viktminskning, ökad aptit, anorexi
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> Sänkt libido, insomni <u>Sällsynta</u> Nervositet, nedstämdhet [#] , sömnstörning [#]
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Huvudvärk, yrsel <u>Mindre vanliga</u> Parestesi, hemipares, somnolens, letargi [#] , förändrat smaksinne, hypoestesi, hyposmi <u>Sällsynta</u> Ageusi [#] , brännande känsla [#]
Öron och balansorgan	<u>Mindre vanliga</u> Tinnitus <u>Sällsynta</u> Vertigo [#]
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Förmaksflimmer, palpitationer, onormalt EKG, vänstersidigt grenblock (se Tumörlyssyndrom), sinustakykardi (se Tumörlyssyndrom), arytm ⁱ <u>Sällsynta</u> Plötslig hjärtdöd*
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypertoni, rodnad, blodvallning, blödning (se Tumörlyssyndrom) <u>Sällsynta</u> Cirkulationssvikt [#]
Andningsvägar	<u>Vanliga</u> Dyspné <u>Mindre vanliga</u>

	Bronkit, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion [#] , hosta, rinorré [#] <u>Sällsynta</u> Pneumoni [#]
Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> Diarré ^{**} , illamående <u>Mindre vanliga</u> Buksmärta, övre buksmärta [#] , utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmbesvär, sår i munnen, svullnad i läpparna [#] , pankreatit <u>Sällsynta</u> Gastrointestinal perforation [#] , stomatit [#]
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Avvikande leverfunktionstest ^{**} <u>Mindre vanliga</u> Gallsten <u>Sällsynta</u> Hepatit, gulsot*, leverskada*, kolecystit [#]
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan), pruritus <u>Mindre vanliga</u> Dermatit, urtikaria, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, hyperhidros, alopeci, eksem [#] , erytem, nattsvette [#] , psoriasis [#] , kliande utslag [#] <u>Sällsynta</u> Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnson syndrom*, angioödem*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom*, generaliserade utslag (allvarliga)*, exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, morbilliforma utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Vanliga</u> Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter <u>Mindre vanliga</u> Artrit, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelspänning, bursit, ledsvullnad [#] , ryggvärk [#] , muskuloskeletal stelhet [#] , ledstelhet [#] <u>Sällsynta</u> Rabdomyolys*, rotatorcuffsyndrom [#] , polymyalgia reumatika [#]
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga</u> Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri, urinträngningar, urinvägsinfektion [#] <u>Sällsynta</u> tubulointerstitiell nefrit*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Mindre vanliga</u> Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> Ödem, trötthet <u>Mindre vanliga</u> Bröstsmärta, obehag i bröstet, smärta [#] , sjukdomskänsla [#] <u>Sällsynta</u> Törst, känna sig varm [#]
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjd amylasnivå i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, förhöjd

	kreatininnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet, sänkt hemoglobinnivå, förhöjd ureanivå i blodet, förhöjda triglyceridnivåer i blodet, förhöjd kolesterolhalt i blodet, minskad hematokrit, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet, förhöjt kalium i blodet, förhöjd INR[#] <u>Sällsynta</u> Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt kreatinkinas i blodet*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Mindre vanliga</u> Kontusion

* Biverkningar från erfarenhet efter marknadsföring.

** Under behandling ses icke infektiös diarré och onormal leverfunktionstest i de kombinerade fas 3 studierna oftare hos patienter som samtidigt behandlas med kolkicin.

*** Se avsnitt 5.1 för förekomst av giktanfall i de enskilda randomiserade kontrollerade fas 3 studierna.

[#] Biverkningar från säkerhetsstudier efter godkännandet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sällsynt har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, inklusive Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och anafylaktisk reaktion/chock, inträffat efter marknadsföring. Stevens Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys kännetecknas av progressivt hudutslag förenat med blåser eller slemhinnesår och ögonirritation. Överkänslighetsreaktioner mot febuxostat kan sättas i samband med följande symtom: hudreaktioner kännetecknade av infiltrerade makulopapulösa utslag, generaliserade eller exfoliativa utslag, men även hudskador, ansiktsödem, feber, hematologiska störningar såsom trombocytopeni och eosinofili samt enstaka eller multipelt organengagemang (lever och njure inklusive tubulointerstitiell nefrit) (se avsnitt 4.4).

Giktanfall var vanligt förekommande strax efter behandlingsstart och under de första månaderna. Därefter avtog frekvensen av giktanfall med tiden. Profylax mot giktanfall rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tumörlyssyndrom

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den pivotala, randomiserade, dubbelblinda fas 3 FLORENCE-studien (FLO-01) där man jämförde febuxostat med allopurinol (346 patienter som genomgick kemoterapi för hematologiska maligniteter och hade medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom), drabbades endast 22 (6,4 %) av patienterna av biverkningar, det vill säga 11 (6,4 %) patienter i varje behandlingsgrupp. Flertalet av biverkningarna var lindriga eller måttliga.

Generellt påvisade FLORENCE-studien inte någon särskild säkerhetsrisk utöver tidigare erfarenheter med ADENURIC vid gikt, förutom följande tre biverkningar (se tabell 1 ovan).

Hjärtat:

Mindre vanliga: Vänstersidigt grenblock, sinustakykardi

Blodkärl:

Mindre vanliga: Blödning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V

4.9 Överdoser

Patienter som fått en överdos ska behandlas med symtomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra, ATC-kod: M04AA03

Verkningsmekanism

Urinsyra är slutprodukten i purinmetabolism hos människa och bildas i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyra. Båda stegen i ovanstående omvandlingar katalyseras av xantinoxidas. Febuxostat är ett 2-aryltiazolderivat som uppnår den terapeutiska effekten att minska urinsyra i serum genom att selektivt hämma xantinoxidas. Febuxostat är en potent, icke-purinselektiv hämmare av xantinoxidas (NP-SIXO) med ett Ki-värde för hämning *in vitro* på mindre än en nanomolar. Febuxostat har visats ge en potent hämning av både de oxiderade och reducerade formerna av xantinoxidas. Vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte febuxostat andra enzymer som är involverade i purin- eller pyrimidinmetabolismen, såsom guanindeaminas, hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, orotatfosforibosyltransferas, orotidinmonofosfatdekarboxylas eller purinnukleosidfosforylas.

Klinisk effekt och säkerhet

Gikt

Effekten av ADENURIC visades i tre pivotala fas 3-studier (de två pivotala APEX och FACT-studierna och den ytterligare CONFIRMS-studien beskriven nedan), som genomfördes på 4 101 patienter med hyperurikemi och gikt. I varje pivotal fas 3-studie visade ADENURIC bättre förmåga att sänka och bibehålla urinsyranivåerna i serum jämfört med allopurinol. Det primära effektmåttet i APEX och FACT-studierna var andelen patienter vars 3 sista månatliga urinsyranivåer i serum var <6,0 mg/dl (357 mikromol/l). I den ytterligare fas 3-studien CONFIRMS, vars resultat blev tillgängliga först efter det att försäljningstillståndet för ADENURIC var utfärdat, var det primära effektmåttet andelen patienter vars urinsyranivå i serum var <6,0 mg/dl vid sista besöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa studier (se avsnitt 4.2).

APEX-studien: Den allopurinol- och placebokontrollerade effektstudien på febuxostat (APEX) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterstudie i fas 3. Ettusensjuttiotvå (1 072) patienter randomiserades: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg dagligen (n=267), ADENURIC 120 mg dagligen (n=269), ADENURIC 240 mg dagligen (n=134) eller allopurinol (300 mg dagligen [n=258] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på ≤1,5 mg/dl, eller 100 mg dagligen [n=10] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). För säkerhetsutvärdering användes en dos om 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

APEX-studien visades vara statistiskt signifikant bättre i båda behandlingsarmarna med ADENURIC 80 mg dagligen och ADENURIC 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med de konventionellt använda allopurinoldoserna 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) när det gällde att sänka urinsyranivån i serum till under 6 mg/dl (357 mikromol/l) (se tabell 2 och figur 1).

FACT-studien: Den febuxostat- och allopurinolkontrollerade prövningen (FACT) var en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors multicenterstudie i fas 3. Sjuhundrasextio (760) patienter randomiserades: ADENURIC 80 mg dagligen (n=256), ADENURIC 120 mg dagligen (n=251) eller allopurinol 300 mg dagligen (n=253).

FACT-studien visade statistiskt signifikant överlägsenhet i båda behandlingsarmarna med ADENURIC 80 mg och ADENURIC 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med den konventionellt använda allopurinoldosen 300 mg när det gällde att sänka och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet:

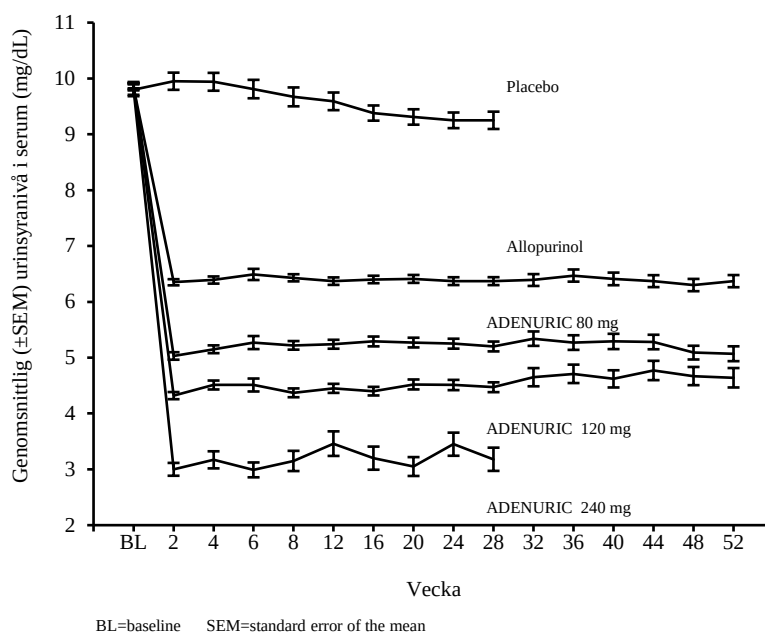
Tabell 2
Andel patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l)
de tre sista månatliga besöken

Studie	ADENURIC 80 mg dagligen	ADENURIC 120 mg dagligen	Allopurinol 300/100 mg dagligen ¹
APEX (28 veckor)	48 %* (n=262)	65 %*, #(n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 veckor)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerade resultat	51 %* (n=517)	63 %*, # (n=519)	22 % (n=519)

¹ resultat från patienter som fått antingen 100 mg dagligen (n=10: patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl) eller 300 mg dagligen (n=509) poolades för analyser.
* p<0,001 mot allopurinol, # p<0,001 mot 80 mg

Förmågan hos ADENURIC att sänka urinsyranivåerna i serum var snabb och kvarstående. En sänkning av urinsyranivån i serum till <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) noterades vid besöket vecka 2 och kvarstod under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyranivåerna i serum över tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-studierna visas i figur 1.

Figur 1 Genomsnittliga urinsyranivåer i serum i kombinerade pivotala fas 3-studier



Observera: 509 patienter fick 300 mg allopurinol dagligen; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl fick dosen 100 mg dagligen. (10 av 268 patienter i APEX-studien). 240 mg febuxostat användes för att utvärdera säkerheten hos febuxostat vid dubbla

rekommenderad högsta dos.

CONFIRMS studien: CONFIRMS studien var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors studie för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostat 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. Två tusentvåhundrasextionio (2 269) patienter randomiserades: ADENURIC 40 mg dagligen (n = 757), ADENURIC 80 mg dagligen (n = 756) eller allopurinol 300/200 mg dagligen (n = 756). Minst 65 % av patienterna hade lindrig till måttlig njurinsufficiens (med kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylax mot giktanfall var obligatoriskt under 26-veckors perioden.

Andelen patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var 45 % för febuxostat 40 mg, 67 % för febuxostat 80 mg, respektive 42 % för allopurinol 300/200 mg.

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med nedsatt njurfunktion

APEX-studien utvärderade effekten hos 40 patienter med nedsatt njurfunktion (dvs. utgångsnivå av serumkreatinin >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). Hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka randomiserades till att få allopurinol, var högsta tillåtna dos 100 mg dagligen. ADENURIC uppnådde det primära effektmåttet hos 44 % (80 mg dagligen), 45 % (120 mg dagligen) och 60 % (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 0 % i grupperna med allopurinol 100 mg dagligen och placebo.

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum hos friska försökspersoner oavsett njurfunktion (58 % i gruppen med normal njurfunktion och 55 % i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion).

En analys hos patienter med gikt och nedsatt njurfunktion var prospektivt definierad i CONFIRMS-studien och visade att febuxostat var signifikant mer effektivt att sänka nivån av urinsyra i serum till <6 mg/dl jämfört med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter som hade gikt med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (65 % av studerade patienter).

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med urinsyranivå i serum ≥ 10 mg/dl

Ungefär 40 % av patienterna (kombinerad APEX och FACT) hade en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥10 mg/dl. I denna subgrupp uppnådde ADENURIC det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41 % (80 mg dagligen), 48 % (120 mg dagligen) och 66 % (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 9 % i gruppen med allopurinol 300 mg/100 mg dagligen och 0 % i placebogruppen.

I CONFIRMS-studien var andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum < 6,0 mg/dl vid sista besöket) för patienter med en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥10 mg/dl vilka behandlades med febuxostat 40 mg en gång dagligen 27 % (66/249), med febuxostat 80 mg en gång dagligen 49 % (125/254), respektive med allopurinol 300 mg/200 mg en gång dagligen 31 % (72/230).

Kliniska resultat: andel patienter som behövde få behandling för en giktattack

APEX studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) och placebo (20 %). Anfällen ökade efter profylaxperioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan 46 % och 55 % av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under studiens sista 4 veckor (veckor 24-28) observerades giktanfall hos 15 % (febuxostat 80, 120 mg), respektive 14 % (allopurinol 300 mg) och 20 % (placebo) av patienterna.

FACT studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (22 %) och allopurinol 300 mg (21 %). Efter 8 veckors profylax ökade incidenten av giktanfall och minskade därefter gradvist med tiden (64 % respektive 70 % av patienter behandlades mot giktanfall i perioden vecka 8 - 52). Under studiens sista 4 veckor (veckor 49-52) observerades giktanfall hos 6-8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg och 11 % (allopurinol 300 mg) av patienterna.

Andelen patienter som behövde få behandling för en giktattack (APEX- och FACT-studien) var numeriskt lägre i grupperna som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl jämfört med gruppen som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på ≥6,0 mg/dl under de sista 32 veckorna av behandlingsperioden (intervallen vecka 20–24 till vecka 49–52).

Under CONFIRMS-studien var andelen patienter som behövde behandling för giktattacker (Dag 1 till månad 6) 31 % och 25 % för febuxostat 80 mg- respektive allopurinolgrupperna. Ingen skillnad sågs mellan febuxostat 80 mg och 40 mg grupperna i andelen patienter som behövde behandling för giktattacker.

Långsiktiga, öppna förlängningsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsstudie för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3-studierna (APEX eller FACT). Totalt 1086 patienter inkluderades: ADENURIC 80 mg dagligen (n = 649), ADENURIC 120 mg dagligen (n = 292) och allopurinol 300/100 mg dagligen (n = 145). Cirka 69 % av patienterna krävde ingen behandlingsförändring för att uppnå en final stabil behandling. Patienter som hade 3 på varandra följande urinsyranivåer i serum > 6,0 mg/dl togs ur studien. Urinsyranivån i serum kvarstod över tid (dvs. 91 % och 93 % av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg, hade en urinsyranivå i serum < 6 mg/dl vid månad 36).

Tre års data visade en sänkning av incidensen av giktattacker så att mindre än 4 % av patienterna behövde få behandling för en attack (dvs. mer än 96 % av patienterna behövde inte få behandling för en attack) vid månad 16-24 och vid månad 30-36.

46 % och 38 % av patienterna med en final stabil behandling med febuxostat 80 respektive 120 mg en gång dagligen, hade en fullständig upplösning av den primära, palperbara tofin från baslinjen till sista besök.

FOCUS studie (TMX-01-005) var en 5 årig, fas 2, öppen, multicenter, utökad säkerhetsstudie för patienter som slutfört febuxostat 4 veckors dubbelblinddosering i studie TMX-00-004. 116 patienter rekryterades och fick initialt febuxostat 80 mg dagligen. 62 % av patienterna krävde ingen dosjustering för att bibehålla urinsyranivån i serum < 6 mg/dl, och 38 % av patienterna krävde en dosjustering för att uppnå en final stabil dos.

Andelen patienter med urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var större än 80 % (81-100 %) vid varje febuxostatdos.

Under de kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0 %). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2 %) (se avsnitt 4.4). Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroe/ml) observerades hos patienter som stod på långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) och hos patienter som stod på allopurinol (5,8 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna (se avsnitt 4.4).

Långtidsstudier efter marknadsföring

CARES-studien var en multicenter, randomiserad, dubbelblind non-inferiority-studie som jämförde kardiovaskulära resultat av behandling med febuxostat med behandling med allopurinol hos patienter med gikt och tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom, inklusive myokardial infarkt, instabil kranskärslsjukdom som krävde sjukhusbehandling, revaskularisering av krans- och hjärnkärl, stroke, transitorisk ischemisk attack som krävde sjukhusbehandling, perifer vaskulär sjukdom eller diabetes mellitus med evidens för mikrovaskulär eller makrovaskulär sjukdom. För att nå en urinsyranivå i serum mindre än 6 mg/dl titrerades febuxostatdosen upp från 40 mg till 80 mg (oberoende av njurfunktion) och allopurinoldosen titrerades upp med 100 mg åt gången från 300 till 600 mg hos patienter med normal njurfunktion eller lindrig njurinsufficiens, och från 200 till 400 mg hos patienter med måttlig njurinsufficiens.

Det primära effektmåttet i CARES-studien var tiden till den första förekomsten av MACE (Major

Adverse Cardiac Event, allvarlig kardiovaskulär händelse), ett effektmått som var en kombination av icke-dödlig myokardial infarkt, icke-dödlig stroke, kardiovaskulär död och instabil kranskärlssjukdom med akut kranskärlsrevaskularisering. Effektmåtten (primära och sekundära) analyserades enligt ITT-analys (intention-to-treat, avsikt att behandla), inklusive alla prövningsdeltagare som randomiserats och fått minst en dubbelblind dos av prövningsläkemedlet.

Överlag avbröt 56,6 % av patienterna behandlingen med prövningsläkemedlet i förtid och 45 % av patienterna genomförde inte alla besök vid forskningskliniken.

Totalt följdes 6 190 patienter upp under ett medianvärde av 32 månader, och medianvärdet för varaktigheten av exponeringen var 728 dagar för patienter i febuxostatgruppen (n = 3 098) och 719 dagar i allopurinolgruppen (n = 3 092).

Förekomsten av det primära MACE-effektmåttet var liknande i febuxostat- och allopurinolbehandlingsgrupperna, (10,8 % vs. 10,4 % av patienterna, respektive; riskkvoten [HR] var 1,03; ett 95 % tvåsidigt upprepat konfidensintervall [KI] 0,89–1,21).

I analysen av de individuella MACE-komponenterna var förekomsten av kardiovaskulär död högre för febuxostat än för allopurinol (4,3 % vs 3,2 % av patienterna; HR 1,34; 95 % KI 1,03–1,73).

Förekomsten av andra MACE-händelser var liknande i febuxostat- och allopurinolgrupperna, dvs. icke-dödlig myokardial infarkt (3,6 % vs 3,8 % av patienterna; HR 0,93; 95 % KI 0,72–1,21), icke-dödlig stroke (2,3 % vs 2,3 % av patienterna; HR 1,01; 95 % KI 0,73–1,41) och revaskularisering på grund av instabil kranskärlssjukdom (1,6 % vs. 1,8 % av patienterna; HR 0,86; 95 % KI 0,59–1,26). Förekomsten av dödlighet oavsett orsak var också högre med febuxostat än allopurinol (7,8 % vs 6,4 % av patienterna; HR 1,22; 95 % KI 1,01–1,47), vilket huvudsakligen berodde på den högre förekomsten av kardiovaskulär död i den gruppen (se avsnitt 4.4).

Den bekräftade förekomsten av sjukhusbehandling för hjärtinsufficiens, sjukhusvistelser för arytmi som inte är förknippad med ischemi, venösa tromboemboliska händelser och sjukhusbehandling för transitoriska ischemiska attacker var jämförbara för febuxostat och allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad effektmått-studie vilken jämförde den kardiovaskulära säkerhetsprofilen mellan febuxostat och allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikemi (då uratkristaller redan hade bildats) och kardiovaskulära riskfaktorer (dvs. patienter i åldern 60 år eller äldre och med minst en annan kardiovaskulär riskfaktor). Kvalificerade patienter fick allopurinolbehandling före randomisering, och dosen justerades vid behov enligt klinisk bedömning, EULAR-rekommendationer och godkänd dosering. I slutet av inledningsfasen med allopurinol randomiserades patienter, som hade en urinsyranivå i serum < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller som fick den maximalt tolererade dosen eller den maximala godkända dosen av allopurinol, i förhållandet 1:1 att antingen få behandling med febuxostat eller allopurinol. Det primära effektmåttet för FAST-studien var tiden till den första förekomsten av någon händelse inkluderad i det sammansatta effektmåttet från antitrombotiska Trialist samarbetet (APTC), vilket inkluderade: i) sjukhusvistelse på grund av icke-fatal myokardial infarkt/akut koronart syndrom (AKS) med biomarkörer; ii) icke-fatal stroke; iii) dödsfall på grund av en kardiovaskulär händelse. Den primära analysen baserades på analysen av behandlade patienter.

Totalt randomiserades 6 128 patienter, 3 063 till febuxostat och 3 065 till allopurinol.

I den primära analysen av behandlade patienter var febuxostat inte sämre än allopurinol avseende incidensen av det primära effektmåttet, vilket inträffade hos 172 patienter (1,72/100 patientår) behandlade med febuxostat jämfört med 241 patienter (2,05/100 patientår) behandlade med allopurinol, med en justerad HR, hazard ratio, 0,85 (95 % KI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Analysen av behandlade patienter avseende det primära effektmåttet i subgruppen av patienter med en historia av myokardial infarkt, stroke eller AKS visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna: det var 65 (9,5 %) patienter med händelser i febuxostatgruppen och 83 (11,8 %) patienter med händelser i allopurinolgruppen; justerad HR 1,02 (95 % KI: 0,74–1,42); $p=0,202$.

Behandling med febuxostat var inte associerad med en ökning av kardiovaskulär död eller dödsfall oavsett orsak, varken totalt eller i subgruppen av patienter med en historia av hjärtinfarkt, stroke eller AKS. Totalt sett var det färre dödsfall i febuxostatgruppen (62 kardiovaskulära dödsfall och 108 dödsfall oavsett orsak) än i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulära dödsfall och 174 dödsfall av oavsett orsak).

Urinsyranivåerna minskade mer vid behandling med febuxostat jämfört med behandling med allopurinol.

Tumörlyssyndrom

Effekten och säkerheten hos ADENURIC vid förebyggande och behandling av tumörlyssyndrom utvärderades i FLORENCE-studien (FLO-01). ADENURIC visade en överlägsen och snabbare uratsänkande aktivitet jämfört med allopurinol.

FLORENCE var en randomiserad (1:1), dubbelblind, fas 3 pivotal studie där man jämförde ADENURIC 120 mg en gång per dag med allopurinol mellan 200 och 600 mg per dag (genomsnittlig daglig dos av allopurinol [$\pm$ standardavvikelse]: $349,7 \pm 112,90$ mg) med avseende på kontroll av nivån för serumurinsyra. Lämpliga patienter var de som var kandidater för allopurinolbehandling eller inte hade någon möjlighet att få rasburikas. De primära effektmåten var att nivån för serumurinsyra låg under kurvan (AUC sUA₁₋₈) och en förändring i serumkreatininnivån (sC) från utgångsvärdet till dag 8.

Totalt 346 patienter med hematologiska maligniteter som genomgick kemoterapi och som hade medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS) inkluderades. Den genomsnittliga AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) var signifikant lägre med ADENURIC ($514,0 \pm 225,71$ jfr $708,0 \pm 234,42$; den minsta medeldifferensen i kvadrat: $-196,794$ [95 % konfidensintervall: $-238,600$; $-154,988$]; $p < ,0001$). Dessutom var den genomsnittliga nivån för serumurinsyra signifikant lägre med ADENURIC efter de första 24 timmarna av behandlingen och vid alla senare tidpunkter. Ingen signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen av serumkreatinin (%) skedde mellan ADENURIC och allopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ jfr $-4,92 \pm 16,70$; den minsta medeldifferensen i kvadrat: $4,0970$ [95 % konfidensintervall: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Med avseende på sekundära effektmått kunde ingen signifikant skillnad konstateras med hänsyn till incidensen av laboratorieverifierad TLS (8,1 % i ADENURIC behandlingsarmen och 9,2 % i allopurinolarmen; relativ risk: $0,875$ [95 % konfidensintervall: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) eller kliniskt verifierad TLS (1,7 % ADENURIC behandlingsarmen och 1,2 % i allopurinolarmen; relativ risk: $0,994$ [95 % konfidensintervall: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Den totala incidensen för behandlingsrelaterade tecken och symptom var 67,6 % för ADENURIC och 64,7 % för allopurinol, och den totala incidensen för biverkningar var 6,4 % för ADENURIC och 6,4 % för allopurinol. I FLORENCE-studien påvisades överlägsen kontroll av nivåerna för serumurinsyra med ADENURIC jämfört med allopurinol hos patienter som var inplanerade för det senare läkemedlet. För tillfället finns det inga tillgängliga data som jämför ADENURIC med rasburikas.

Effekten och säkerheten för febuxostat har inte fastställts hos patienter med akut svår TLS, t.ex. hos patienter där behandling med andra uratsänkande läkemedel misslyckats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska försökspersoner ökade de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och arean under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) för febuxostat på ett dosproportionellt sätt efter engångsdoser och upprepade doser på 10 mg till 120 mg. För doser mellan 120 mg och 300 mg observerades en mer än dosproportionell ökning av AUC för febuxostat. Det förekommer ingen märkbar ackumulering när doser på 10 mg till 240 mg administreras var 24:e timme. Febuxostat har en synbar, genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) på ungefär 5 till 8 timmar.

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med ADENURIC 40–240 mg dagligen. Generellt sett överensstämmer de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat med dem som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att friska försökspersoner är representativa för farmakokinetiska/farmakodynamiska utvärderingar i patientpopulationen med gikt.

Absorption

Febuxostat absorberas snabbt (t_{max} på 1,0–1,5 timmar) och väl (minst 84 %). Efter engångsdoser eller upprepade orala doser på 80 och 120 mg dagligen, är C_{max} ca 2,8–3,2 mikrog/ml respektive 5,0–5,3 mikrog/ml. Absolut biotillgänglighet för febuxostats tablettformulering har inte studerats.

Efter upprepade orala doser på 80 mg en gång dagligen eller en engångsdos på 120 mg tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, sänktes C_{max} med 49 % respektive 38 % och AUC med 18 % respektive 16 %. Ingen kliniskt signifikant förändring i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum observerades dock när detta testades (80 mg upprepad dos). ADENURIC kan alltså tas utan hänsyn till mat.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}/F) för febuxostat varierar mellan 29 och 75 l efter orala doser på 10–300 mg. Febuxostats plasmaproteinbindning är ca 99,2 % (främst till albumin) och är konstant i det koncentrationsområde som uppnås med doserna 80 och 120 mg. Plasmaproteinbindningen av aktiva metaboliter varierar mellan ca 82 % och 91 %.

Metabolism

Febuxostat metaboliseras i stor omfattning genom konjugering via enzystemet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT) och oxideras via cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fyra farmakologiskt aktiva hydroxylmetaboliter har identifierats, av vilka tre förekommer i plasma hos människa. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer visade att dessa oxidativa metaboliter främst bildades av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9 och febuxostatglukuronid bildades främst av UGT 1A1, 1A8 och 1A9.

Eliminering

Febuxostat elimineras via såväl lever som njurar. Efter en 80 mg oral dos av ^{14}C -märkt febuxostat, återfanns ca 49 % av dosen i urinen som oförändrat febuxostat (3 %), acylglukuroniden av den aktiva substansen (30 %), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (13 %) och andra okända metaboliter (3 %). Förutom urinutsöndring återfanns ca 45 % av dosen i feces som oförändrat febuxostat (12 %), acylglukuroniden av den aktiva substansen (1 %), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (25 %) och andra okända metaboliter (7 %).

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg ADENURIC hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion förändrades inte $C_{\max}$ för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8 gånger från 7,5 mikrog·h/ml i gruppen med normal njurfunktion till 13,2 mikrog·h/ml i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion. $C_{\max}$ och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2 respektive 4 gånger. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg ADENURIC hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion, förändrades inte $C_{\max}$ och AUC för febuxostat och dess metaboliter signifikant, jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har genomförts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Ålder

Inga signifikanta förändringar av AUC för febuxostat eller dess metaboliter observerades efter upprepade orala doser av ADENURIC hos äldre jämfört med yngre friska försökspersoner.

Kön

Efter upprepade orala doser av ADENURIC var $C_{\max}$ och AUC 24 % respektive 12 % högre hos kvinnor än hos män. Viktkorrigerade $C_{\max}$ och AUC var dock likartade mellan könen. Ingen dosjustering för kön behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades i allmänhet vid exponeringar som låg klart över maximal exponering hos människa.

Farmakokinetisk modellering och simulering av data från råttor indikerar att vid samtidig administrering med febuxostat ska den kliniska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Karcinogenicitet, mutagenicitet och försämrad fertilitet

Hos hanrättor fann man en statistiskt signifikant ökad frekvens av tumörer i urinblåsan (papillom och karcinom i övergångsepitel) endast i samband med xantinstenar i högdosgruppen, vid ungefär 11 gånger human exponering. Det noterades ingen signifikant ökning av några andra tumörer hos vare sig han- eller honmöss eller rättor. Dessa fynd anses bero på artspecifik purinmetabolism och urinsammansättning, och har ingen relevans för klinisk användning.

Gångse studier avseende gentoxicitet visade inte några biologiskt relevanta gentoxiska effekter av febuxostat.

Febuxostat i orala doser på upp till 48 mg/kg/dag visade sig inte ha någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honrättor.

Det fanns inga tecken på försämrad fertilitet, teratogena effekter eller fosterskador orsakade av febuxostat. I höga doser förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt överlevnadsindex och reducerad utveckling hos avkomman hos rätta vid ca 4,3 gånger den humana exponeringen. Teratologiska studier som genomförts på dräktiga rättor vid ca 4,3 gånger, och dräktiga kaniner, vid ca 13 gånger human exponering visade inte några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad

Tablettdragering

Opadry II, gul, 85F42129 innehållande:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogoler 3350
Talk
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig (Aclar/PVC/Aluminium eller PVC/PE/PVDC/Aluminium) blister med 14 tabletter.

ADENURIC 120 mg finns i förpackningsstorlekar om 14, 28, 42, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 april 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADENURIC 80 mg, filmdragerade tabletter
Febuxostatium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 80 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos (som monohydrat).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ADENURIC 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}

NN: {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
PVC/ACLAR/ALUMINIUM ELLER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM BLISTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADENURIC 80 mg tabletter
Febuxostatium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Menarini International O. L. S. A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADENURIC 120 mg, filmdragerade tabletter
Febuxostatium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 120 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos (som monohydrat).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ADENURIC 120 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}

NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**PVC/ACLAR/ALUMINIUM ELLER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ADENURIC 120 mg tabletter
Febuxostatum

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Menarini International O. L. S. A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ADENURIC 80 mg, filmdragerade tabletter **ADENURIC 120 mg, filmdragerade tabletter** febuxostat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ADENURIC är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ADENURIC
3. Hur du tar ADENURIC
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ADENURIC ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ADENURIC är och vad det används för

ADENURIC tabletter innehåller den aktiva substansen febuxostat och används för att behandla gikt, som är förknippad med ett överskott i kroppen av en kemisk substans som kallas urinsyra (urat). Hos en del människor byggs mängden urinsyra upp i blodet och kan bli för hög för att fortfarande vara lösligt. När detta inträffar kan det bildas uratkristaller i och runt leder och njurar. Dessa kristaller kan orsaka plötslig, kraftig smärta, rodnad, värme och svullnad i en led (detta kallas för en giktattack). Om man inte behandlar kan större utfällningar som kallas tofi bildas i och runt leder. Dessa tofi kan skada leder och benvävnad.

ADENURIC verkar genom att sänka urinsyranivåerna. Genom att ta ADENURIC en gång varje dag hålls urinsyranivåerna låga, vilket förhindrar att det bildas kristaller, och med tiden minskar symtomen. Genom att urinsyranivåerna hålls tillräckligt låga under lång tid kan även tofus minskas.

ADENURIC 120 mg tabletter används också för att behandla och förebygga höga urinsyranivåer i blodet som kan förekomma när din cytostatikabehandling mot blodcancer inleds. Kemoterapi förstör cancercellerna och därför stiger urinsyranivåerna i blodet om inte produktionen av urinsyra förhindras.

ADENURIC används till vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar ADENURIC

Ta inte ADENURIC

- om du är allergisk mot febuxostat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar ADENURIC:

- om du har eller har haft hjärtsvikt, hjärtproblem eller stroke
- om du har eller har haft njursjukdom och/eller en allvarlig allergisk reaktion mot allopurinol (ett läkemedel som används för behandling av gikt)
- om du har eller har haft leversjukdom eller avvikande levervärden
- om du behandlas för höga urinsyranivåer till följd av Lesch-Nyehans syndrom (ett sällsynt ärftligt tillstånd då det finns för mycket urinsyra i blodet)
- om du har sköldkörtelproblem.

Om du får en allergisk reaktion mot ADENURIC ska du sluta ta detta läkemedel (se också avsnitt 4).

Möjliga symtom på en allergisk reaktion är:

- svåra former av utslag (t.ex. blåsor, knutor, kliande- och fjällande utslag), klåda
- svullnad i ben och ansikte
- andningssvårigheter
- feber med förstörade lymfkörtlar
- men också allvarliga livshotande allergiska tillstånd med hjärt- och cirkulationsstillestånd.

Din läkare kan besluta att permanent avsluta behandlingen med ADENURIC.

Det har förekommit sällsynta rapporter om livshotande hudutslag (Stevens-Johnson syndrom) i samband med användning av ADENURIC. Dessa visar sig först som rödaktiga prickar eller runda fläckar, ofta med en blåsa i mitten, på bålén. Det kan också omfatta sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögoninflammation (röda och svullna ögon). Utslagen kan utvecklas till blåsor över stora områden eller hudavlossning.

Om du har drabbats av Stevens-Johnson syndrom när du använt ADENURIC får du aldrig använda febuxostat igen. Om du får hudutslag eller dessa hudsymtom ska du omedelbart kontakta läkare och berätta att du tar detta läkemedel.

Om du har en giktattack just nu (plötsligt insättande svår smärta, ömhet, rodnad, värme och svullnad i en led), vänta tills giktattacken har avklingat innan du börjar behandlingen med ADENURIC första gången.

Hos en del personer kan giktattacker blossa upp när de börjar ta vissa läkemedel som kontrollerar nivåerna av urinsyra. Alla får inte attacker, men du kan få en attack även om du tar ADENURIC, och särskilt under de första veckorna eller månaderna av behandlingen. Det är viktigt att du fortsätter att ta ADENURIC även om du får en attack, eftersom ADENURIC fortfarande verkar genom att sänka urinsyranivån. Med tiden kommer giktattacker att inträffa mindre ofta och vara mindre smärtsamma om du fortsätter att ta ADENURIC varje dag.

Din läkare ordinerar ofta andra läkemedel, om det behövs, för att hjälpa till att förhindra eller behandla symtomen vid attacker (såsom smärta och svullnad i en led).

Behandling av patienter med mycket höga uratnivåer (t.ex. patienter som genomgår kemoterapi mot cancer) med urinsyrasänkande läkemedel kan leda till ökning av xantin i urinvägarna och eventuella stenar, även om detta inte har observerats hos patienter som behandlas med ADENURIC för tumörlyssyndrom.

Din läkare kan be dig att lämna blodprover för att kontrollera att din lever fungerar normalt.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts.

Andra läkemedel och ADENURIC

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare eller apotekspersonal om du tar läkemedel som innehåller någon av följande substanser, eftersom de kan påverka eller påverkas av ADENURIC och din läkare kan vilja överväga nödvändiga åtgärder:

- Merkaptopurin (används för att behandla cancer)
- Azatioprin (används för att minska immunsvaret)
- Teofyllin (används för att behandla astma)

Graviditet och amning

Det är inte känt om ADENURIC kan skada ditt ofödda barn. ADENURIC skall inte användas under graviditet. Det är inte känt om ADENURIC utsöndras i bröstmjölk. Du skall inte använda ADENURIC om du ammar eller om du planerar att amma.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör vara medveten om att du kan känna yrsel, sömnhet, dimsyn och domningar eller stickningar under behandling och ska inte framföra fordon eller använda maskiner om du är påverkad.

ADENURIC innehåller laktos

ADENURIC tabletter innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

ADENURIC innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar ADENURIC

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är en tablett dagligen. Baksidan på blisterförpackningen är märkt med veckans dagar för att hjälpa dig att kontrollera att du har tagit en dos varje dag.
- Tabletterna ska intas via munnen och kan tas med eller utan mat.

Gikt

ADENURIC finns som 80 mg tablett eller 120 mg tablett. Din läkare har ordinerat den styrka som passar dig bäst.

Fortsätt att ta ADENURIC varje dag även när du inte har någon giktattack.

Förebyggande och behandling av höga urinsyranivåer hos patienter som genomgår kemoterapi mot cancer

ADENURIC finns som 120 mg tablett.

Börja ta ADENURIC två dagar före kemoterapi och fortsätt att använda ADENURIC enligt läkarens anvisningar. Behandlingen är vanligtvis kortvarig.

Skåran är endast till för att du ska kunna dela tabletten om du har svårt att svälja den hel.

Om du har tagit för stor mängd av ADENURIC

Om du oavsiktligt har tagit en överdos, fråga din läkare vad du ska göra eller kontakta närmaste

akutmottagning.

Om du har glömt att ta ADENURIC

Om du missat en dos ADENURIC, ta den så snart du kommer ihåg, om det inte nästan är dags för nästa dos. Hoppa i så fall över den glömda dosen och ta nästa dos i normal tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta ADENURIC

Sluta inte att ta ADENURIC, utom på uppmaning från din läkare, även om du mår bättre. Om du slutar att ta ADENURIC kan dina urinsyranivåer börja stiga och dina symtom förvärras på grund av bildning av nya uratkristaller i och runt lederna och njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta detta läkemedel och kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning om följande sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 1000 användare) biverkningar inträffar, eftersom en allvarlig allergisk reaktion kan uppkomma:

- Svåra allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner), läkemedelsöverkänslighet (se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet")
- potentiellt livshotande hudutslag som kännetecknas av bildning av blåsor och fjällning av huden och insidan av kroppens håligheter, t ex. mun och könsorgan, smärtsamma sår i munnen och/eller områden i och omkring könsorganen, tillsammans med feber, halsont och trötthet (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys) eller genom förstörade lymfkörtlar, förstörd lever, gulsot (upp till leversvikt), förhöjda nivåer av vita blodkroppar i blodet (en reaktion på läkemedlet med eosinofili och systemiska symtom) (se avsnitt 2).
- allmänna hudutslag

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) är:

- onormala resultat från levertester
- diarré
- huvudvärk
- utslag (inkluderar olika typer av utslag, se nedan under avsnitten "mindre vanliga" och "sällsynta")
- illamående
- ökade giktsymtom
- lokal svullnad p.g.a. vätskeansamlingar i vävnaden (ödem)
- yrsel
- andfåddhet
- klåda
- smärta i ben och armar, smärta/värk i muskler/leder
- trötthet

Andra biverkningar som inte nämns ovan är listade nedan.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) är:

- minskat aptit, förändrade blodsockernivåer (diabetes) med symtom som överdriven törst, ökade blodfettnivåer, viktökning
- förlorad sexualdrift

- sömnsvärigheter, sömnighet
- domningar, stickningar, minskad eller förändrad känsel (hypoestesi, hemipares eller parestesier), förändrat smaksinne, försämrat luktsinne (hyposmi)
- onormal EKG-kurva, oregelbundna eller snabba hjärtslag, känna dina hjärtslag (palpitation)
- värmevallningar eller rodnad (t.ex. rodnad i ansikte eller på halsen), förhöjt blodtryck, blödning (endast hos patienter som får kemoterapi för blodsjukdomar)
- hosta, obehag i bröstet eller smärta, inflammation i näsa och/eller svalg (övre luftvägsinfektion), bronkit, nedre luftvägsinfektion
- muntorrhet, smärta/obehag i buken eller gaser, övre buksmärta, halsbränna/matsmältningsbesvär, förstoppning, tätare avföringar, kräkningar, magbesvär
- kliande utslag, nässelfeber, hudinflammation, missfärgning av huden, små röda eller lila prickar på huden, små platta röda fläckar på huden, platta röda hudområden som är täckt med små sammanlöpande knölar, utslag, röda hudområden och fläckar på huden, ökad svettning, nattsvettning, hårfall (alopeci), hudrodnad (erytem), psoriasis, eksem, andra typer av hudbesvär
- muskelkramp, muskelsvaghet, bursit eller artrit (inflammation i leder vanligtvis åtföljd av smärta, svullnad och/eller stelhet), ryggont, muskelspasm, muskel- och/eller ledstelhet
- blod i urinen, onormalt täta urinerings, onormala urinprov (förhöjd proteinnivå i urinen), nedsatt förmåga hos njurarna att fungera ordentligt, urinvägsinfektion
- bröstsmärta, obehag i bröstet
- stenar i gallblåsan eller i gallgångarna (kolelitas)
- förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i blodet
- förändringar i blodkemin eller i mängden blodkroppar eller blodplättar (onormala blodprovresultat)
- njursten
- potensproblem
- minskad aktivitet i sköldkörteln
- dimsyn, synförändringar
- ringningar i öronen
- rinnsnuva
- sår i munnen
- inflammation i bukspottkörteln: vanliga symtom är buksmärtor, illamående och kräkningar
- akut behov av att urinera
- smärta
- sjukdomskänsla
- ökat INR
- blåmärken
- svullnad av läppar

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) är:

- muskelskada, ett tillstånd som i sällsynta fall kan vara allvarligt. Det kan orsaka muskelproblem, speciellt om du samtidigt känner dig dålig eller har hög feber eftersom det kan orsakas av en onormal muskelnedbrytning. Kontakta din läkare omedelbart om du upplever muskelsmärta, ömhet eller svaghet
- kraftig svullnad i de djupare hudlagren, speciellt runt ögon, könsorgan, händer, fötter eller tunga, eventuellt med plötslig svårighet att andas
- hög feber i kombination med mässlingsliknande hudutslag, förstörade lymfkörtlar, förstörad lever, gulsot (upp till leversvikt), förhöjda nivåer vita blodkroppar i blodet (leukocytos, med eller utan eosinofili)
- olika typer av utslag (t.ex. med vita fläckar, med blåsor, var-innehållande blåsor, fjällande hud, mässlingsliknande utslag), utbredd hudrodnad (erytem), vävnadsdöd och avlossning av överhuden med blåsor och slemhinnor vilket resulterar i fjällande hud och eventuell blodförgiftning (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolis)
- nervositet
- törst

- viktminskning, ökad aptit, okontrollerad aptitlöshet (anorexi)
- onormalt lågt antal blodkroppar (vita eller röda blodkroppar eller blodplättar)
- förändringar eller minskning av urin mängden p.g.a. inflammation i njurarna (tubulointerstitiell nefrit)
- inflammation i levern (hepatit)
- gulfärgad hud (gulsot)
- infektion i urinblåsan
- leverskada
- förhöjda kreatinkinasnivåer i blodet (tecken på muskelskada)
- plötslig hjärtdöd
- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- depression
- sömnstörning
- förlust av smaksinne
- brännande känsla
- snurrade känsla (vertigo)
- cirkulationssvikt
- lunginflammation
- sår i munnen, inflammation i munnen
- perforering i mag-tarmkanalen
- rotatorcuffsyndrom
- muskelreumatism
- känna sig varm
- plötslig synförlust på grund av blockering av en artär i ögat

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ADENURIC ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterfolien efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är febuxostat.

Varje tablett innehåller 80 mg eller 120 mg febuxostat.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, hydroxipropylcellulosa, kroscarmellosnatrium, hydratiserad kolloidal kiseldioxid.

Filmdragering: Opadry II gul, 85F42129 innehållande: polyvinylalkohol, titandioxid (E171),

makrogoler 3350, talk, gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ADENURIC filmdragerade tabletter är blekgula till gula i färgen och kapselformade. De filmdragerade 80 mg tabletterna är märkta med ”80” på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan. De filmdragerade 120 mg tabletterna är märkta med ”120” på ena sidan.

ADENURIC 80 mg och 120 mg förpackas i genomskinlig (Aclar/PVC/Aluminium eller PVC/PE/PVDC/Aluminium) blister med 14 tabletter.

ADENURIC 80 mg och 120 mg finns i förpackningsstorlekar om 14, 28, 42, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Malta

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

Deutschland

Nederland

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

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

Ελλάδα
GUIDOTTI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

Ísland
Pharmaprim AB
Sími: +468355933

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

Κύπρος
GUIDOTTI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

Norge
Pharmaprim AB

Tlf: +468355933

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: +468355933

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.