

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Febuxostat Medical Valley 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstatí (sem hemihýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 72,678 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Febuxostat Medical Valley 80 mg eru fölgular kringlóttar filmuhúðaðar töflur, um það bil 11 mm í þvermál, merktar „80“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við langvinnum þvagsýrudreyra þegar úratútfellingar hafa átt sér stað (þ.m.t. þegar saga liggur fyrir um eða til staðar er þvagsýrugigtarhnútur (tophus) og/eða þvagsýrugigt).

Febuxostat Medical Valley er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Febuxostat Medical Valley til inntöku er 80 mg einu sinni á dag, án tillits til matar. Ef þvagsýra í sermi er >6 mg/dl (357 míkromól/l) eftir 2-4 vikur má taka til athugunar að nota Febuxostat Medical Valley 120 mg einu sinni á dag.

Febuxostat Medical Valley verkar nægilega hratt til þess að tilefni sé til að endurmæla þvagsýru í sermi eftir 2 vikur. Markmið meðferðar er að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl (357 míkromól/l).

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum í að minnsta kosti 6 mánuði (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Verkun og öryggi hafa ekki verið metin til hlítar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín., sjá kafla 5.2).

Engin aðlögun skammta er nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Verkun og öryggi febúxóstats hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C).

Ráðlögð skammtastærð fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi er 80 mg. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun febúxóstats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Febuxostat Medical Valley skal taka um munn og má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá einnig kafla 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar

Hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartadrep, heilaslag eða hvíkula hjartaöng) þegar þróun lyfsins fór fram og í einni rannsókn eftir skráningu þess (CARES-rannsókninni) kom fram meiri fjöldi banvænna hjarta- og æðatilvika með febúxóstat samanborið við allópúrínól.

Í síðari rannsókn eftir skráningu lyfsins (FAST-rannsókninni) kom febúxóstat þó ekki verr út en allópúrínól með tilliti til tíðni bæði banvænna og ekki banvænna hjarta- og æðakerfistilvika.

Gæta skal varúðar við meðferð þessa hóps sjúklinga og fylgjast með þeim reglulega.

Nánari upplýsingar um hjarta- og æðaöryggi febúxóstats er að finna í kafla 4.8 og kafla 5.1.

Lyfjaofnæmi/ofnæmi

Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplasi húðþekju og bráðaofnæmisviðbrögðum/losti. Í flestum tilvikum komu þessi viðbrögð fram á fyrsta mánuði meðferðar með febúxóstat. Sumir, en ekki allir þessara sjúklinga, greindu frá skertri nýrnastarfsemi og/eða fyrri ofnæmisviðbrögðum við allópúrínóli. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS) voru tengd hita og áhrifum á blóð, nýru og lifur í sumum tilvikum.

Fræða skal sjúklinga um teikn og einkenni ofnæmisviðbragða og hafa þarf nákvæmt eftirlit með þeim (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með febúxóstat strax ef alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni koma fram vegna þess að batahorfur eru betri ef meðferð er hætt snemma. Ef sjúklingur fær ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og bráðaofnæmi/lost, má aldrei hefja meðferð með febúxóstat hjá sjúklingnum að nýju.

Bráð þvagsýrugigtarköst

Ekki skal hefja meðferð með febúxóstat fyrir en brátt þvagsýrugigtarköst hefur hjaðnað að fullu.

Þvagsýrugigtarköst geta komið fyrir á upphafsstigum meðferðar vegna breytinga á gildum þvagsýru í sermi sem veldur því að úrat losnar úr vefjaútfellingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Við upphaf meðferðar með

febúxóstatu er mælt með fyrirbyggjandi meðferð við köstum í að minnsta kosti 6 mánuði með bólgueyðandi gigtarlyfi eða colchicíni (sjá kafla 4.2).

Þótt þvagsýrugigtarkasti komi fram meðan á meðferð með febúxóstatu stendur skal ekki hætta notkun þess. Meðhöndla skal þvagsýrugigtarkastið samhliða eftir því sem best hentar hverjum sjúklingi. Samfelld meðferð með febúxóstatu dregur úr tíðni og alvarleika þvagsýrugigtarkasta

Útfelling xantíns

Hjá sjúklingum með mjög aukna úratmyndun (t.d. illkynja sjúkdómar og meðferð þeirra, Lesch-Nyhan-heilkenni) gæti raunþéttni xantíns í mjög sjaldgæfum tilvikum aukist nægilega mikið til þess að fram geti komið útfellingar í þvagrásinni. Vegna þess að engin reynsla liggur fyrir um febúxóstat er ekki mælt með notkun þess fyrir þennan hóp.

Merkaptópúrín/azatíoprín

Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samhliða eru meðhöndlaðir með merkaptópúríni/azatíopríni, vegna þess að hömlun xantínóxídasaf völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmáþéttni merkaptópúríns/azatíopríns, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana. Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt merkaptópúríns/azatíoprínsþegar það er gefið samhliða febúxóstatu niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af merkaptópúríni/azatíopríni á grundvelli mats á meðferðarsvörun og eiturverkunum.

Líffæraþegar

Vegna þess að engin reynsla liggur fyrir hjá líffæraþegum er ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Teófýllín

Við samhliðagjöf á 80 mg af febúxóstatu og 400 mg stökum skammti af teófýllíni komu ekki fram neinar lyfjahvarfamilliverkanir hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Nota má 80 mg af febúxóstatu hjá sjúklingum sem samhliða eru meðhöndlaðir með teófýllíni án þess að hætta sé á að plasmagildi teófýllíns hækki. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstatu.

Lifrartruflanir

Meðan á sameinuðum fasa III klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávik í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstatu (5,0%). Mælt er með lifrarprófi áður en meðferð með febúxóstatu hefst og með reglulegu millibili upp frá því, samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 5.1).

Skjaldkirtill

Hækkuð gildi skjaldvakakveikju (TSH>5,5 míkroa.e./ml) sáust hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstatu (5,5%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum. Gæta þarf varúðar þegar febúxóstat er gefið sjúklingum með breytta skjaldkirtilsstarfsemi (sjá kafla 5.1).

Laktósi

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. *Natríum*
Febuxostat Medical Valley inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíoprín

Vegna þess að febúxóstat verkar með því að hamla xantínoxídasa (XO) er ekki mælt með samhliða notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmabættni þessara lyfja sem veldur eiturverkunum á merg.

Séu lyfin notuð samhliða febúxóstat skal minnka skammt merkaptópúríns/azatíopríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3). Þessi skammtaaðlögun, sem var byggð á líkanagerð og hermigreiningu á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum, hefur verið staðfest með niðurstöðum úr klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 100 mg azatíoprín eitt sér og minnkaðan skammt azatíopríns (25 mg) samhliða febúxóstat (40 eða 120 mg). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjamilliverkunum febúxóstats við önnur frumuskemmandi krabbameinslyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi þess að nota febúxóstat meðan á annarri frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð stendur.

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

Febúxóstat reyndist veikur CYP2C8 hemill *in vitro*. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf 120 mg af febúxóstat einu sinni á dag samhliða stökum 4 mg skammti af rósíglítazóni til inntöku engin áhrif á lyfjahvörf rósíglítazóns og umbrotsefnis þess N-desmetýlrósíglítazóns, sem bendir til að febúxóstat sé ekki CYP2C8-hemill *in vivo*. Því er ekki búist við samhliðagjöf febúxóstats og rósíglítazóns eða annarra hvarfefna CYP2C8 kalli á aðlögun skammta þessara efna.

Teófýllín

Rannsókn á milliverkunum við febúxóstat hefur verið gerð hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta hvort XO-hömlun geti valdið hækkun á gildum teófýllíns í blóði sem greint hefur verið frá við notkun annarra XO-hemla. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknarinnar hafði gjöf 80 mg af febúxóstat einu sinni á dag ásamt stökum 400 mg skammti af teófýllíni engin áhrif á lyfjahvörf eða öryggi teófýllíns. Því er ekki ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar þegar 80 mg af febúxóstat og teófýllín eru gefin samhliða. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstat.

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

Umbrot febúxóstats eru háð úridínglúkúrónósýltransferasa (UGT)-ensímum. Lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu, svo sem bólgueyðandi gígarlyf og próbenecíð, gætu fræðilega séð haft áhrif á brotthvarf febúxóstats. Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliðagjöf febúxóstats og naproxens 250 mg tvisvar á dag í för með sér aukna útsetningu fyrir febúxóstat (C_{max} 28%, AUC 41% og $t_{1/2}$ 26%). Í klínískum rannsóknum varð ekki vart klínískt marktækrar aukningar á aukaverkunum við notkun naproxens eða annarra bólgueyðandi gígarlyfja/Cox-2-hemla.

Gefa má febúxóstat samhliða naproxeni án þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammtinn af febúxóstat eða naproxeni.

Lyf sem virkja glúkúróníðsamtengingu

Lyf sem hafa öflug virkjandi áhrif á UGT-ensím gætu hugsanlega leitt til aukinna umbrota og minnkaðrar verkunar febúxóstats. Því er mælt með að fylgjast með þvagsýru í sermi 1-2 vikum eftir að hafin er meðferð með lyfi sem hefur öflug virkjandi áhrif á glúkúróníðsamtengingu. Sé meðferð með slíkum virkja hætt gæti það á hinn bóginn leitt til hækkaðrar þéttni febúxóstats í plasma.

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

Gefa má febúxóstat samhliða colchicíni eða indómetacíni án þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammtinn af febúxóstat eða virka efninu sem gefið er samhliða.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun febúxóstats þegar það er gefið með hýdróklórtíazíði.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun warfaríns þegar það er gefið með febúxóstat. Gjöf febúxóstats (80 mg eða 120 mg einu sinni á dag) ásamt warfaríni hafði engin áhrif á lyfjahvörf warfaríns hjá heilbrigðum einstaklingum. INR og virkni storkubáttar VII urðu ekki heldur fyrir áhrifum af samhliðagjöf febúxóstats.

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni

Febúxóstat hefur reynst vera vægur hemill CYP2D6 *in vitro*. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum ollu 120 mg af febúxóstat einu sinni á dag 22% meðalstækkun á AUC fyrir desípramín, CYP2D6- 6 hvarfefni, sem bendir til þess að febúxóstat hafi hugsanleg væg hamlandi áhrif á CYP2D6-ensím *in vivo*.

Samkvæmt því er ekki búist við að samhliðagjöf febúxóstats og annarra CYP2D6-hvarfefna krefjist aðlögunar á skömmtum þessara efna.

Sýrubindandi lyf

Þegar sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíumhýdroxíð og álhýdroxíð eru tekin inn samhliða febúxóstat hefur það reynst tefja frásog febúxóstats (um u.þ.b. 1 klst.) og minnka C_{max} um 32%, en ekki hefur orðið vart marktækrar breytingar á AUC. Því má taka febúxóstat án tillits til notkunar á sýrubindandi lyfjum

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Upplýsingar frá mjög takmörkuðum fjölda þungana þar sem lyfið hefur verið notað hafa ekki bent til neinna aukaverkana febúxóstats á meðgönguna eða fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs eða fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Febúxóstat á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort febúxóstat skilst út í mjólk kvenna. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós útskilnað þessa virka efnis í spenamjólk og skertan þroska unga á spena. Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir ungbarn á brjósti. Febúxóstat á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Rannsóknir á æxlun, með skömmtum allt að 48 mg/kg/dag, hjá dýrum hafa ekki sýnt neinar skammtaháðar aukaverkanir á frjósemi (sjá kafla 5.3). Áhrif febúxóstats á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá svefnhöfða, sundli, brengluðu húðskyni og þokusýn við notkun febúxóstats. Sjúklingar skulu gæta varúðar áður en þeir aka, nota vélar eða taka þátt í hættulegum athöfnum þar til þeir eru nokkuð vissir um að febúxóstat hafi ekki slæm áhrif á verkþæfni.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3.001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot, kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, bjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstat, sem sum tengdust altækum einkennum, og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauda, hafa komið fram eftir að lyfið kom á markað.

Tafla yfir aukaverkanir

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) aukaverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með febúxóstatu eru taldar upp hér á eftir.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum fasa III langtíma-framhaldsrannsóknum, öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis og sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningaleysi* blóðleysi [#]
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði Vanstarfsemi í skjaldkirtli
Augu	<u>Sjaldgæfar</u> Þokusýn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Sjónhimnuslagæðarlokun (retinal artery occlusion) [#]
Efnaskipti og næring	<u>Algengar***</u> Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun, depurð [#] , svefntruflanir [#]
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur, sundl <u>Sjaldgæfar</u> Náladofi, helftarslekja (hemiparesis), svefnrungi [#] , svefnhöfgi, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Bragðleysi [#] , sviðatilfinning [#]
Eyru og völundarhús	<u>Sjaldgæfar</u> Eyrnasuð <u>Mjög sjaldgæfar</u> Svimi [#]
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttartruflun [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Skyndilegur hjartadauði*
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háþrýstingur, roði, hitakóf <u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðrásarbilun

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u> Mæði <u>Sjaldgæfar</u> Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegar, sýking í neðri hluta öndunarvegar [#] , hósti, nefrennsli [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lungnabólga [#]
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur ^{**} , ógleði <u>Sjaldgæfar:</u> Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið [#] , þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir [#] , brisbólga <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rof í meltingarfærum [#] , munnbólga
Lifur og gall	<u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarsarfsemi ^{**} <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula* , lifrarskemmdir*, gallblöðrubólga [#]
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði <u>Sjaldgæfar</u> Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlas, exem [#] , roðaprot, nætursviti [#] , psóríasis, kláðaútbrot [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Eitrunardreplos húðþekju*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofnæmisbjúgur* (angioedema), lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)* , útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Algengar</u> Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum [#] , Sjaldgæfar Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum [#] , bakverkur [#] , stirðleiki í stoðkerfi [#] , stirðleiki í liðum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rákvöðvalýsa*, snúningsvöðvaheilkenni í öxl [#] (rotator cuff syndrome), fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica) [#]
Nýru og þvægfæri	<u>Sjaldgæfar</u> Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvægi, tíð þvæglát, prótein í þvægi, bráð þvæglátspörf, þvægfærasýking [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Píplumillivefsbólga nýra*,
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Sjaldgæfar</u> Stinningarvandamál

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Algengar</u> Bjúgur, þreyta <u>Sjaldgæfar</u> Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur [#] , lasleiki [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þorsti, hitatilfinning [#]
Rannsóknaniðurstöður	<u>Sjaldgæfar</u> Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þríglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR <u>Mjög sjaldgæfar</u> Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínínasa í blóði*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	<u>Sjaldgæfar</u> <u>Mar[#]</u>

*Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir að lyfið kom á markað

** Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum fasa III rannsóknnum eru algengari hjá sjúklingum sem samhliða eru meðhöndlaðir með colchicíni.

*** Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum fasa III samanburðarrannsóknnum í kafla 5.1.

Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknnum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftir að lyfið kom á markað hafa mjög sjaldan komið fram alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstatí, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplós húðþekju og bráðaofnæmisviðbrögð/lost. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplós húðþekju einkennast af ágengum (progressive) húðútbrotum ásamt blöðrum eða sárnum í slímhúð og ertingu í augum. Ofnæmisviðbrögð við febúxóstatí geta tengst eftirfarandi einkennum: viðbrögðum í húð sem einkennast af ífarandi dröfnuörðuútbrotum (maculopapular), útbreiddum útbrotum eða útbrotum ásamt skinnflögnun, en einnig meinsemdum í húð, bjúgi í andliti, hita, frávikum í blóði svo sem blóðflagnafæð og rauðkyrningafjöld og þátttöku eins eða fleiri líffæra (lifrar og nýrna þ.m.t. píplumillivefsbólga nýra (tubulointerstitial nephritis)) (sjá kafla 4.4).

Einnig var algengt að þvagsýrugigtarköst kæmu fram skömmu eftir að meðferð var hafin og á fyrstu mánuðunum. Síðan lækkaði tíðni þvagsýrugigtarkasta með tímanum. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarköstum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Veita ber sjúklingum sem orðið hafa fyrir ofskömmun einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, lyf sem hemja þvagsýrumyndun, ATC flokkur: M04AA03

Verkunarháttur

Þvagsýra er lokaafurð púrínumbrota hjá mönnum og myndast úr keðjunni hýpóxantín → xantín → þvagsýra. Bæði skrefin í framannefndum umbreytingum eru hvötuð af xantínoxídasa (XO). Febúxóstat er 2-arýltíazólafleiða sem nær þeim meðferðaráhrifum sínum að minnka þvagsýru í sermi með sértækri XO-hömlun. Febúxóstat er öflugur, púrínlaus, sértækur XO-hemill (NP-SIXO) með Ki hömlunargildi *in vitro* undir einu nanómóli. Febúxóstat hefur reynst vera öflugur hemill bæði gegn oxuðum og afoxuðum formum XO. Við meðferðarþéttni hamlar febúxóstat ekki öðrum ensímum sem þátt eiga í púrín- eða pýrímídínubrotum, þ.e. gúanín-deamínasa, hýpóxantín-gúanínfosfóríbósýltransferasa, oróstat-fosfóríbósýltransferasa, orótídín-einfofat-dekarboxýlasa eða púrínúkleósíð-fosfórýlasa.

Klínísk verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun febúxóstats í þremur fasa III lykilrannsóknum (lykilrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS-viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt.

Í hvorri fasa III lykilrannsókn fyrir sig reyndist febúxóstat öflugur í að lækka gildi þvagsýru í sermi og viðhalda þeim en samanburðarefnið allópúrínól. Aðalendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX- og FACT-rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með gildi þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 míkrómól/l) við síðustu 3 mánaðarlegar mælingar.

Í fasa III viðbótarrannsókninni, CONFIRMS sem niðurstöður lágu fyrir úr eftir að markaðsleyfi fyrir febúxóstat var fyrst gefið út, var aðalendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun hlutfall sjúklinga með gildi úrats í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni. Engir líffæraþegar hafa verið teknir með í þessum rannsóknum (sjá kafla 4.2).

APEX-rannsókn:

Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var fasa III, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eittþúsund sjötíu og tveimur (1.072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=267), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=269), febúxóstat 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi ≤1,5 mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstat (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

APEX-rannsóknin leiddi í ljós að bæði meðferðarmurinn sem fékk febúxóstat 80 mg einu sinni á dag og sá sem fékk febúxóstat 120 mg einu sinni á dag höfðu tölfraðilega marktæka yfirburði samanborið 10 við meðferðararmana sem fengu hefðbundna 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) skammta af allópúrínóli að því er varðar minnkun á þvagsýru í sermi undir 6 mg/dl (357 míkrómól/l) (sjá töflu 2 og mynd 1).

FACT-rannsókn: Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) var fasa III, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 52 vikna rannsókn á febúxóstat með samanburði við allópúrínól. 760 sjúklingum var slembiraðað til að fá: febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=256), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=251), eða allópúrínól 300 mg einu sinni á dag (n=253).

FACT-rannsóknin leiddi í ljós að bæði meðferðarmurinn sem fékk febúxóstat 80 mg og sá sem fékk febúxóstat 120 mg einu sinni á dag höfðu tölfraðilega marktæka yfirburði samanborið við arminn sem fékk hefðbundinn 300 mg skammt af allópúrínóli að því er varðar að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl (357 míkrómól/l).

Í töflu 2 eru teknar saman niðurstöður sem varða lokaendapunktinn er notaður var sem mælikvarði á verkun:

Tafla 2

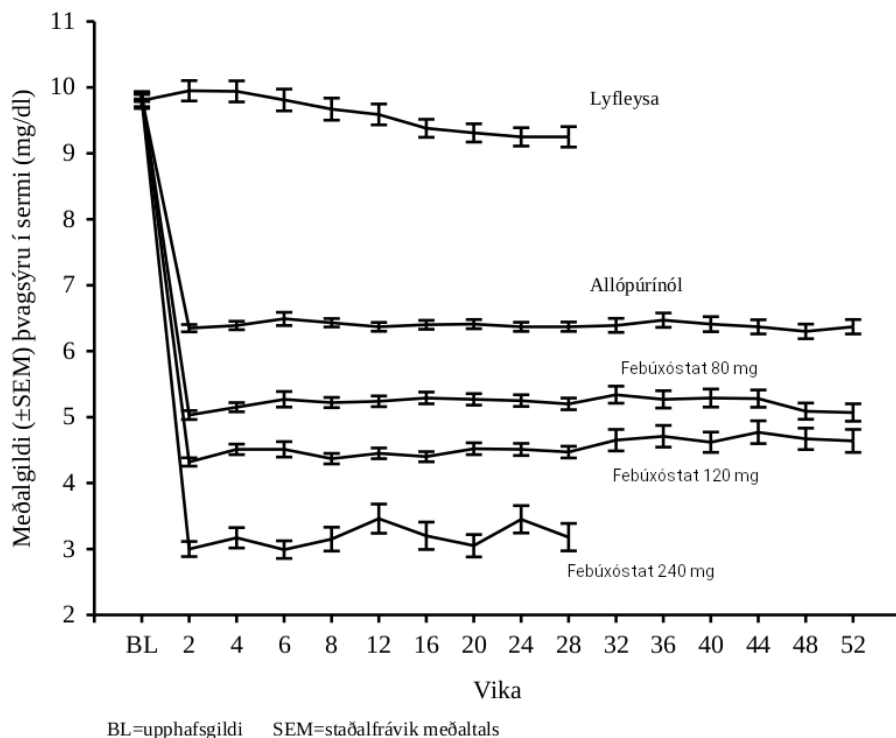
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6 mg/dl (357míkrómól/l) – síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	Febúxóstat 80 mg 1x á dag	Febúxóstat 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 /100 mg 1x á dag ¹
APEX (28 vikur)	48%* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

¹ niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annað hvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu. * p<0,001 á móti allópúrínóli, # p<0,001 á móti 80 mg.

Febúxóstat lækkaði þvagsýrugildi í sermi fljótt og viðvarandi. Lækkunar á gildum þvagsýru í sermi í <6 mg/dl (357 míkrómól/l) varð vart í heimsókninni á 2. viku og hún hélst meðan á meðferð stóð. Meðalgildi þvagsýru í sermi hjá meðferðarhópunum hverjum um sig úr fasa III lykilrannsóknunum tveimur eru birt á mynd 1.

Mynd 1: Meðalgildi þvagsýru í sermi úr sameinuðum fasa III lykilrannsóknum



Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og <2 mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni). 240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS-rannsókn: CONFIRMS-rannsóknin var slembuð fasa III, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvöþúsund tvöhundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: febúxastat 40 mg einu sinni á dag (n=757), febúxastat 80 mg einu sinni á dag (n=756) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag (n=756).

A.m.k. 65% sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín.). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.

Hlutfall sjúklinga með gildi úrats í sermi <6 mg/dl (357 míkromól/l) í lokaheimsókninni var 45% fyrir 40 mg af febúxóstat, 67% fyrir 80 mg af febúxóstat og 42% fyrir allópúrínól 300/200 mg.

Aðalendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

Í APEX-rannsókninni var verkun metin hjá 40 sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.e. upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem var slembiraðað til að fá allópúrínól var skammturinn að hámarki 100 mg einu sinni á dag.

Aðalendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun náðist hjá 44% (80 mg einu sinni á dag), 45% (120 mg einu sinni á dag) og 60% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga sem fengu febúxóstat samanborið við 0% í hópunum sem fengu 100 mg allópúrínól einu sinni á dag og lyfleysu.

Enginn klínískt marktækur munur var á prósentulækkun á þvagsýruþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum óháð nýrnastarfsemi þeirra (58% hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi og 55% hjá hópnum sem var með alvarlega truflun á nýrnastarfsemi).

Greining á sjúklingum með þvagsýrugigt og skerta nýrnastarfsemi var skilgreind á framvirkan hátt í CONFIRMS rannsókninni og sýndi að febúxóstat var marktækt virkara við að lækka gildi úrats í sermi í <6 mg/dl samanborið við allópúrínól 300 mg/200 mg hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (65% sjúklinga í rannsókninni).

Aðalendapunktur í undirhópi sjúklinga með þvagsýru í sermi ≥ 10 mg/dl

Hjá u.þ.b. 40% sjúklinga (samanlagt í APEX og FACT) var upphafsgildi þvagsýru í sermi ≥10 mg/dl. Hjá þessum undirhópi náði febúxóstat aðalendapunktinum sem notaður var sem mælikvarði á verkun (þvagsýra í sermi < 6,0 mg/dl í síðustu 3 heimsóknum) hjá 41% (80 mg einu sinni á dag), 48% (120 mg einu sinni á dag) og 66% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga samanborið við 9% hjá hópnum sem fékk 300 mg/100 mg allópúrínól einu sinni á dag og 0% hjá lyfleysuhópnum.

Í CONFIRMS-rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði aðalendapunkti verkunar (þvagsýra í sermi < 6,0 mg/dl í lokaheimsókninni) hjá sjúklingum með gildi úrats í sermi í upphafi ≥ 10 mg/dl sem fengu meðferð með febúxóstat 40 mg einu sinni á dag 27% (66/249), með febúxóstat 80 mg einu sinni á dag 49% (125/254) og með allópúrínóli 300 mg/200 mg einu sinni á dag 31% (72/230).

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnáðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti

APEX-rannsókn: Á 8- vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstat 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við febúxóstat 80 mg (28%), allópúrínól 300 mg (23%) og lyfleysu (20%). Köstum fjölgaði eftir tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum. Á milli 46% og 55% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8 og viku 28. Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 24-28) komu fram hjá 15% (febúxóstat 80, 120 mg), 14% (allópúrínól 300 mg) og 20% (lyfleysa) sjúklinga.

FACT-rannsókn: Á 8- vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstat 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við bæði hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg (22%) og þann sem fékk allópúrínól 300 mg (21%). Köstum fjölgaði eftir 8 vikna tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum (64% og 70% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8-52). Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 49-52) komu fram hjá 6-8% (febúxóstat 80, 120 mg) og 11% (allópúrínól 300 mg) einstaklinga.

Hlutfall einstaklinga sem þarfnáðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti (APEX- og FACT-rannsóknir) var tölulega lægra hjá hópnum þar sem náðist að lækka meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsókn var hafin

<6 mg/dl, <5 mg/dl eða 4 mg/dl samanborið við hópinn þar sem meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsóknin var hafin var $\geq 6,0$ mg/dl síðustu 32 vikur meðferðartímabilsins (tímabil frá 20. viku-24. viku til 49. viku-52. viku).

Meðan á CONFIRMS-rannsókninni stóð var hlutfall sjúklinga sem þörfuðust meðferðar gegn þvagsýrugigtarköstum (frá degi 1 og út 6. mánuð) 31% fyrir hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg og 25% fyrir hópinn sem fékk allópúrínól. Engin munur á hlutfalli sjúklinga sem þarfnadist meðferðar við þvagsýrugigtarköstum kom fram á milli hópanna sem fengu 80 mg og 40 mg af febúxóstat.

Opnar langtímaframhaldsrannsóknir

EXCEL-rannsókn (C02-021): Excel-rannsóknin var þriggja ára fasa III, opin, fjölsetra, slembuð framhaldsrannsókn á öryggi með samanburði við allópúrínól, hjá sjúklingum sem lokið höfðu fasa III lykilrannsóknunum (APEX eða FACT). Alls voru 1.086 sjúklingar skráðir: febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=649), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=292) og allópúrínól 300/100 mg einu sinni á dag (n=145). Um 69% sjúklinga þörfuðust engra breytinga á meðferð til að ná endanlegri stöðugri meðferð. Sjúklingar sem mældust með gildi þvagsýru í sermi $> 6,0$ mg/dl í þrjú skipti í röð voru látnir hætta þátttöku.

Gildi úrats í sermi hélst með tímanum (þ.e. hjá 91% sjúklinga sem í upphafi fegnu meðferð með 80 mg af febúxóstat voru gildi þvagsýru í sermi < 6 mg/dl í mánuði 36 og hjá 93% þeirra sem fengu 120 mg af febúxóstat).

Upplýsingar sem söfnuðust á þremur árum sýndu að tíðni þvagsýrugigtarkasta lækkaði þannig að innan við 4% sjúklinga þurftu meðferð við kasti (þ.e. yfir 96% sjúklinga þurftu ekki meðferð við kasti) í 16.-24. mánuði og 30.-36. mánuði.

Hjá 46% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 80 mg af febúxóstat einu sinni á dag og 38% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 120 mg af febúxóstat einu sinni á dag voru þvagsýrugigtarhnútar sem greindust með þreifingu (primary palpable tophus) í upphafi gengnir til baka í lokaheimsókn.

FOCUS-rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára fasa II, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstatrannsókninni TMX-00-004.

116 sjúklingar voru skráðir og fengu í upphafi 80 mg af febúxóstat einu sinni á dag. 62% sjúklinga þurftu ekki skammtaaðlögun til að viðhalda gildum þvagsýru í sermi < 6 mg/dl og 38% sjúklinga þurftu skammtaaðlögun til að ná endanlegum stöðugum skammti.

Hlutfall sjúklinga með gildii úrats í sermi < 6 mg/dl (357 míkrómól/l) í lokaheimsókninni var yfir 80% (81-100%) við hvern skammt af febúxóstat.

Meðan á fasa III klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávika í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstat (5,0%). Tíðnin var svipuð og greint hefur verið frá við notkun allópúrínóls (4,2%) (sjá kafla 4.4). Hækkuð gildi skjaldvakakveikju (TSH $> 5,5$ míkróa.e./ml) sást hjá sjúklingum á langtíma meðferð með febúxóstat (5,5%) og sjúklingum á allópúrínóli (5,8%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu

CARES rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með samanburði á áhrifum febúxóstats og allópúrínóls á hjarta- og æðakerfi hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm, þ.m.t. hjartadrep, sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaöngvar, kransæðahjáveituaðgerðar eða enduræðunar heilaeða, heilaslag, sjúkrahúsinnlögn vegna skammvinnrar heilablöðþurrðar, útlægan æðasjúkdóm eða sykursýki með vísbendingum um smá- eða stóræðasjúkdóm. Til að ná fram gildi þvagsýru í sermi (sUA) lægra en 6 mg/dl var skammtur febúxóstats

aukinn smám saman úr 40 mg í allt að 80 mg (óháð nýrnastarfsemi) og skammtur allópúrínóls aukinn í 100 mg skrefum úr 300 í 600 mg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og væga skerðingu á nýrnastarfsemi og úr 200 í 400 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur CARES rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrsta alvarlega tilviki sem tengdist hjarta- og æðakerfi (MACE), og var samsett úr hjartadrepum sem ekki var banvænt, heilaslaga sem ekki var banvænt, dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng sem krafðist bráðrar kransæðahjáveituaðgerðar. Endapunkturarnir (aðal- og auka-) voru greindir samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (ITT analysis), og samanstóðu af öllum þátttakendum sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi.

Í heild hættu 56,6% sjúklinga í rannsóknarmeðferðinni fyrir tímann og 45% sjúklinga mættu ekki í allar rannsóknarkomur. Í heild var fylgst með 6.190 sjúklingum í að miðgildi 32 mánuði og var miðgildi meðferðarlengdar 728 dagar hjá sjúklingum í febúxóstat-hópnum (n 3098) og 719 í allópúrínól-hópnum (n 3092).

Tíðni MACE-aðalendapunktsins var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-meðferðarhópnum (10,8% samanborið við 10,4% sjúklinga, í sömu röð; áhættuhlutfall [HR] 1,03; tvíhliða endurtekið öryggisbil [CI] 0,89-1,21).

Í greiningu á einstökum þáttum MACE var tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma hærri með febúxóstat en allópúrínóli (4,3% samanborið við 3,2% sjúklinga; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tíðni annarra MACE-tilvika var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-hópnum, þ.e. hjartadrep sem ekki var banvænt (3,6% samanborið við 3,8% sjúklinga; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), heilaslaga sem ekki var banvænt (2,3% samanborið við 2,3% sjúklinga; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) og bráð kransæðahjáveituaðgerð vegna hvikullar hjartaöngvar (1,6% samanborið við 1,8% sjúklinga; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem er var einnig hærri með febúxóstat en allópúrínóli (7,8% samanborið við 6,4% sjúklinga; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), sem var aðallega vegna hærri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í þeim hópi (sjá kafla 4.4). Tíðni ákvarðana um sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, sjúkrahúsinnlögn vegna taktruflana í hjarta sem tengdust ekki blóðþurrð, segareks í bláæðum og sjúkrahúsinnlögn vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar var sambærileg fyrir febúxóstat og allópúrínól.

FAST-rannsóknin var framskyggn, slembuð, opin rannsókn með blindu mati á endapunktum þar sem samanburður var gerður á öryggisniði hjarta og æða með febúxóstat samanborið við allópúrínól hjá sjúklingum með langvinnan þvagsýrudreyra (þar sem úratútfellingar höfðu þegar átt sér stað) og með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (þ.e. hjá sjúklingum 60 ára eða eldri og með a.m.k. einn annan áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum). Sjúklingar sem uppfylltu þessi skilyrði fengu allópúrínól-meðferð á undan slembiröðun og voru skammtarnir aðlagðir eftir þörfum samkvæmt klínísku mati, ráðleggingum EULAR (European alliance of associations for rheumatology) og samþykktari skömmtun. Í lok innleiðingarfasa allópúrínóls var sjúklingum með gildi þvagsýru í sermi (sUA) <0,36 mmól/l (<6 mg/dl) eða sem fengu hámarksskammt sem þolist eða leyfðan hámarksskammt af allópúrínóli slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annað hvort febúxóstat- eða allópúrínól-meðferð. Aðalendapunktur FAST-rannsóknarinnar var tíminn fram að því að eitthvert tilvik kom fyrir í fyrsta sinn af þeim tilvikum sem falla undir APTC (Antiplatelet Trialists' Collaborative) samsettan endapunktur, sem var samsettur af: i) sjúkrahúsinnlögn vegna hjartadreps sem ekki var banvænt/lífmerkisjávæðs (biomarker positive) bráðs kransæðaheilkennis; ii) heilaslaga sem ekki var banvænt; iii) dauðsfalli vegna hjarta- og æðatilviks. Aðalgreiningin byggði á þeirri nálgun að takmarkast við þátttakendur sem uppfylltu kröfur rannsóknaráætlunarinnar (on-treatment (OT) approach).

Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3063 til að fá febúxóstat og 3065 til að fá allópúrínól. Miðgildi meðferðartíma var styttri í febúxóstat-hópnum samanborið við allópúrínól-hópinn (1227 dagar samanborið við 1393 daga).

Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstat samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagð hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagð hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74; 1,42); $p = 0,202$.

Meðferð með febúxóstat var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).

Gildi þvagsýru lækkuðu meira í febúxóstat-meðferð en allópúrínól-meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst hámarksþéttni í plasma (C_{max}) og flatarmál undir plasmáþéttnitímaferli (AUC) fyrir febúxóstat á skammtaháðan hátt bæði eftir staka og endurtekna skammta sem námu 10 mg til 120 mg. Þegar notaðir voru skammtar af febúxóstat á bilinu 120 mg til 300 mg varð vart meiri en skammtaháðrar aukningar á AUC. Engin merkjanleg uppsöfnun verður þegar 10 mg til 240 mg skammtar eru gefnir á 24 klst. fresti. Sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir febúxóstat er að meðaltali u.þ.b. 5 til 8 klst.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum/lyfhrifum var gerð hjá 211 sjúklingum með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt sem meðhöndlaðir voru með 40-240 mg af febúxóstat einu sinni á dag. Almennt samsvöruðu lyfjahvarfabreytur febúxóstats sem lagt var mat á í þessum greiningum breytum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til þess að mat á lyfjahvörfum/lyfhrifum heilbrigðra einstaklinga sé marktækt fyrir sjúklingahópinn með þvagsýrugigt.

Frásog

Febúxóstat frásogast hratt ($t_{max} = 1,0-1,5$ klst.) og vel (að minnsta kosti 84%). Eftir staka eða endurtekna 80 mg og 120 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag er C_{max} annars vegar u.þ.b. 2,8-3,2 míkrog/ml og hins vegar 5,0-5,3 míkrog/ml. Nýting (absolute bioavailability) febúxóstats í töfluformi hefur ekki verið rannsökuð.

Eftir endurtekna 80 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag eða stakan 120 mg skammt, samhliða fituríkri máltíð, var annars vegar 49% og hins vegar 38% minnkun á C_{max} og annars vegar 18% og hins vegar 16% minnkun á AUC. Hins vegar varð ekki vart klínískt marktækrar breytingar á prósentuminnkun á þvagsýruþéttni í sermi þar sem prófað var fyrir henni (80 mg endurteknir skammtar). Febúxóstat má því taka án tillits til matar.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál febúxóstats við jafnvægi (V_{ss}/F) er á bilinu 29 til 75 l eftir inntöku 10-300 mg skammta. Próteinbinding febúxóstats í plasma er u.þ.b. 99,2% (aðallega við albúmín) og hún er stöðug á því þéttibili sem fæst með 80 og 120 mg skömmtum. Próteinbinding virkra umbrotsefna í plasma er á bilinu 82% til 91%.

Umbrot

Febúxóstat umbrotnar í afar miklum mæli með samtengingu í úridín-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UDPGT) ensímkerfinu og með oxun í cýtókróm P450 (CYP) kerfinu. Fjögur lyfjafræðilega virk hýdroxýl-umbrotsefni hafa verið auðkennd og þar af hafa þrjú komið fram í plasma hjá mönnum. Rannsóknir með frymsögnum úr mannalífur *in vitro* leiddu í ljós að þessi oxuðu umbrotsefni mynduðust

aðallega fyrir tilstilli CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eða CYP2C9 og febúxóstat-glúkúróníð myndaðist aðallega fyrir tilstilli UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Brotthvarf

Brotthvarf febúxóstats fer bæði fram um lifur og nýru. Eftir að tekinn var inn 80 mg skammtur af ^{14}C -merktu febúxóstatu endurheimtust u.þ.b. 49% af skammtinum í þvagi sem óbreytt febúxóstat (3%), asýl-glúkúróníð virka efnisins (30%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (13%) og önnur óþekkt umbrotsefni (3%). Til viðbótar við útskilnað í þvagi endurheimtust u.þ.b. 45% af skammtinum í hægðum sem óbreytt febúxóstat (12%), asýl-glúkúróníð virka efnisins (1%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (25%) og önnur óþekkt umbrotsefni (7%).

Skert nýrnastarfsemi

Eftir endurtekna 80 mg skammta af febúxóstatu hjá sjúklingum með væga, miðlungsalvarlega eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi breyttist C_{\max} fyrir febúxóstat ekki miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Heildargildi AUC fyrir febúxóstat jókst að meðaltali u.þ.b. 1,8 falt frá 7,5 míkróg.klst./ml hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi upp í 13,2 míkróg.klst./ml hjá hópnum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Allt að tvöföld aukning varð á C_{\max} og fjórföld aukning á AUC fyrir virk umbrotsefni. Hins vegar er engin aðlögun skammta nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna 80 mg skammta af febúxóstatu hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsalvarlega (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi breyttust C_{\max} og AUC fyrir febúxóstat og umbrotsefna þess ekki marktækt samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Aldur

Enga marktækra breytinga varð vart á AUC fyrir febúxóstat eða umbrotsefni þess eftir inntöku endurtekinna skammta af febúxóstatu hjá öldruðum samanborið við heilbrigða yngri einstaklinga.

Kyn

Eftir inntöku endurtekinna skammta af febúxóstatu var C_{\max} 24% hærra og AUC 12% stærra hjá konum en körlum. Þegar leiðrétt hafði verið fyrir þyngd voru C_{\max} og AUC hins vegar svipuð hjá báðum kynjum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust yfirleitt við skammta sem voru miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn.

Lyfjahvarfafræðileg líkanagerð og hermigreining á gögnum um rottur benda til þess að minnka ætti skammt merkaptópúríns/azatíópríns þegar það er gefið samhliða febúxóstatu niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum.

Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til púrínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klíníska notkun varðar.

Hefðbundin prófaröð til að meta eiturverkanir á erfðaeftni leiddi ekki í ljós neinar slíkar verkanir febúxóstats sem máli skipta í líffræðilegu tilliti.

Skammtar af febúxóstatsi allt upp í 48 mg/kg/dag til inntöku reyndust ekki hafa áhrif á frjósemi og æxlunarheftni hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Engin merki voru um skerta frjósemi, vansköpunarvaldandi áhrif eða fósturskaða af völdum febúxóstats. Eiturverkana á móður ásamt lækkunar á fráfterslustuðli (lifun frá 4. til 21. dags) og minnkaðs þroska afkvæma varð vart hjá rottum við mjög stóra skammta, þegar útsetning var u.þ.b. 4,3 sinnum meiri en hjá mönnum. Rannsóknir á vansköpunum, sem gerðar voru á þunguðum rottum við u.þ.b. 4,3 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum og þunguðum kaninum við u.þ.b. 13 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum, leiddu ekki í ljós nein vansköpunarvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálpareftni

Töflukjarni
Laktósaehýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Poloxamer 407, örfínt
Vatnað kísiltvíoxíð
Magnesíumsterat

Filmuhúð
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð E171
Pólýetýlenglýkól/Makrógól 4000
Talkúm
Gult járnoxíð E172

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ PVC/PVDC-Álpynnupakkning.

Febuxostat Medical Valley 80 mg fæst í þynnupakkningum með 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/115/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. apríl 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

18. apríl 2023.