

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADENURIC 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ADENURIC 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg febuksostaattia.  
Yksi tabletti sisältää 120 mg febuksostaattia.

Apuaine(et), jonka/joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 76,50 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi tabletti sisältää 114,75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletit).

80 mg: Vaaleankeltainen tai keltainen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, johon on toiselle puolelle kaiverrettu ”80”.

120 mg: Vaaleankeltainen tai keltainen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, johon on toiselle puolelle kaiverrettu ”120”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen hyperurikemian hoito silloin, kun uraattikiteitä on jo päässyt muodostumaan (mm. kun potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä ja/tai kihtiartriitti).

ADENURIC on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Elinsiirtopotilaat*

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

### *Pediatriiset potilaat*

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

### Antotapa

Suun kautta.

ADENURIC otetaan suun kautta ja voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohdat 4.8 ja 6.1).

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

### *Sydän ja verisuonisto*

Febuksostaatin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

APEX- ja FACT-tutkimuksissa, mutta ei CONFIRMS-tutkimuksessa, febuksostaattia saaneessa koko potilasjoukossa esiintyi lukumääräisesti enemmän tutkijan ilmoittamia sydämen ja verisuoniston APTC-tapahtumia (Anti-Platelet Trialists' Collaboration -päätetapahtuma, joita olivat sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kuolemaan johtamaton aivohalvaus) verrattuna allopurinoliryhmään (febuksostaattiryhmässä 1,3 tapahtumaa ja allopurinoliryhmässä 0,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti) (ks. kohdasta 5.1 tutkimusten tarkka kuvaus). Tutkijan ilmoittamia sydämen ja verisuoniston APTC-tapahtumia esiintyi vaiheen III yhdistetyissä tutkimuksissa (APEX-, FACT- ja CONFIRMS-tutkimuksissa) 0,7 vs. 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa tutkijan ilmoittamien APTC-tapahtumien ilmaantuvuus oli febuksostaattiryhmässä 1,2 tapahtumaa ja allopurinoliryhmässä 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu eikä febuksostaattihoidolla vahvistettu olevan syy-yhteyttä tapahtumiin. Kyseisillä potilailla havaittuja riskitekijöitä olivat aiempi ateroskleroottinen sairaus ja/tai sydäninfarkti tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta anamneesissa.

### *Lääkeaineallergia / yliherkkyys*

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu harvoin vakavia allergisia/yliherkkyysreaktioita, Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien, sekä akuutteja anafylaktisia reaktioita/sokkeja. Nämä reaktiot ilmaantuivat useimmiten febuksostaattihoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Osalla, mutta ei kaikilla, näistä potilaista raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa ja/tai aiempaa yliherkkyyttä allopurinolille. Vaikeisiin yliherkkyysreaktioihin liittyi joissakin tapauksissa munuais- tai maksa-affisio.

Potilaalle on kerrottava allergisten/yliherkkyysreaktioiden oireista ja löydöksistä ja häntä on kehoitettava tarkkailemaan niiden ilmaantumista (ks. kohta 4.8). Jos vakava

allerginen/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien, ilmaantuu, febuksostaattihoido on lopetettava välittömästi, sillä hoidon varhaiseen lopettamiseen liittyy parempi ennuste. Jos potilaalle on kehittynyt allerginen/yliherkkyysreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja

akuutti anafylaktinen reaktio/sokki mukaan lukien, tälle potilaalle ei enää missään vaiheessa saa aloittaa uudelleen febuksostaattihoitoa.

#### *Akuutit kihtikohtaukset (kihdin paheneminen)*

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

Febuksostaattihoitoa ei saa keskeyttää, jos potilas saa hoidon aikana kihtikohtauksen. Kohtaus hoidetaan potilaalle sopivalla tavalla varsinaista hoitoa keskeyttämättä. Febuksostaattihoidon jatkaminen keskeytyksettä pienentää myöhempien kihtikohtausten riskiä ja voimakkuutta.

#### *Ksantiinikiteet*

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

#### *Merkaptopuriini / atsatiopriini*

Febuksostaatin määräämistä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti merkaptopuriinia tai atsatiopriinia, ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### *Teofylliini*

Febuksostaatin ja teofylliinin samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta, ja potilaan teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata febuksostaattihoidon aloitusvaiheessa (ks. kohta 4.5).

#### *Maksa*

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

#### *Kilpirauhanen*

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

#### *Laktoosi*

Febuksostaattitabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

#### *Merkaptopuriini/atsatiopriini*

Febuksostaatilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, mutta ksantiinioksidaasin (XO) eston tiedetään suurentavan merkaptopuriinin ja atsatiopriinin pitoisuuksia elimistössä. Febuksostaatilla on ksantiinioksidaasia estävä vaikutus, joten näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Febuksostaatin ja solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Solunsalpaajahoidon aikana annetun febuksostaatin turvallisuudesta ei ole tietoa.

#### *Teofylliini*

Febuksostaatilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, mutta ksantiinioksidaasin esto voi suurentaa teofylliinipitoisuuksia (muiden ksantiinioksidaasin estäjien on ilmoitettu estävän teofylliinin

metabolialla). Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö vaatii siis varovaisuutta, ja potilaan teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata febuksostaattihoidon aloitusvaiheessa.

#### *Naprokseeni ja muut glukuronidaation estäjät*

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

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

#### *Glukuronidaation indusorit*

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

#### *Kolkisiini/indometasiini/hydroklooritiatsidi/varfariini*

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

Samanaikainen hydroklooritiatsidihoito ei vaadi febuksostaattiannoksen muuttamista.

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

#### *Desipramiini/CYP2D6:n substraattit*

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

#### *Antasidit*

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

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Tiedot hyvin rajallisesta määrästä valmisteele altistuneita raskauksia eivät viittaa febuksostaatin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Febuksostaattia ei saa käyttää raskauden aikana.

### *Imetys*

Ei tiedetä, erittykö febuksostaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa tämän lääkeaineen on havaittu erittyvän maitoon ja vaikuttavan haitallisesti poikasten kehitykseen. Imeväiseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Febuksostaattia ei saa käyttää imetysaikana.

### *Hedelmällisyys*

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Kliinisissä tutkimuksissa (4 072 vähintään yhden 10–300 mg:n annoksen saanutta tutkimuspotilasta) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat kihtikohtaukset, maksan toiminnan poikkeavuudet, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ihottuma ja turvotus. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Harvinaisia vakavia yliherkkyysoireita febuksostaatille, joista osaan liittyi systeemisiä oireita, on esiintynyt valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

### *Haittavaikutustaulukko*

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

*Taulukko 1: Haittavaikutukset pitkäkestoisissa vaiheen 3 yhdistetyissä jatkotutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen*

Veri ja imukudos	<u>Harvinaiset</u> Pansytopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinaiset</u> Anafylaktinen reaktio*, lääkeaineyliherkkyys*
Umpieritys	<u>Melko harvinaiset</u> Suurentunut veren tyreotropiinipitoisuus
Silmät	<u>Harvinaiset</u> Näön sumeneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Yleiset***</u> Kihtikohtaukset <u>Melko harvinaiset</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, vähentynyt ruokahalu, painon nousu <u>Harvinaiset</u> Painon lasku, lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	<u>Melko harvinaiset</u> Sukupuolisen halun heikentyminen, unettomuus <u>Harvinaiset</u> Hermostuneisuus

Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky <u>Melko harvinaiset</u> Huimaus, parestesiat, hemipareesi, uneliaisuus, makuhäiriöt, hypestesia, hyposmia
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Harvinaiset</u> Tinnitus
Sydän	<u>Melko harvinaiset</u> Eteisvärinä, sydämentykytys, EKG:n poikkeavuudet
Verisuonisto	<u>Melko harvinaiset</u> Verenpaineen nousu, punastelu, kuumat aallot
Hengityselimet	<u>Melko harvinaiset</u> Hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, yskä
Ruoansulatuselimistö	<u>Yleiset</u> Ripuli**, pahoinvointi <u>Melko harvinaiset:</u> Vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, ummetus, tihentynyt ulostamistarve, ilmavaivat, epämiellyttävä tunne maha-suolikanavassa <u>Harvinaiset</u> Haimatulehdus, suun haavaumat
Maksa ja sappi	<u>Yleiset</u> Maksan toiminnan poikkeavuudet** <u>Melko harvinaiset</u> Sappikivitauti <u>Harvinaiset</u> Hepatiitti, ikterus*
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleiset</u> Ihottuma (mukaan lukien harvemmin raportoidut erityyppiset ihottumat, ks. jäljempänä) <u>Melko harvinaiset</u> Dermatiitti, nokkosihottuma, kutina, ihon värimuutos, ihovaurio, petekiat, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma <u>Harvinaiset</u> Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, yleistynyt ihottuma (vakava)*, punoitus, kesivä ihottuma, follikulaarinen ihottuma, rakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, kutiseva ihottuma*, erytematoottinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma, alopesia, liikkahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Melko harvinaiset</u> Nivelkipu, niveltulehdus, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten kireys, limapussitulehdus <u>Harvinaiset</u> Nivelten jäykkyys, tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Melko harvinaiset</u> Munuaisien vajaatoiminta, munuaiskivitauti, verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve, proteinuria <u>Harvinaiset</u> Tubulointerstitiaalinen nefriitti*, virtsaamispakko
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Melko harvinaiset</u> Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleiset</u> Turvotus

	<u>Melko harvinaiset</u> Väsymys, rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa <u>Harvinaiset</u> Jano
Tutkimukset	<u>Melko harvinaiset</u> Veren amylaasipitoisuuden suureneminen, trombosyyttipitoisuuden pieneneminen, veren valkosolumäärän väheneminen, veren lymfosyttimäärän väheneminen, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, hematokriitin pieneneminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden suureneminen <u>Harvinaiset</u> Veren glukoosipitoisuuden suureneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren punasolumäärän pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen

\* Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen perustuvat hoitoon liittyvät haittavaikutukset

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

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

#### *Joidenkin haittavaikutusten kuvaus*

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

Kihtikohtauksia havaittiin yleisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tämän jälkeen kihtikohtausten esiintyvyys vähenee ajasta riippuvaisesti. Kihtikohtausten estohoitoa suositellaan, kuten muidenkin uraattipitoisuuksia pienentävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Yliannostustapauksessa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

## Vaikutusmekanismi

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

## Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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



Ensisijaisen tehon päätetapahtuman tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 2:

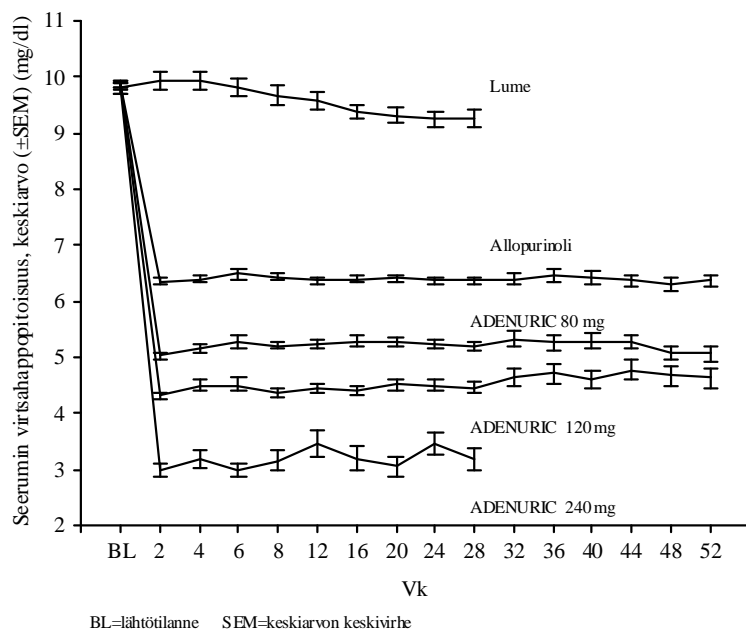
**Taulukko 2**  
**Potilaat, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6,0 mg/dl (< 357 µmol/l)**  
**kolmella viimeisellä kuukausikäynnillä**

Tutkimus	ADENURIC 80 mg kerran vuorokaudessa	ADENURIC 120 mg kerran vuorokaudessa	Allopurinoli 300 / 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>1</sup>
APEX (28 viikkoa)	48 % <sup>*</sup> (n = 262)	65 % <sup>*,#</sup> (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 viikkoa)	53 % <sup>*</sup> (n = 255)	62 % <sup>*</sup> (n = 250)	21 % (n = 251)
Yhdistetyt tulokset	51 % <sup>*</sup> (n = 517)	63 % <sup>*,#</sup> (n = 519)	22 % (n = 519)

<sup>1</sup> tulokset potilaista, jotka saivat allopurinolia joko 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 10: potilaat, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) tai 300 mg kerran vuorokaudessa (n = 509) yhdistettiin analyysijä varten.  
<sup>\*</sup> p < 0,001 vs allopurinoli, <sup>#</sup> p < 0,001 vs 80 mg

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

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



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

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

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

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

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

CONFIRMS-tutkimuksessa määriteltiin prospektiivisesti analyysi potilaista, joilla oli kihti ja munuaisten vajaatoimintaa. Analyysi osoitti, että febüksostaatti pienensi seerumin virtsahappopitoisuuden alle arvon 6 mg/dl huomattavasti tehokkaammin kuin 300 mg/200 mg allopurinolia, kun potilaalla oli kihti ja lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (65 % tutkituista potilaista).

*Ensisijainen päätetapahtuma alaryhmässä, jossa potilaiden seerumin virtsahappopitoisuus oli ≥ 10 mg/dl*

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

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

*Kliiniset tulokset: potilaat, jotka tarvitsivat hoitoa kihtikohtauksiin*

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

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

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

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

#### *Pitkäkestoiset, avoimet jatkotutkimukset*

EXCEL-tutkimus (C02-021): Excel-tutkimus oli kolmen vuoden pituinen vaiheen III, avoin, satunnaistettu, allopurinolikontrolloitu, turvallisuutta selvittävä monikeskustutkimuksena toteutettu jatkotutkimus, johon osallistuneet potilaat olivat olleet mukana vaiheen III pivotaalitutkimuksissa (Apex tai FACT). Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1086 potilasta, jotka saivat: ADENURIC-annosta 80 mg kerran vuorokaudessa (n = 649), ADENURIC-annosta 120 mg kerran vuorokaudessa (n = 292) tai allopurinolia 300/100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Noin 69 % potilaista ei tarvinnut hoitoonsa muutoksia lopullisen vakaan hoidon saavuttamiseksi. Jos potilaan seerumin virtsahappopitoisuus oli kolmella peräkkäisellä kerralla > 6,0 mg/dl, hänen osallistumisensa tutkimukseen keskeytettiin. Seerumin virtsahappopitoisuudet pysyivät ajan kuluessa ennallaan (eli 91 %:lla 80 mg febuksostaattia ja 93 %:lla 120 mg febuksostaattia aluksi saaneista potilaista seerumin virtsahappopitoisuus oli < 6 mg/dl 36 kuukauden kohdalla).

Kolmen vuoden tiedot osoittivat kihtikohtausten ilmaantuvuuden pienentyneen niin, että alle 4 % potilaista tarvitsi hoitoa kihtikohtauksen vuoksi (ts. yli 96 % potilaista ei tarvinnut hoitoa kihtikohtaukseen) kuukausien 16–24 ja 30–36 aikana.

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

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

Niiden potilaiden osuus, joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli loppukäynnillä < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l), oli kaikilla febuksostaattiannoksilla yli 80 % (81–100 %).

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

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

### *Imeytyminen*

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

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

### *Eliminaatio*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Ikä*

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

#### *Sukupuoli*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliniisissä tutkimuksissa havaitut vaikutukset todettiin yleensä ihmisen enimmäisaltistuksen ylittäviä altistuksia käytettäessä.

#### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus, hedelmällisyyden heikkeneminen*

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu

#### *Tabletin päällyste*

Opadry II, keltainen, 85F42129, joka sisältää seuraavia aineita:  
Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas (Aclar/PVC/Al) läpipainopakkaus, joka sisältää 14 tablettia.

ADENURIC 80 mg pakkauskoot: 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

ADENURIC 120 mg pakkauskoot: 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

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/1/08/447/003  
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

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21 huhtikuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.1.2012

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