

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Krka 80 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg febuxostat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

- lactose: 73 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lyserøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side. Tabletten måler ca. 16 mm × 8 mm. Delekærven er kun til at dele tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Febuxostat Krka er indiceret til behandling af kronisk hyperurikæmi, hvor der allerede er urataflejringer (herunder en anamnese med eller tilstedeværelse af tophus og/eller arthritis urica).

Febuxostat Krka er indiceret til voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat Krka er 80 mg én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er > 357 µmol/l (6 mg/dl) efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Febuxostat Krka 120 mg én gang dagligt.

Febuxostat Krka virker tilstrækkeligt hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter to uger. Det terapeutiske mål er at nedsætte og fastholde serumurinsyre på under 6 mg/dl (357 µmol/l).

Det anbefales at give profylaktisk behandling mod udbrud af arthritis urica i mindst 6 måneder (se pkt. 4.4).

#### *Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Sikkerhed og virkning er ikke fuldstændig klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se pkt. 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion*

Febuxostats sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion

(Child-Pugh klasse C).

Den anbefalede dosis til patienter med let nedsat leverfunktion er 80 mg. Der er kun begrænset information tilgængelig vedrørende patienter med moderat nedsat leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Febuxostat Krkas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Febuxostat Krka skal tages gennem munden og kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.8).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Hjerte-kar-sygdomme

Under udviklingen af produktet og i ét forsøg efter registrering (CARES) blev der hos patienter med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen (f.eks. myokardieinfarkt, hjerteanfald eller ustabil angina) observeret et højere antal letale kardiovaskulære hændelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Dog viste et efterfølgende forsøg efter registrering (FAST), at febuxostat ikke var inferior sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af både letale og ikke-letale kardiovaskulære hændelser.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og de skal løbende monitoreres. Yderligere oplysninger om den kardiovaskulære sikkerhed ved febuxostat fremgår af pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

#### Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

Der foreligger rapporter efter markedsføringen om sjældne alvorlige allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, der inkluderer livstruende tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutte anafylaktiske reaktioner/shock. I de fleste tilfælde indtraf disse reaktioner i løbet af den første måned af behandlingen med febuxostat. Nogle af disse patienter, men ikke alle, rapporterede nedsat nyrefunktion og/eller tidligere overfølsomhed over for allopurinol. Nogle af tilfældene med svære overfølsomhedsreaktioner inklusive lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndromet) var forbundet med feber, hæmatologisk, nyre- eller leverpåvirkning.

Patienterne bør informeres om symptomerne på allergiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner og monitoreres nøje for disse symptomer (se pkt. 4.8). Behandlingen med febuxostat bør omgående seponeres i tilfælde af alvorlige reaktioner pga. allergi/overfølsomhed inklusive Stevens-Johnsons syndrom, da prognosen er bedre ved hurtig seponering. Hvis en patient udvikler allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og akut anafylaksi/shock, må denne patient ikke på noget tidspunkt genoptage behandlingen med febuxostat.

#### Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

Behandlingen med febuxostat bør ikke påbegyndes, før et akut anfald af arthritis urica har fortaget sig fuldstændig. Der kan ske udbrud af arthritis urica i starten af behandlingen på grund af ændrede niveauer af serumurinsyre, hvilket resulterer i mobilisering af urat fra aflejringer i vævet (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales at give profylaktisk behandling mod anfald med et NSAID eller colchicin i

mindst seks måneder i starten af behandlingen med febuxostat (se pkt. 4.2).

Behandlingen bør ikke afbrydes, hvis der sker udbrud af arthritis urica under behandlingen med febuxostat. Udbruddet bør behandles sideløbende tilpasset den enkelte patient. Fortsat behandling med febuxostat mindsker hyppigheden og intensiteten af arthritis urica-anfald.

#### Aflejring af xanthin

Hos patienter, hvor hastigheden af uratdannelsen er kraftigt forøget (f.eks. malign sygdom og dens behandling, Lesch-Nyhan-syndrom), kan den absolutte koncentration af xanthin i urinen i sjældne tilfælde stige så meget, at der sker aflejring i urinvejene. Da der ikke er erfaring med febuxostat, frarådes brugen af febuxostat til disse patientpopulationer.

#### Mercaptopurin/azathioprin

Febuxostat bør ikke anvendes til patienter, der samtidig er i behandling med mercaptopurin/azathioprin, da hæmning af xanthinoxidase forårsaget af febuxostat kan medføre øgede plasmakoncentrationer af mercaptopurin/azathioprin, som kan føre til alvorlig toksicitet. Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

Patienterne bør monitoreres nøje, og dosen af mercaptopurin/azathioprin bør efterfølgende reguleres ud fra en vurdering af den terapeutiske effekt og indtrædelse af eventuelle toksiske virkninger.

#### Organtransplanterede patienter

Der er ingen erfaring med behandling af organtransplanterede patienter, og febuxostat bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

#### Theophyllin

Samtidig administration af febuxostat 80 mg og theophyllin 400 mg enkeltdosis hos raske forsøgsdeltagere viste ingen farmakokinetisk interaktion (se pkt. 4.5). Febuxostat 80 mg kan anvendes hos patienter, der samtidig er i behandling med theophyllin, uden risiko for øgede theophyllin-plasmaniveauer. Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

#### Lever sygdomme

I de kombinerede kliniske fase 3-studier blev der observeret lettere unormale resultater af leverfunktionsundersøgelser hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Det anbefales at foretage leverfunktionsundersøgelser, inden behandlingen med febuxostat påbegyndes, og derefter med regelmæssige intervaller baseret på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

#### Thyroideasygdomme

I langvarige, åbne, forlængelsesstudier blev der observeret forhøjede TSH-værdier (> 5,5 µIE/ml) hos patienter i langtidsbehandling med febuxostat (5,5 %). Der skal udvises forsigtighed, når febuxostat anvendes hos patienter med ændring i thyroideafunktionen (se pkt. 5.1).

#### Hjælpstoffer

Febuxostat Krka indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Mercaptopurin/azathioprin

På grund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre myelotoksicitet.

Dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3).

At den foreslåede dosisjustering, som var baseret på en modellering og simuleringsanalyse med prækliniske data for rotter, var tilstrækkelig, blev bekræftet af resultaterne af et klinisk lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med sunde frivillige, der fik 100 mg azathioprin alene og en reduceret dosis anthioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Der er ikke udført interaktionsstudier af samtidig brug af febuxostat og anden cytostatisk kemoterapi. Der er ingen tilgængelige data vedrørende sikkerheden af febuxostat under anden cytostatisk terapi.

### Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

Febuxostat er påvist at være en svag CYP2C8-hæmmer *in vitro*. I et studie med raske forsøgsdeltagere havde samtidig administration af 120 mg febuxostat én gang dagligt og en enkelt oral dosis på 4 mg rosiglitazon ingen indvirkning på farmakokinetikken af rosiglitazon eller dets metabolit N-desmethyl-rosiglitazon, hvilket tyder på, at febuxostat ikke hæmmer CYP2C8-enzymet *in vivo*. Det forventes derfor ikke, at samtidig administration af febuxostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater kræver dosisjustering af disse stoffer.

### Theophyllin

Der er udført et interaktionsstudie med febuxostat hos raske forsøgsdeltagere for at vurdere, hvorvidt hæmning af XO kan medføre en stigning i niveauet af cirkulerende theophyllin, som det er rapporteret for andre XO-hæmmere. Resultaterne af studiet viste, at samtidig administration af febuxostat 80 mg én gang dagligt og theophyllin 400 mg enkelt dosis ikke havde nogen indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden af theophyllin. Der tilrådes derfor ingen særlig forsigtighed, når febuxostat 80 mg og theophyllin gives samtidig. Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

### Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering

Febuxostats metabolisme er afhængig af UDP-glukuronosyltransferaser (UGT-enzymet). Lægemidler, der hæmmer glukuronidering, såsom NSAID og probenecid, kunne i teorien påvirke eliminationen af febuxostat. Hos raske forsøgspersoner blev samtidig brug af febuxostat og naproxen 250 mg to gange dagligt associeret med en stigning i febuxostat-eksponeringen ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % og  $t_{1/2}$  26 %). I kliniske studier blev brugen af naproxen eller andre NSAID/COX-2-hæmmere ikke relateret til nogen klinisk signifikant stigning i bivirkninger.

Febuxostat kan administreres samtidig med naproxen, og det er ikke nødvendigt at justere dosis af febuxostat eller naproxen.

### Induktorer af glukuronidering

Potente induktorer af UGT-enzymet kan muligvis forårsage øget metabolisme og nedsat effekt af febuxostat. Monitorering af serumurinsyre anbefales derfor 1-2 uger efter behandlingsstart med en potent induktor af glukuronidering. Omvendt kan seponering af en induktor forårsage øgede plasmaniveauer af febuxostat.

### Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin

Febuxostat kan administreres samtidig med colchicin eller indometacin, uden at det er nødvendigt at justere dosis af hverken febuxostat eller det samtidigt administrerede aktive stof.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af febuxostat ved administration sammen med hydrochlorthiazid.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af warfarin ved administration sammen med febuxostat. Administration af febuxostat (80 mg eller 120 mg en gang dagligt) sammen med warfarin påvirkede ikke warfarins farmakokinetik hos raske forsøgspersoner. INR- og faktor VII-aktivitet blev heller ikke påvirket ved samtidig administration af febuxostat.

#### Desipramin/CYP2D6-substrater.

Febuxostat er påvist at være en svag CYP2D6-hæmmer *in vitro*. I et studie med raske forsøgspersoner resulterede 120 mg febuxostat en gang dagligt i en gennemsnitlig stigning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, hvilket indikerer, at febuxostat har en potentiel, svag hæmmende virkning på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Derfor forventes samtidig administration af febuxostat og andre CYP2D6-substrater ikke at kræve dosisjustering af disse stoffer.

#### Antacida

Samtidig indtagelse af antacida, der indeholder magnesiumhydroxid og aluminiumhydroxid, har vist sig at forsinke absorptionen af febuxostat (cirka én time) og at medføre en 32 % nedsættelse i  $C_{max}$ , men der blev ikke observeret nogen signifikant ændring i AUC. Febuxostat kan derfor tages uden hensyn til brug af antacida.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Data fra anvendelse af febuxostat hos et meget begrænset antal gravide kvinder har ikke vist skadelige virkninger af febuxostat på graviditet eller på fostrets/det nyfødte barns sundhed. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, på embryoets/fostrets udvikling eller på fødslen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesket er ukendt. Febuxostat bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke, om febuxostat udskilles i human mælk. Dyreforsøg har påvist udskillelse af det aktive stof i mælken og en hæmmet udvikling hos diende afkom. En risiko for et barn, der ammes, kan ikke udelukkes. Febuxostat bør ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

I reproduktionsstudier hos dyr med doser på op til 48 mg/kg/dag sås ingen dosisafhængig påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om Febuxostat Krka påvirker human fertilitet.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er rapporteret døsigthed, svimmelhed, paræstesi og sløret syn i forbindelse med anvendelse af febuxostat. Patienterne bør udvise forsigtighed, inden de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er rimeligt sikre på, at Febuxostat Krka ikke nedsætter deres evne hertil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra mindst 10 mg til 300 mg), sikkerhedsstudier efter godkendelse (FAST-studiet: 3.001 raske frivillige behandlet med doser fra 80 mg til 120 mg) og efter markedsføring er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarré, kvalme, hovedpine, svimmelhed, dyspnø, udslæt, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, ødem og træthed. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer, samt sjældne tilfælde af dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) bivirkninger, som optrådte hos patienter, der blev behandlet med febuxostat, er opstillet nedenfor.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

*Tabel 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3- forlængelsesstudier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og efter markedsføringen*

Blod og lymfesystem	<u>Sjældne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anæmi <sup>#</sup>
Immunsystemet	<u>Sjældne</u> Anafylaktisk reaktion*, lægemiddeloverfølsomhed*
Det endokrine system	<u>Ikke almindelige</u> Stigning i thyroideastimulerende hormon, hyperthyreoidisme <sup>#</sup>
Øjne	<u>Ikke almindelige</u> Sløret syn <u>Sjældne</u> Nethindearterieokklusion <sup>#</sup>
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelige***</u> Udbrud af arthritis urica <u>Ikke almindelige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigning <u>Sjældne</u> Vægttab, øget appetit, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<u>Ikke almindelige</u> Nedsat libido, insomni <u>Sjældne</u> Nervøsitet, nedtrykthed <sup>#</sup> , søvnforstyrrelse <sup>#</sup>
Nervesystemet	<u>Almindelige</u> Hovedpine, svimmelhed <u>Ikke almindelige</u> Paræstesi, hemiparese, døsigthed, letargi <sup>#</sup> , smagsforandringer, hypæstesi, hyposmi <u>Sjældne</u> Ageusi <sup>#</sup> , brændende fornemmelse <sup>#</sup>
Øre og labyrint	<u>Ikke almindelige</u> Tinnitus <u>Sjældne</u> Vertigo <sup>#</sup>
Hjerte	<u>Ikke almindelige</u> Atrieflimren, palpitationer, unormalt EKG,

	arythmi <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)*
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige</u> Hypertension, rødmen, hedeture <u>Sjældne</u> Kredsløbskollaps <sup>#</sup>
Luftveje	<u>Almindelige</u> Dyspnø <u>Ikke almindelige</u> Bronchitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion <sup>#</sup> , hoste, rhinorrhoea <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Lungebetændelse <sup>#</sup>
Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige</u> Diarré**, kvalme <u>Ikke almindelige</u> Abdominal smerter, øvre abdominalsmerter <sup>#</sup> , abdominal distension, gastroøsofageal refluxsygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener, mundsår, hævelse af læber <sup>#</sup> , pankreatitis <u>Sjældne</u> Gastrointestinal perforation <sup>#</sup> , stomatitis <sup>#</sup>
Lever og galdeveje	<u>Almindelige</u> Leverfunktionsforstyrrelser** <u>Ikke almindelige</u> Cholelithiasis <u>Sjældne</u> Hepatitis, gulsot*, leverskader*, cholecystitis <sup>#</sup>
Hud og subkutane væv	<u>Almindelige</u> Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor), pruritus <u>Ikke almindelige</u> Dermatitis, urticaria, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, hyperhidrose, alopeci, eksem <sup>#</sup> , erytem, nattesved <sup>#</sup> , psoriasis <sup>#</sup> , kløende udslæt <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer*, generaliseret udslæt (alvorligt)*, eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Almindelige</u> Atralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter <sup>#</sup> <u>Ikke almindelige</u> Arthritis, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelspasmer, muskelstivhed, bursitis, hævede led <sup>#</sup> , rygsmerter <sup>#</sup> , muskuloskeletal stivhed <sup>#</sup> , stive led



	<u>Sjældne</u> Rabdomyolyse*, rotator cuff-syndrom # , polymyalgia rheumatica#
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige</u> Nyresvigt, nefrolitiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri, imperiøs vandladning, urinvejsinfektion# <u>Sjældne</u> Tubulointerstitiel nefritis*
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke almindelige</u> Erekttil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelige</u> Ødem, træthed <u>Ikke almindelige</u> Smerter i brystet, trykken for brystet, smerte # , utilpashed# <u>Sjældne</u> Tørst, varmekøbsfølelse#
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige</u> Forhøjet amylase i blodet, nedsat trombocytal, nedsat leukocytal, nedsat lymfocytal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodcarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesteroltal, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet, forhøjet INR# <u>Sjældne</u> Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk phosphatase, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<u>Ikke almindelige</u> Kontusion#

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

\*\* Under behandlingen i de kombinerede fase 3-studier sås diarré og anormale leverfunktionstest hyppigere hos patienter, der samtidig blev behandlet med colchicin.

\*\*\* Se pkt. 5.1 vedrørende incidensen af arthritis urica-udbrud i de enkelte randomiserede, kontrollerede fase 3-studier.

# Bivirkninger fra sikkerhedsstudier efter godkendelse

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføringen er der forekommet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner på febuxostat inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaksi/shock. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kendetegnes ved progredierende hududslæt forbundet med blærer eller slimhindelæsioner og øjenirritation. Overfølsomhedsreaktioner på febuxostat kan være forbundet med følgende symptomer: Hudreaktioner kendetegnet ved infiltreret makulopapuløs eruption, generaliseret eller eksfoliativt udslæt, men også ved hudlæsioner, ansigtsødem, feber, hæmatologiske anomalier såsom trombocytopeni og eosinofili og påvirkning af et enkelt eller flere organer (lever og nyrer inklusive tubulointerstitiel nefritis) (se pkt. 4.4).

Udbrud af arthritis urica sås hyppigt umiddelbart efter behandlingsstart og i de første måneder. Derefter aftog hyppigheden af arthritis urica-udbrud med tiden. Det anbefales at give profylaktisk behandling mod udbrud af arthritis urica (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via: [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

#### 4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten have symptomatisk og understøttende behandling.

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod arthritis urica, midler der hæmmer urinsyreproduktionen, ATC-kode: M04AA03.

#### Virkningsmekanisme

Urinsyre er slutproduktet af purinmetabolismen hos mennesker, og den genereres i følgende trin: hypoxanthin → xanthin → urinsyre. Begge trin i ovenstående transformationer katalyseres af xanthinoxidase (XO). Febuxostat er et 2-arylthiazolderivat, der opnår terapeutiske effekt i form af nedsættelse af serumurinsyren ved selektivt at hæmme XO. Febuxostat er en potent, ikke-purin selektiv XO-hæmmer (non-purine selective inhibitor of XO (NP-SIXO)) med en  $K_i$ -værdi for *in vitro*-inhibering, der er mindre end én nanomolær. Febuxostat har vist sig at inhibere både de oxiderede og reducerede former af XO kraftigt. Ved terapeutiske koncentrationer hæmmer febuxostat ikke andre enzymer, der medvirker i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanin-deaminase, hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase, orotat-phosphoribosyltransferase, orotidinmonophosphat-decarboxylase eller purinnukleosid-phosphorylase.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af febuxostat blev påvist i tre pivotale fase 3-studier (de to pivotale studier APEX og FACT og det supplerende CONFIRMS-studie beskrevet nedenfor), der blev gennemført med 4.101 patienter med hyperurikæmi og arthritis urica. I alle pivotale fase 3-studier påviste febuxostat superior evne til at sænke og vedligeholde serumurinsyreniveauer sammenlignet med allopurinol. Det primære effektmål i APEX- og FACT-studierne var den andel af patienterne, hvis sidste tre månedlige serumurinsyreniveauer var < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). I det supplerende fase 3-studie CONFIRMS, hvis resultater blev offentliggjort efter den første udstedelse af markedsføringstilladelse for febuxostat, var det primære effektmål andelen af patienter med serumurat < 357  $\mu$ mol/l (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg. Der blev ikke rekrutteret organtransplanterede patienter til disse studier (se pkt. 4.2).

*APEX-studiet:* APEX-studiet (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie over 28 uger. Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=267), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=269), febuxostat 240 mg en gang dagligt (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [n=258] hos patienter med serumkreatinin  $\leq$  90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) ved *baseline* eller 100 mg en gang dagligt [n=10] hos patienter med serumkreatinin > 90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) og  $\leq$  119  $\mu$ mol/l (2,0 mg/dl) ved *baseline*). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

APEX-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg en gang dagligt og febuxostat 120 mg en gang dagligt *versus* behandlingsarmen med den konventionelle brug af allopurinoldoser på 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) til at reducere serumurinsyren til under 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (se tabel 2 og figur 1).

*FACT-studiet:* FACT-studiet (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindt, multicenterstudie over 52 uger. Der blev randomiseret 760 patienter: febuxostat 80 mg

en gang dagligt (n=256), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=251) eller allopurinol 300 mg en gang dagligt (n=253).

FACT-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg og febuxostat 120 mg en gang dagligt *versus* behandlingsarmen med den konventionelle brug af allopurinoldoser på 300 mg til at reducere og vedligeholde serumurinsyren under 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l).

Tabel 2 giver en oversigt over resultaterne for de primære effektmål:

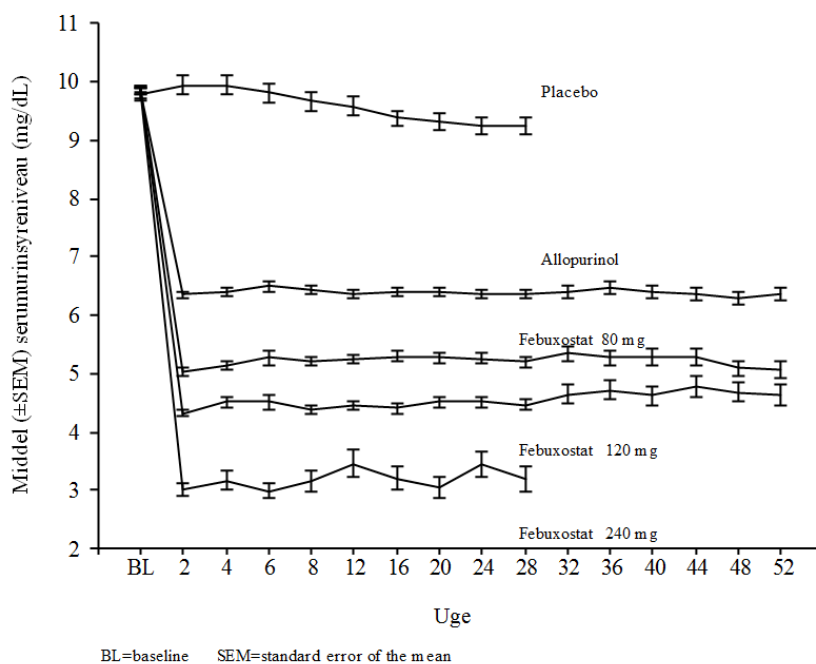
**Tabel 2**  
**Andel patienter med serumurinsyreniveauer < 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l)**  
**Sidste tre månedlige besøg**

Studie	Febuxostat 80 mg en gang dagligt	Febuxostat 120 mg en gang dagligt	Allopurinol 300/100 mg en gang dagligt <sup>1</sup>
APEX (28 uger)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 uger)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerede resultater	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)

<sup>1</sup>resultaterne fra patienter der fik enten 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin > 90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) og  $\leq$  119  $\mu$ mol/l (2,0 mg/dl)) eller 300 mg en gang dagligt (n=509) var poollet til analyserne.  
\* p < 0,001 *versus* allopurinol, # p < 0,001 *versus* 80 mg

Febuxostats evne til at sænke serumurinsyreniveauerne var hurtig og vedvarende. Reduktionen i serumurinsyreniveauerne til < 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) blev observeret ved uge 2-besøget og blev vedligeholdt gennem hele behandlingen. De gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre over tid for hver behandlingsgruppe fra de to pivotale fase 3-studier er vist i figur 1.

**Figur 1 Gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre fra de kombinerede pivotale fase 3-studier**



Bemærk: 509 patienter fik allopurinol 300 mg en gang dagligt; 10 patienter med serumkreatinin > 90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) og  $\leq$  119  $\mu$ mol/l (2,0 mg/dl) fik doseret 100 mg en gang dagligt.

(10 patienter ud af 268 i APEX-studiet).

Der blev anvendt 240 mg febuxostat til at evaluere sikkerheden af febuxostat ved to gange den højeste anbefalede dosis.

CONFIRMS-studiet: CONFIRMS-studiet var et randomiseret, kontrolleret, 26-ugers, fase 3-studie til evaluering af sikkerhed og virkning af febuxostat 40 mg og 80 mg ved sammenligning med allopurinol 300 mg eller 200 mg hos patienter med arthritis urica og hyperurikæmi. Der blev randomiseret 2.269 (totosindetohundredeogniogtres) patienter til: febuxostat 40 mg en gang dagligt (n=757), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=756) eller allopurinol 300/200 mg en gang dagligt (n=756). Mindst 65 % af patienterne havde let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylakse mod arthritis urica-udbrud var obligatorisk i løbet af den 26 ugers forsøgsperiode.

Andelen af patienter med serumurat  $< 6$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) ved det sidste besøg var henholdsvis 45 % for febuxostat 40 mg, 67 % for febuxostat 80 mg og 42 % for allopurinol 300/200 mg.

#### *Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion*

APEX-studiet evaluerede effekten hos 40 patienter med nedsat nyrefunktion (dvs. serumkreatinin  $> 90 \mu\text{mol/l}$  ( $1,5 \text{ mg/dl}$ ) og  $\leq 119 \mu\text{mol/l}$  ( $2,0 \text{ mg/dl}$ ) ved *baseline*). For forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion, som var randomiseret til allopurinol, blev der lagt loft over dosen ved 100 mg en gang dagligt. Med febuxostat blev det primære effektmål opnået hos 44 % (80 mg en gang dagligt), 45 % (120 mg en gang dagligt), og hos 60 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med hos 0 % af patienterne i de grupper, der fik henholdsvis 100 mg allopurinol en gang dagligt og placebo.

Der var ingen klinisk signifikante forskelle i det procentmæssige fald i koncentrationen af serumurinsyre hos raske forsøgspersoner uanset deres nyrefunktion (58 % i gruppen med normal nyrefunktion og 55 % i gruppen med svært nedsat nyrefunktion).

En analyse af patienterne med arthritis urica og nedsat nyrefunktion i CONFIRMS-studiet blev defineret prospektivt, og den viste, at febuxostat var signifikant mere effektivt til sænkning af serumurat til  $< 357 \mu\text{mol/l}$  ( $6 \text{ mg/dl}$ ) hos patienter med arthritis urica og let til moderat nedsat nyrefunktion (65 % af patienterne i studiet) sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg.

#### *Primært endepunkt i undergruppen af patienter med serumurinsyre $\geq 595 \mu\text{g/l}$ ( $10 \text{ mg/dl}$ )*

Cirka 40 % af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved *baseline* på  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ . I denne undergruppe blev febuxostats primære effektmål (serumurinsyre  $< 6,0 \text{ mg/dl}$  ved de sidste 3 besøg) opnået hos 41 % (80 mg en gang dagligt), 48 % (120 mg en gang dagligt) og hos 66 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med 9 % af patienterne i grupperne, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt, og 0 % af patienterne i placebogrupeerne.

I CONFIRMS-studiet var andelen af patienter med serumuratsniveau ved *baseline* på  $\geq 595 \mu\text{g/l}$  ( $10 \text{ mg/dl}$ ), der opnåede det primære effektmål (serumuratsniveau  $< 6,0 \text{ mg/dl}$  ved det sidste besøg), 27 % (66/249) ved behandling med febuxostat 40 mg en gang dagligt, 49 % (125/254) med febuxostat 80 mg en gang dagligt og 31 % (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang dagligt.

#### *Kliniske resultater: andelen af patienter der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica*

APEX-studiet: I løbet af de 8 ugers profylaktisk behandling måtte en større andel af deltagerne i behandlingsgruppen, der fik febuxostat 120 mg (36 %), behandles for udbrud af arthritis urica sammenlignet med grupperne, der fik febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) eller placebo (20 %). Udbruddene tog til efter den profylaktiske periode, hvorefter de aftog gradvist med tiden. Mellem 46 % og 55 % af deltagerne blev behandlet for udbrud af arthritis urica mellem uge 8 og uge 28. I de sidste 4 uger af studiet (uge 24-28) blev arthritis urica-udbrud observeret hos henholdsvis 15 % (febuxostat 80, 120 mg), 14 % (allopurinol 300 mg) og 20 % (placebo) af deltagerne.

FACT-studiet: I løbet af de 8 uger med profylaktisk behandling måtte en større andel af deltagerne i behandlingsgruppen, der fik febuxostat 120 mg (36 %), behandles for et udbrud af arthritis urica, sammenlignet med grupperne, der fik febuxostat 80 mg (22 %) eller allopurinol 300 mg (21 %). Udbruddene tog til efter den 8 ugers profylaktiske periode, hvorefter de aftog gradvist med tiden

(henholdsvis 64 % og 70 % af deltagerne blev behandlet for udbrud af arthritis urica i perioden uge 8-52). I de sidste 4 uger af studiet (uge 49-52) blev arthritis urica-udbrud observeret hos henholdsvis 6-8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) og 11 % (allopurinol 300 mg) af deltagerne.

Andelen af forsøgspersoner, der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica (APEX-studiet og FACT-studiet), var numerisk lavere i de grupper, der opnåede et gennemsnitligt serumuratniveau efter *baseline* på < 357 µmol/l (6,0 mg/dl), < 298 µmol/l (5,0 mg/dl) eller < 238 µmol/l (4,0 mg/dl) sammenlignet med den gruppe, der opnåede et gennemsnitligt serumuratniveau efter *baseline* på ≥ 6,0 mg/dl i løbet af de sidste 32 uger af behandlingsperioden (intervaller fra uge 20-24 til uge 49-52).

I CONFIRMS-studiet var procentdelen af patienter, som behøvede behandling for udbrud af arthritis urica (fra dag 1 til måned 6), henholdsvis 31 % og 25 % i grupperne, der fik febuxostat 80 mg og allopurinol. Der sås ingen forskel i andelen af patienter, der behøvede behandling for udbrud af arthritis urica, mellem grupperne, der fik hhv. febuxostat 80 mg og 40 mg.

#### *Langvarige åbne forlængelsesstudier*

EXCEL-studiet (C02-021): Excel-studiet var et treårigt åbent, randomiseret, allopurinol-kontrolleret, forlænget fase 3-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført de pivotale fase 3-studier (APEX eller FACT). Der blev randomiseret i alt 1.086 patienter: febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=649), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=292) og allopurinol 300/100 mg en gang dagligt (n=145). Hos ca. 69 % af patienterne var det ikke nødvendigt at ændre behandlingen for at opnå en endelig og stabil behandling. Patienter, som fik målt 3 konsekutive serumurinsyre-niveauer > 6,0 mg/dl, udgik af studiet.

Serumuratniveauerne blev opretholdt over tid (dvs. 91 % og 93 % af de patienter, der fik initial behandling med henholdsvis febuxostat 80 mg og 120 mg, havde serumurat < 6 mg/dl ved måned 36).

Tre års data viste et fald i forekomsten af udbrud af arthritis urica, hvor mindre end 4 % af patienterne krævede behandling for et udbrud (dvs. mere end 96 % af patienterne behøvede ikke behandling for et udbrud) ved måned 16-24 og ved måned 30-36.

Hos 46 % og 38 % af patienterne i endelig stabil behandling med henholdsvis febuxostat 80 og 120 mg en gang dagligt, forsvandt den primære palpable tophus fuldstændigt fra *baseline* og til det sidste besøg.

FOCUS studiet (TMX-01-005) var et 5-årigt, åbent, forlænget, fase 2-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført studie TMX-00-004 med 4 ugers febuxostat-behandling i et dobbeltblindt design.

116 patienter indgik i studiet og fik initialt febuxostat 80 mg en gang dagligt. 62 % af patienterne behøvede ikke dosisjustering for at opretholde et serumurinsyre-niveau < 6 mg/dl, mens 38 % af patienterne havde behov for dosisjustering for at opnå en endelig stabil dosis.

Andelen af patienter med serumuratniveauer på < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) ved det sidste besøg var over 80 % (81-100%) for begge febuxostatdoser.

I kliniske fase 3-studier blev der observeret lettere abnormiteter i resultaterne af leverfunktionsundersøgelser hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Disse hyppigheder lignede de hyppigheder, der blev rapporteret i forbindelse med allopurinol (4,2 %) (se pkt. 4.4). I langvarige, åbne, forlængelsesstudier blev der observeret forhøjede TSH-værdier (> 5,5 µIE/ml) hos patienter i langtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) og hos patienter i behandling med allopurinol (5,8 %) (se pkt. 4.4).

#### *Længerevarende studier efter markedsføringen*

CARES-studiet var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritetsforsøg, der sammenlignede de kardiovaskulære resultater for febuxostat med resultaterne for allopurinol hos patienter med arthritis urica og med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen,

herunder myokardieinfarkt, indlæggelse for ustabil angina, koronar eller cerebral revaskularisering, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attack, der krævede indlæggelse, perifer vaskulær sygdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sygdom. For at opnå en serumurinsyre mindre end 6 mg/dl blev febuxostat titreret fra en dosis på 40 mg op til 80 mg (uanset nyrefunktionen), og allopurinol blev titreret i trin af 100 mg fra 300 mg til 600 mg for patienter med normal nyrefunktion og svagt nedsat nyrefunktion og fra 200 til 400 mg for patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Det primære endepunkt for CARES var tidspunktet for, hvornår MACE først indtrådte, en samling af flere ikke-letale tilfælde af myokardieinfarkt, kardiovaskulært dødsfald og ustabil angina med akut koronar revaskularisering.

Endepunkterne (de primære og sekundære) blev analyseret i henhold til en intention-to-treat (ITT) analyse, der omfattede alle forsøgspersoner, der var randomiserede, og som modtog mindst en dosis af lægemidlet i det dobbeltblindede studie.

I alt 56,6 % af patienterne ophørte med forsøgsbehandlingen før tid, og 45 % af patienterne gennemførte ikke alle møder under forsøget.

I alt 6.190 patienter blev fulgt i 32 måneder (middeltiden), og middelvarigheden af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostat-gruppen (n=3098) og 719 dage i allopurinol-gruppen (n=3092).

Det primære endepunkt for MACE forekom ved tilsvarende omfang for de grupper, der blev behandlet med hhv. febuxostat og allopurinol (10,8 % vs 10,4 % af patienterne; hazard ratio (HR) 1,03; tosidet gentaget konfidensinterval (CI) 0,89-1,21).

I analysen af de enkelte bestanddele af MACE var omfanget af dødsfald som følge af myokardieinfarkt højere for febuxostat end for allopurinol (4,3 % vs 3,2 % af patienterne; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Omfanget af øvrige hændelser, der relaterede sig til MACE, svarede til hinanden for begge grupper (febuxostat og allopurinol), dvs. ikke-letal myokardieinfarkt (3,6 % vs 3,8 % af patienterne; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-letal slagtilfælde (2,3 % vs. 2,3 % af patienterne; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akut revaskularisering pga. ustabil angina (1,6 % vs. 1,8 % af patienterne; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Omfanget af dødsfald af alle årsager var også højere for febuxostat end for allopurinol (7,8 % vs. 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes det højere antal dødsfald pga. kardiovaskulære lidelser i den gruppe (se pkt. 4.4).

Omfanget af bekræftede hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, indlæggelser pga. arytmier uden sammenhæng med iskæmi, venøse tromboemboliske hændelser samt indlæggelse for transiente iskæmiske attacks var sammenlignelige for febuxostat og allopurinol.

FAST-studiet var et prospektivt, randomiseret, åbent, blindet endepunkt studie, der sammenligner den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved febuxostat med allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikæmi (i tilfælde, hvor der allerede var urataflejringer) og kardiovaskulære risikofaktorer (dvs. patienter i alderen 60 år og derover med mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor). De patienter, der opfyldte kriterierne, fik inden randomisering behandling med allopurinol, og dosisjusteringer blev foretaget efter behov baseret på en klinisk vurdering, EULAR-anbefalingerne og den godkendte dosering. I slutningen af allopurinols indkøringsfase blev patienter, som havde et serumuratniveau på < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller fik den højest tolererede dosis eller højest godkendte dosis allopurinol, randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten febuxostat eller allopurinol. Det primære endepunkt i FAST-studiet var tidspunktet for første forekomst af en hændelse i det sammensatte endepunkt fra Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTIC), som inkluderede: i) hospitalsindlæggelse pga. non-letal myokardieinfarkt/biomarkørpositiv akut koronart syndrom (AKS), ii) ikke-letal apopleksi, iii) dødsfald som følge af en kardiovaskulær hændelse. Den primære analyse blev baseret på en 'on-treatment'-tilgang (OT-tilgang).

Der blev i alt randomiseret 6.128 patienter, hvor 3.063 fik febuxostat og 3.065 fik allopurinol. I den første OT-analyse var febuxostat non-inferiør sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af det primære endepunkt, som skete hos 172 patienter (1,72/100 patientår), som fik febuxostat, sammenlignet med 241 patienter (2,05/100 patientår), som fik allopurinol, med en justeret hazard ratio (HR) på 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . OT-analysen for det primære endepunkt i undergruppen af patienter med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS i anamnesen viste ingen væsentlig forskel mellem behandlingsgrupperne: Der var 65 (9,5 %) patienter med hændelser i febuxostat-gruppen og 83 (11,8 %) med hændelser i allopurinol-gruppen; justeret hazard ratio (HR) 1,02 (95 % CI: 0,74; 1,42);  $p=0,202$ ).

Behandling med febuxostat blev ikke forbundet med en stigning i kardiovaskulære dødsfald eller dødsfald af alle årsager, hverken generelt eller i undergruppen af patienter med en baseline-anamnese med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS. Generelt var der færre dødsfald i febuxostat-gruppen (62 kardiovaskulære dødsfald og 108 dødsfald af alle årsager) sammenlignet med allopurinol-gruppen (82 kardiovaskulære dødsfald og 174 dødsfald af alle årsager).

Der var en større reduktion i serumurinsyreniveauer ved behandlingen med febuxostat sammenlignet med behandlingen med allopurinol.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske forsøgspersoner øgedes febuxostats maksimumplasmakoncentrationerne ( $C_{\max}$ ) og arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) for febuxostat dosisproportionalt efter enkelte og gentagne doser på 10 mg til 120 mg. For doser mellem 120 mg og 300 mg blev der observeret en større end dosisproportional stigning i febuxostats AUC. Der sker ingen væsentlig akkumulation, når der administreres doser på 10 mg til 240 mg hver 24. time. Febuxostat har en tilsyneladende gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) på cirka 5 til 8 timer.

Der blev gennemført populationsfarmakokinetiske/-farmakodynamiske analyser hos 211 patienter med hyperurikæmi og arthritis urica, som blev behandlet med febuxostat 40-240 mg en gang dagligt. Generelt er de estimerede farmakokinetiske parametre for febuxostat i disse analyser i overensstemmelse med parametrene fra raske forsøgspersoner. Dette indikerer, at raske forsøgspersoner er repræsentative for den farmakokinetiske/farmakodynamiske vurdering hos patientpopulationen med arthritis urica.

### Absorption

Febuxostat absorberes hurtigt ( $t_{\max}$  på 1,0-1,5 t) og godt (mindst 84 %). Efter enkelte eller gentagne orale doser på 80 og 120 mg én gang dagligt er  $C_{\max}$  henholdsvis cirka 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$  og 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Den absolutte biotilgængelighed af febuxostat som tabletformulering er ikke undersøgt.

Efter gentagne orale doser på 80 mg én gang dagligt eller en enkelt dosis på 120 mg sammen med et meget fedtholdigt måltid var der et fald på henholdsvis 49 % og 38 % i  $C_{\max}$  og et fald på henholdsvis 18 % og 16 % i AUC. Imidlertid blev der ikke observeret klinisk signifikante ændringer i det procentuelle fald i serumurinsyre, hvor dette blev undersøgt (80 mg gentagne doser). Febuxostat kan derfor tages uden hensyntagen til fødeindtagelse.

### Fordeling

Febuxostats tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}/F$ ) ligger i området fra 29 til 75 l efter orale doser på 10-300 mg. Febuxostats plasmaproteinbinding er cirka 99,2 % (primært til albumin) og er konstant over det koncentrationsområde, der opnås med doser på 80 mg og 120 mg. De aktive metabolitters plasmaproteinbinding ligger i området fra cirka 82 % til 91 %.

### Biotransformation

Febuxostat metaboliseres i stort omfang ved konjugering via uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (UDPGT)-enzymet og oxidation via cytokrom P450 (CYP) -systemet. Der er identificeret fire farmakologisk aktive hydroxylmetabolitter, hvoraf tre optræder i human plasma. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste, at disse oxidative metabolitter primært blev dannet af CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9, og febuxostatglukuronid blev hovedsagelig dannet af UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

### Elimination

Febuxostat elimineres både via lever og nyrer. Efter en oral dosis på 80 mg  $^{14}\text{C}$ -mærket febuxostat blev cirka 49 % af dosis genfundet i urinen som uændret febuxostat (3 %), det aktive stofs acylglukuronid (30 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (13 %) og andre ukendte

metabolitter (3 %). Foruden renal udskillelse blev cirka 45 % af dosis genfundet i fæces som uændret febuxostat (12 %), det aktive stofs acyl-glukuronid (1 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (25 %) samt andre ukendte metabolitter (7 %).

#### Nedsat nyrefunktion

Efter gentagne doser på 80 mg febuxostat hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ændredes febuxostats  $C_{max}$  ikke sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Febuxostats gennemsnitlige totale AUC steg cirka 1,8 gange fra  $7,5 \mu\text{g} \times \text{time/ml}$  hos gruppen med normal nyrefunktion til  $13,2 \mu\text{g} \times \text{time/ml}$  hos gruppen med svært nedsat nyrefunktion. De aktive metabolitters  $C_{max}$  og AUC steg op til henholdsvis 2 og 4 gange. Dosisjustering er imidlertid ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Efter gentagne doser på 80 mg febuxostat hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion ændredes  $C_{max}$  og AUC for febuxostat og dets metabolitter ikke signifikant sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der er ikke udført studier hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

#### Alder

Der blev ikke observeret væsentlige ændringer i febuxostats eller dets metabolitters AUC efter gentagne orale doser af febuxostat hos ældre sammenlignet med hos yngre, raske forsøgspersoner.

#### Køn

Efter gentagne orale doser af febuxostat var  $C_{max}$  og AUC henholdsvis 24 % og 12 % højere hos kvinder end hos mænd. Dog var  $C_{max}$  og AUC det samme for begge køn, når der blev korrigeret for vægt. Der er ikke behov for dosisjustering baseret på køn.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Virkningerne i prækliniske studier blev generelt observeret ved eksponeringer, der oversteg den maksimale humane eksponering.

Pharmakokinetisk modellering og simuleringsanalyser med rottedata har vist, at den kliniske dosis af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

Hos hanrotter blev der kun fundet en statistisk signifikant stigning i urinblæretumorer (transitocellulært papillom og karcinom) i forbindelse med xanthinsten i højdosisgruppen ved cirka 11 gange den humane eksponering. Der var ingen signifikant stigning i andre tumortyper hos hverken han- eller hunmus/rotter. Disse fund betragtes som en konsekvens af artsspecifik purin metabolisme og urinsammensætning, og de anses ikke for at være relevante for den kliniske anvendelse.

En række standardstudier vedrørende genotoksicitet viste ingen biologisk relevante genotoksiske virkninger af febuxostat.

Febuxostat ved orale doser på op til 48 mg/kg/dag havde ingen virkning på fertilitet og reproduktion hos han- og hunrotter.

Der er ikke påvist nedsat fertilitet, teratogene virkninger eller fosterskader på grund af febuxostat. Der var maternal toksicitet ved høje doser ledsaget af reduktion i antallet af overlevende afkom samt



hæmmet udvikling hos rotteunger ved cirka 4,3 gange den humane eksponering. Teratologiske studier udført med drægtige rotter ved cirka 4,3 gange og drægtige kaniner ved cirka 13 gange den humane eksponering viste ingen teratogene virkninger.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hydroxypropylcellulose  
CroscarmelloseNatrium  
Silica, kolloid  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Jernoxid, rød (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blistre (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

14 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/001

28 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/002  
56 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/003  
84 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28/03/2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Krka 120 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg febuxostat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

- lactose: 109 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Brungule, let bikonvekse, kapselformede filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider. Tabletten måler ca. 19 mm × 8 mm. Delekærven er kun til at dele tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Febuxostat Krka er indiceret til behandling af kronisk hyperurikæmi, hvor der allerede er urataflejringer (herunder en anamnese med eller tilstedeværelse af tophus og/eller arthritis urica).

Febuxostat Krka er indiceret til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter i behandling med kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlysesyndrom.

Febuxostat Krka er indiceret til voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

*Arthritis urica:* Den anbefalede orale dosis af Febuxostat Krka 80 mg er én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er > 357 µmol/l (6 mg/dl) efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Febuxostat Krka 120 mg én gang dagligt.

Febuxostat Krka virker tilstrækkeligt hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter to uger. Det terapeutiske mål er at nedsætte og fastholde serumurinsyre på under 6 mg/dl (357 µmol/l).

Det anbefales at give profylaktisk behandling mod udbrud af arthritis urica i mindst 6 måneder (se pkt. 4.4).

#### *Tumorlysesyndrom:*

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat Krka 120 mg er én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Febuxostat Krka bør påbegyndes to dage før start af cytotoxisk behandling og fortsættes i mindst 7 dage. Behandlingen kan dog forlænges til op til 9 dage afhængigt af varigheden af kemoterapi og lægens vurdering.

### *Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Sikkerhed og virkning er ikke fuldstændig klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se pkt. 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

### *Nedsat leverfunktion*

Febuxostats sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Arthritis urica: Den anbefalede dosis til patienter med let nedsat leverfunktion er 80 mg. Der er kun begrænset information tilgængelig vedrørende patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Tumorlysesyndrom: I det pivotale fase 3-studie (FLORENCE) blev kun patienter med alvorligt leversvigt ekskluderet fra deltagelse i forsøget. Det var ikke nødvendigt at justere dosis for de deltagende patienter ud fra deres leverfunktion.

### *Pædiatrisk population*

Febuxostat Krkas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Til oral anvendelse.

Febuxostat Krka skal tages gennem munden og kan tages med eller uden mad.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.8).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Hjerte-kar-sygdomme

#### *Behandling af kronisk hyperurikæmi*

Under udviklingen af produktet og i ét forsøg efter registrering (CARES) blev der hos patienter med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen (f.eks. myokardieinfarkt, hjerteanfald eller ustabil angina) observeret et højere antal letale kardiovaskulære hændelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Dog viste et efterfølgende forsøg efter registrering (FAST), at febuxostat ikke var inferior sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af både letale og ikke-letale kardiovaskulære hændelser.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og de skal løbende monitoreres.

Yderligere oplysninger om den kardiovaskulære sikkerhed ved febuxostat fremgår af pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

#### *Forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos patienter med risiko for tumorlysesyndrom*

Hjertefunktionen hos patienter, der får kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlysesyndrom og behandles med febuxostat, bør monitoreres i nødvendigt klinisk omfang.

### Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

Der foreligger rapporter efter markedsføringen om sjældne alvorlige allergiske reaktioner eller

overfølsomhedsreaktioner, der inkluderer livstruende tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutte anafylaktiske reaktioner/shock. I de fleste tilfælde indtraf disse reaktioner i løbet af den første måned af behandlingen med febuxostat. Nogle af disse patienter, men ikke alle, rapporterede nedsat nyrefunktion og/eller tidligere overfølsomhed over for allopurinol. Nogle af tilfældene med svære overfølsomhedsreaktioner inklusive lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndromet) var forbundet med feber, hæmatologisk, nyre- eller leverpåvirkning.

Patienterne bør informeres om symptomerne på allergiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner og monitoreres nøje for disse symptomer (se pkt. 4.8). Behandlingen med febuxostat bør omgående seponeres i tilfælde af alvorlige reaktioner pga. allergi/overfølsomhed inklusive Stevens-Johnsons syndrom, da prognosen er bedre ved hurtig seponering. Hvis en patient udvikler allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og akut anafylaksi/shock, må denne patient ikke på noget tidspunkt genoptage behandlingen med febuxostat.

#### Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

Behandlingen med febuxostat bør ikke påbegyndes, før et akut anfald af arthritis urica har fortaget sig fuldstændig. Der kan ske udbrud af arthritis urica i starten af behandlingen på grund af ændrede niveauer af serumurinsyre, hvilket resulterer i mobilisering af urat fra aflejringer i vævet (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales at give profylaktisk behandling mod anfald med et NSAID eller colchicin i mindst seks måneder i starten af behandlingen med febuxostat (se pkt. 4.2).

Behandlingen bør ikke afbrydes, hvis der sker udbrud af arthritis urica under behandlingen med febuxostat. Udbruddet bør behandles sideløbende tilpasset den enkelte patient. Fortsat behandling med febuxostat mindsker hyppigheden og intensiteten af arthritis urica-anfald.

#### Aflejring af xanthin

Hos patienter, hvor hastigheden af uratdannelsen er kraftigt forøget (f.eks. malign sygdom og dens behandling, Lesch-Nyhan-syndrom), kan den absolutte koncentration af xanthin i urinen i sjældne tilfælde stige så meget, at der sker aflejring i urinvejene. Dette blev ikke observeret i det pivotale kliniske studie af febuxostat ved tumorlysesyndrom. Da der ikke er erfaring med febuxostat, frarådes brug af febuxostat til patienter med Lesch-Nyhans syndrom.

#### Mercaptopurin/azathioprin

Febuxostat bør ikke anvendes til patienter, der samtidig er i behandling med mercaptopurin/azathioprin, da hæmning af xanthinoxidase forårsaget af febuxostat kan medføre øgede plasmakoncentrationer af mercaptopurin/azathioprin, som kan føre til alvorlig toksicitet.

Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

Patienterne bør monitoreres nøje, og dosen af mercaptopurin/azathioprin bør efterfølgende reguleres ud fra en vurdering af den terapeutiske effekt og indtrædelse af eventuelle toksiske virkninger.

#### Organtransplanterede patienter

Der er ingen erfaring med behandling af organtransplanterede patienter, og febuxostat bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

#### Theophyllin

Samtidig administration af febuxostat 80 mg og theophyllin 400 mg enkeltdosis hos raske forsøgsdeltagere viste ingen farmakokinetisk interaktion (se pkt. 4.5). Febuxostat 80 mg kan anvendes hos patienter, der samtidig er i behandling med theophyllin, uden risiko for øgede theophyllin-

plasmaniveauer. Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

#### Leversygdomme

I de kombinerede kliniske fase 3-studier blev der observeret lettere unormale resultater af leverfunktionsundersøgelser hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Det anbefales at foretage leverfunktionsundersøgelser, inden behandlingen med febuxostat påbegyndes, og derefter med regelmæssige intervaller baseret på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

#### Thyroideasygdomme

I langvarige, åbne, forlængelsesstudier blev der observeret forhøjede TSH-værdier ( $> 5,5 \mu\text{IE/ml}$ ) hos patienter i langtidsbehandling med febuxostat (5,5 %). Der skal udvises forsigtighed, når febuxostat anvendes hos patienter med ændring i thyroideafunktionen (se pkt. 5.1).

#### Hjælpstoffer

Febuxostat Krka indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Mercaptopurin/azathioprin

På grund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre myelotoksicitet.

Dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3).

At den foreslåede dosisjustering, som var baseret på en modellering og simuleringsanalyse med prækliniske data for rotter, var tilstrækkelig, blev bekræftet af resultaterne af et klinisk lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med sunde frivillige, der fik 100 mg azathioprin alene og en reduceret dosis azathioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

Der er ikke udført interaktionsstudier af samtidig brug af febuxostat og anden cytostatisk kemoterapi. I det pivotale studie af tumorlysesyndrom blev der administreret 120 mg dagligt til patienter i flere forskellige kemoterapiregimer, herunder monoklonale antistoffer. Interaktion mellem lægemiddel-lægemiddel og lægemiddelsygdom blev ikke undersøgt i dette studie. Det kan derfor ikke udelukkes, at der kan være interaktion ved samtidig administration af et cytostatisk lægemiddel.

#### Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

Febuxostat er påvist at være en svag CYP2C8-hæmmer *in vitro*. I et studie med raske forsøgsdeltagere havde samtidig administration af 120 mg febuxostat én gang dagligt og en enkelt oral dosis på 4 mg rosiglitazon ingen indvirkning på farmakokinetikken af rosiglitazon eller dets metabolit N-desmethyl-rosiglitazon, hvilket tyder på, at febuxostat ikke hæmmer CYP2C8-enzymet *in vivo*. Det forventes derfor ikke, at samtidig administration af febuxostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater kræver dosisjustering af disse stoffer.

#### Theophyllin

Der er udført et interaktionsstudie med febuxostat hos raske forsøgsdeltagere for at vurdere, hvorvidt hæmning af XO kan medføre en stigning i niveauet af cirkulerende theophyllin, som det er rapporteret for andre XO-hæmmere. Resultaterne af studiet viste, at samtidig administration af febuxostat 80 mg

én gang dagligt og theophyllin 400 mg enkeltdosis ikke havde nogen indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden af theophyllin. Der tilrådes derfor ingen særlig forsigtighed, når febuxostat 80 mg og theophyllin gives samtidig. Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

#### Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering

Febuxostats metabolisme er afhængig af UDP-glukuronosyltransferaser (UGT-enzymet). Lægemidler, der hæmmer glukuronidering, såsom NSAID og probenecid, kunne i teorien påvirke eliminationen af febuxostat. Hos raske forsøgspersoner blev samtidig brug af febuxostat og naproxen 250 mg to gange dagligt associeret med en stigning i febuxostat-eksponeringen ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % og  $t_{1/2}$  26 %). I kliniske studier blev brugen af naproxen eller andre NSAID/COX-2-hæmmere ikke relateret til nogen klinisk signifikant stigning i bivirkninger.

Febuxostat kan administreres samtidig med naproxen, og det er ikke nødvendigt at justere dosis af febuxostat eller naproxen.

#### Induktorer af glukuronidering

Potente induktorer af UGT-enzymet kan muligvis forårsage øget metabolisme og nedsat effekt af febuxostat. Monitorering af serumurinsyre anbefales derfor 1-2 uger efter behandlingsstart med en potent induktor af glukuronidering. Omvendt kan seponering af en induktor forårsage øgede plasmaniveauer af febuxostat.

#### Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin

Febuxostat kan administreres samtidig med colchicin eller indometacin, uden at det er nødvendigt at justere dosis af hverken febuxostat eller det samtidigt administrerede aktive stof.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af febuxostat ved administration sammen med hydrochlorthiazid.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af warfarin ved administration sammen med febuxostat. Administration af febuxostat (80 mg eller 120 mg en gang dagligt) sammen med warfarin påvirkede ikke warfarins farmakokinetik hos raske forsøgspersoner. INR- og faktor VII-aktivitet blev heller ikke påvirket ved samtidig administration af febuxostat.

#### Desipramin/CYP2D6-substrater.

Febuxostat er påvist at være en svag CYP2D6-hæmmer *in vitro*. I et studie med raske forsøgspersoner resulterede 120 mg febuxostat en gang dagligt i en gennemsnitlig stigning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, hvilket indikerer, at febuxostat har en potentiel, svag hæmmende virkning på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Derfor forventes samtidig administration af febuxostat og andre CYP2D6-substrater ikke at kræve dosisjustering af disse stoffer.

#### Antacida

Samtidig indtagelse af antacida, der indeholder magnesiumhydroxid og aluminiumhydroxid, har vist sig at forsinke absorptionen af febuxostat (cirka én time) og at medføre en 32 % nedsættelse i  $C_{max}$ , men der blev ikke observeret nogen signifikant ændring i AUC. Febuxostat kan derfor tages uden hensyn til brug af antacida.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Data fra anvendelse af febuxostat hos et meget begrænset antal gravide kvinder har ikke vist skadelige virkninger af febuxostat på graviditet eller på fostrets/det nyfødte barns sundhed. Dyrestudier indikerer

hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, på embryoets/fostrets udvikling eller på fødslen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesket er ukendt. Febuxostat bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke, om febuxostat udskilles i human mælk. Dyreforsøg har påvist udskillelse af det aktive stof i mælken og en hæmmet udvikling hos diende afkom. En risiko for et barn, der ammes, kan ikke udelukkes. Febuxostat bør ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

I reproduktionsstudier hos dyr med doser på op til 48 mg/kg/dag sås ingen dosisafhængig påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om Febuxostat Krka påvirker human fertilitet.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er rapporteret døsighed, svimmelhed, paræstesi og sløret syn i forbindelse med anvendelse af febuxostat. Patienterne bør udvise forsigtighed, inden de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er rimeligt sikre på, at Febuxostat Krka ikke nedsætter deres evne hertil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter med arthritis urica i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg), sikkerhedsstudier efter godkendelse (FAST-studiet: 3.001 forsøgspersoner behandlet med doser fra 80 mg til 120 mg) og efter markedsføring er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarré, kvalme, hovedpine, svimmelhed, dyspnø, udslæt, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, ødem og træthed. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer, samt sjældne tilfælde af dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) bivirkninger, som optrådte hos patienter, der blev behandlet med febuxostat, er opstillet nedenfor.

Frekvenserne er baseret på studier og erfaringer efter markedsføringen for patienter med arthritis uritas.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

*Tabel 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3-forlængelsesstudier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og efter markedsføringen for patienter med arthritis uritas*

Blod og lymfesystem	<u>Sjældne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anæmi <sup>#</sup>
Immunsystemet	<u>Sjældne</u> Anafylaktisk reaktion*, lægemiddeloverfølsomhed*
Det endokrine system	<u>Ikke almindelige</u> Stigning i thyroideastimulerende hormon, hyperthyreoidisme <sup>#</sup>



Øjne	<u>Ikke almindelige</u> Søret syn <u>Sjældne</u> Nethindearterieokklusion <sup>#</sup>
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelige</u> *** Udbrud af arthritis urica <u>Ikke almindelige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigning <u>Sjældne</u> Vægttab, øget appetit, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<u>Ikke almindelige</u> Nedsat libido, insomni <u>Sjældne</u> Nervøsitet, nedtrykthed <sup>#</sup> , søvnforstyrrelse <sup>#</sup>
Nervesystemet	<u>Almindelige</u> Hovedpine, svimmelhed <u>Ikke almindelige</u> Paræstesi, hemiparese, døsighed, letargi <sup>#</sup> , smagsforandringer, hypæstesi, hyposmi <u>Sjældne</u> Ageusi <sup>#</sup> , brændende fornemmelse <sup>#</sup>
Øre og labyrinth	<u>Ikke almindelige</u> Tinnitus <u>Sjældne</u> Vertigo <sup>#</sup>
Hjerte	<u>Ikke almindelige</u> Atrieflimren, palpitationer, unormalt EKG venstresidigt grenblok (se afsnittet Tumorlysesyndrom), sinustakykardi (se afsnittet Tumorlysesyndrom), arytm <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)*
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige</u> Hypertension, rødmen, hedeture, hæmoragi (se afsnittet Tumorlysesyndrom) <u>Sjældne</u> Kredsløbskollaps <sup>#</sup>
Luftveje	<u>Almindelige</u> Dyspnø <u>Ikke almindelige</u> Bronkitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion <sup>#</sup> , hoste, rhinorrhoea <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Lungebetændelse <sup>#</sup>
Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige</u> Diarré**, kvalme <u>Ikke almindelige</u> Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter <sup>#</sup> , abdominal distension, gastroøsofageal refluks sygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener, mundsår, hævelse af læber <sup>#</sup> , pankreatitis <u>Sjældne</u> Gastrointestinal perforation <sup>#</sup> , stomatitis <sup>#</sup>

Lever og galdeveje	<u>Almindelige</u> Leverfunktionsforstyrrelser** <u>Ikke almindelige</u> Cholelithiasis <u>Sjældne</u> Hepatitis, gulsot*, leverskader*, cholecystitis#
Hud og subkutane væv	<u>Almindelige</u> Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor), pruritus <u>Ikke almindelige</u> Dermatitis, urticaria, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, hyperhidrose, alopeci, eksem#, erytem, nattesved#, psoriasis#, kløende udslæt# <u>Sjældne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer*, generaliseret udslæt (alvorligt)*, eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Almindelige</u> Atralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter# <u>Ikke almindelige</u> Arthritis, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelpasmer, muskelstivhed, bursitis, hævede led#, rygsmerte#, muskuloskeletal stivhed#, stive led <u>Sjældne</u> Rabdomyolyse*, rotator cuff-syndrom#, polymyalgia rheumatica#
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige</u> Nyresvigt, nefrolitiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri, imperiøs vandladning, urinvejsinfektion# <u>Sjældne</u> Tubulointerstitiel nefritis*
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke almindelige</u> Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelige</u> Ødem, træthed <u>Ikke almindelige</u> Smerter i brystet, trykken for brystet, smerte#, utilpashed# <u>Sjældne</u> Tørst, varmefornemmelse#
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige</u> Forhøjet amylase i blodet, nedsat trombocytaltal, nedsat leukocytaltal, nedsat lymfocytaltal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodcarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesteroltal, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet, forhøjet INR#

	<u>Sjældne</u> Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk phosphatase, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<u>Ikke almindelige</u> Kontusion <sup>#</sup>

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

\*\* Under behandlingen i de kombinerede fase 3-studier sås diarré og anormale leverfunktionstest hyppigere hos patienter, der samtidig blev behandlet med colchicin.

\*\*\* Se pkt. 5.1 vedrørende incidensen af arthritis urica-udbrud i de enkelte randomiserede, kontrollerede fase 3-studier.

<sup>#</sup> Bivirkninger fra sikkerhedsstudier efter godkendelse

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføringen er der forekommet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner på febuxostat inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaksi/shock. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kendetegnes ved progredierende hududslæt forbundet med blærer eller slimhindelæsioner og øjenirritation. Overfølsomhedsreaktioner på febuxostat kan være forbundet med følgende symptomer: Hudreaktioner kendetegnet ved infiltreret makulopapuløs eruption, generaliseret eller eksfoliativt udslæt, men også ved hudlæsioner, ansigtsødem, feber, hæmatologiske anomalier såsom trombocytopeni og eosinofili og påvirkning af et enkelt eller flere organer (lever og nyrer inklusive tubulointerstitiel nefritis) (se pkt. 4.4).

Udbrud af arthritis urica sås hyppigt umiddelbart efter behandlingsstart og i de første måneder. Derefter aftog hyppigheden af arthritis urica-udbrud med tiden. Det anbefales at give profylaktisk behandling mod udbrud af arthritis urica (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Tumorlysesyndrom

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I det randomiserede, dobbeltblindede, pivotale fase 3-studie FLORENCE (FLO-01), der sammenlignede febuxostat med allopurinol (346 patienter i kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og en middel til høj risiko for tumorlysesyndrom), fik kun 22 (6,4 %) patienter bivirkninger, nemlig 11 (6,4 %) patienter i hver behandlingsgruppe. Størstedelen af bivirkningerne var af let til moderat sværhedsgrad.

Samlet set gav FLORENCE-studiet ikke anledning til bekymring i forhold til konkrete sikkerhedsspørgsmål ud over de tidligere erfaringer med febuxostat til arthritis urica, med undtagelse af følgende tre bivirkninger (nævnt ovenfor i tabel 1).

Hjerte:

Ikke almindelig: Venstresidigt grenblok, sinustakykardi

Vaskulære sygdomme:

Ikke almindelige: hæmoragi

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering bør patienten have symptomatisk og understøttende behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod arthritis urica, midler der hæmmer urinsyreproduktionen, ATC-kode: M04AA03.

#### Virkningsmekanisme

Urinsyre er slutproduktet af purinmetabolismen hos mennesker, og den genereres i følgende trin: hypoxanthin → xanthin → urinsyre. Begge trin i ovenstående transformationer katalyseres af xanthinoxidase (XO). Febuxostat er et 2-arylthiazolderivat, der opnår terapeutiske effekt i form af nedsættelse af serumurinsyren ved selektivt at hæmme XO. Febuxostat er en potent, ikke-purin selektiv XO-hæmmer (non-purine selective inhibitor of XO (NP-SIXO)) med en  $K_i$ -værdi for *in vitro*-inhibering, der er mindre end én nanomolær. Febuxostat har vist sig at inhibere både de oxiderede og reducerede former af XO kraftigt. Ved terapeutiske koncentrationer hæmmer febuxostat ikke andre enzymer, der medvirker i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanin-deaminase, hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase, orotat-phosphoribosyltransferase, orotidinmonophosphat-decarboxylase eller purinnukleosid-phosphorylase.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Arthritis urica

Virkningen af febuxostat blev påvist i tre pivotale fase 3-studier (de to pivotale studier APEX og FACT og det supplerende CONFIRMS-studie beskrevet nedenfor), der blev gennemført med 4.101 patienter med hyperurikæmi og arthritis urica. I alle pivotale fase 3-studier påviste febuxostat superior evne til at sænke og vedligeholde serumurinsyreniveauer sammenlignet med allopurinol. Det primære effektmål i APEX- og FACT-studierne var den andel af patienterne, hvis sidste tre månedlige serumurinsyreniveauer var < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). I det supplerende fase 3-studie CONFIRMS, hvis resultater blev offentliggjort efter den første udstedelse af markedsføringstilladelse for febuxostat, var det primære effektmål andelen af patienter med serumurat < 357  $\mu$ mol/l (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg. Der blev ikke rekrutteret organtransplanterede patienter til disse studier (se pkt. 4.2).

*APEX-studiet:* APEX-studiet (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie over 28 uger. Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=267), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=269), febuxostat 240 mg en gang dagligt (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [n=258] hos patienter med serumkreatinin  $\leq$  90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) ved *baseline* eller 100 mg en gang dagligt [n=10] hos patienter med serumkreatinin > 90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) og  $\leq$  119  $\mu$ mol/l (2,0 mg/dl) ved *baseline*). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

APEX-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg en gang dagligt og febuxostat 120 mg en gang dagligt *versus* behandlingsarmen med den konventionelle brug af allopurinoldoser på 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) til at reducere serumurinsyren til under 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (se tabel 2 og figur 1).

*FACT-studiet:* FACT-studiet (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblind, multicenterstudie over 52 uger. Der blev randomiseret 760 patienter: febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=256), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=251) eller allopurinol 300 mg en gang dagligt (n=253).

FACT-studiet viste statistisk signifikant superioritet for både behandlingsarmen febuxostat 80 mg og febuxostat 120 mg en gang dagligt *versus* behandlingsarmen med den konventionelle brug af

allopurinoldoser på 300 mg til at reducere og vedligeholde serumurinsyren under 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l).

Tabel 2 giver en oversigt over resultaterne for de primære effektmål:

**Tabel 2**  
**Andel patienter med serumurinsyreniveauer < 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l)**  
**Sidste tre månedlige besøg**

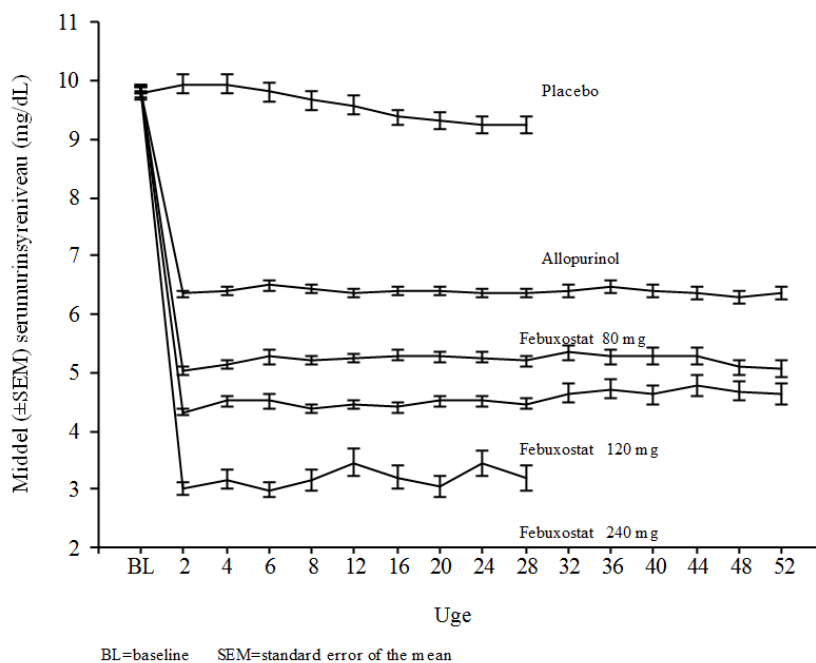
Studie	Febuxostat 80 mg en gang dagligt	Febuxostat 120 mg en gang dagligt	Allopurinol 300/100 mg en gang dagligt <sup>1</sup>
APEX (28 uger)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 uger)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerede resultater	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)

<sup>1</sup>resultaterne fra patienter der fik enten 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin > 90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) og  $\leq$  119  $\mu$ mol/l (2,0 mg/dl)) eller 300 mg en gang dagligt (n=509) var poollet til analyserne.

\* p < 0,001 versus allopurinol, # p < 0,001 versus 80 mg

Febuxostats evne til at sænke serumurinsyreniveauerne var hurtig og vedvarende. Reduktionen i serumurinsyreniveauerne til < 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) blev observeret ved uge 2-besøget og blev vedligeholdt gennem hele behandlingen. De gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre over tid for hver behandlingsgruppe fra de to pivotale fase 3-studier er vist i figur 1.

**Figur 1 Gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre fra de kombinerede pivotale fase 3-studier**



Bemærk: 509 patienter fik allopurinol 300 mg en gang dagligt; 10 patienter med serumkreatinin > 90  $\mu$ mol/l (1,5 mg/dl) og  $\leq$  119  $\mu$ mol/l (2,0 mg/dl) fik doseret 100 mg en gang dagligt. (10 patienter ud af 268 i APEX-studiet).

Der blev anvendt 240 mg febuxostat til at evaluere sikkerheden af febuxostat ved to gange den højeste anbefalede dosis.

CONFIRMS-studiet: CONFIRMS-studiet var et randomiseret, kontrolleret, 26-ugers, fase 3-studie til evaluering af sikkerhed og virkning af febuxostat 40 mg og 80 mg ved sammenligning med allopurinol 300 mg eller 200 mg hos patienter med arthritis urica og hyperurikæmi. Der blev randomiseret 2.269 (tosisindetohundredeogniogtres) patienter til: febuxostat 40 mg en gang dagligt (n=757), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=756) eller allopurinol 300/200 mg en gang dagligt (n=756). Mindst 65 % af patienterne havde let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylakse mod arthritis urica-udbrud var obligatorisk i løbet af den 26 ugers forsøgsperiode.

Andelen af patienter med serumurat  $< 6$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) ved det sidste besøg var henholdsvis 45 % for febuxostat 40 mg, 67 % for febuxostat 80 mg og 42 % for allopurinol 300/200 mg.

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion*

APEX-studiet evaluerede effekten hos 40 patienter med nedsat nyrefunktion (dvs. serumkreatinin  $> 90 \mu\text{mol/l}$  ( $1,5$  mg/dl) og  $\leq 119 \mu\text{mol/l}$  ( $2,0$  mg/dl) ved *baseline*). For forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion, som var randomiseret til allopurinol, blev der lagt loft over dosen ved 100 mg en gang dagligt. Med febuxostat blev det primære effektmål opnået hos 44 % (80 mg en gang dagligt), 45 % (120 mg en gang dagligt), og hos 60 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med hos 0 % af patienterne i de grupper, der fik henholdsvis 100 mg allopurinol en gang dagligt og placebo.

Der var ingen klinisk signifikante forskelle i det procentmæssige fald i koncentrationen af serumurinsyre hos raske forsøgspersoner uanset deres nyrefunktion (58 % i gruppen med normal nyrefunktion og 55 % i gruppen med svært nedsat nyrefunktion).

En analyse af patienterne med arthritis urica og nedsat nyrefunktion i CONFIRMS-studiet blev defineret prospektivt, og den viste, at febuxostat var signifikant mere effektivt til sænkning af serumurat til  $< 357 \mu\text{mol/l}$  ( $6$  mg/dl) hos patienter med arthritis urica og let til moderat nedsat nyrefunktion (65 % af patienterne i studiet) sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg.

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med serumurinsyre  $\geq 595 \mu\text{g/l}$  ( $10$  mg/dl)*

Cirka 40 % af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved *baseline* på  $\geq 10$  mg/dl. I denne undergruppe blev febuxostats primære effektmål (serumurinsyre  $< 6,0$  mg/dl ved de sidste 3 besøg) opnået hos 41 % (80 mg en gang dagligt), 48 % (120 mg en gang dagligt) og hos 66 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med 9 % af patienterne i grupperne, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt, og 0 % af patienterne i placebogrupeerne.

I CONFIRMS-studiet var andelen af patienter med serumuratinivea ved *baseline* på  $\geq 595 \mu\text{g/l}$  ( $10$  mg/dl), der opnåede det primære effektmål (serumuratiniveau  $< 6,0$  mg/dl ved det sidste besøg), 27 % (66/249) ved behandling med febuxostat 40 mg en gang dagligt, 49 % (125/254) med febuxostat 80 mg en gang dagligt og 31 % (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang dagligt.

*Kliniske resultater: andelen af patienter der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica*

APEX-studiet: I løbet af de 8 ugers profylaktisk behandling måtte en større andel af deltagerne i behandlingsgruppen, der fik febuxostat 120 mg (36 %), behandles for udbrud af arthritis urica sammenlignet med grupperne, der fik febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) eller placebo (20 %). Udbruddene tog til efter den profylaktiske periode, hvorefter de aftog gradvist med tiden. Mellem 46 % og 55 % af deltagerne blev behandlet for udbrud af arthritis urica mellem uge 8 og uge 28. I de sidste 4 uger af studiet (uge 24-28) blev arthritis urica-udbrud observeret hos henholdsvis 15 % (febuxostat 80, 120 mg), 14 % (allopurinol 300 mg) og 20 % (placebo) af deltagerne.

FACT-studiet: I løbet af de 8 uger med profylaktisk behandling måtte en større andel af deltagerne i behandlingsgruppen, der fik febuxostat 120 mg (36 %), behandles for et udbrud af arthritis urica, sammenlignet med grupperne, der fik febuxostat 80 mg (22 %) eller allopurinol 300 mg (21 %). Udbruddene tog til efter den 8 ugers profylaktiske periode, hvorefter de aftog gradvist med tiden (henholdsvis 64 % og 70 % af deltagerne blev behandlet for udbrud af arthritis urica i perioden uge 8-52). I de sidste 4 uger af studiet (uge 49-52) blev arthritis urica-udbrud observeret hos henholdsvis 6-8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) og 11 % (allopurinol 300 mg) af deltagerne.

Andelen af forsøgspersoner, der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica (APEX-studiet og FACT-studiet), var numerisk lavere i de grupper, der opnåede et gennemsnitligt serumuratniveau efter *baseline* på < 357 µmol/l (6,0 mg/dl), < 298 µmol/l (5,0 mg/dl) eller < 238 µmol/l (4,0 mg/dl) sammenlignet med den gruppe, der opnåede et gennemsnitligt serumuratniveau efter *baseline* på ≥ 6,0 mg/dl i løbet af de sidste 32 uger af behandlingsperioden (intervaller fra uge 20-24 til uge 49-52).

I CONFIRMS-studiet var procentdelen af patienter, som behøvede behandling for udbrud af arthritis urica (fra dag 1 til måned 6), henholdsvis 31 % og 25 % i grupperne, der fik febuxostat 80 mg og allopurinol. Der sås ingen forskel i andelen af patienter, der behøvede behandling for udbrud af arthritis urica, mellem grupperne, der fik hhv. febuxostat 80 mg og 40 mg.

#### *Langvarige åbne forlængelsesstudier*

EXCEL-studiet (C02-021): Excel-studiet var et treårigt åbent, randomiseret, allopurinol-kontrolleret, forlænget fase 3-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført de pivotale fase 3-studier (APEX eller FACT). Der blev randomiseret i alt 1.086 patienter: febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=649), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=292) og allopurinol 300/100 mg en gang dagligt (n=145). Hos ca. 69 % af patienterne var det ikke nødvendigt at ændre behandlingen for at opnå en endelig og stabil behandling. Patienter, som fik målt 3 konsekutive serumurinsyre niveauer > 6,0 mg/dl, udgik af studiet.

Serumuratniveauerne blev opretholdt over tid (dvs. 91 % og 93 % af de patienter, der fik initial behandling med henholdsvis febuxostat 80 mg og 120 mg, havde serumurat < 6 mg/dl ved måned 36).

Tre års data viste et fald i forekomsten af udbrud af arthritis urica, hvor mindre end 4 % af patienterne krævede behandling for et udbrud (dvs. mere end 96 % af patienterne behøvede ikke behandling for et udbrud) ved måned 16-24 og ved måned 30-36.

Hos 46 % og 38 % af patienterne i endelig stabil behandling med henholdsvis febuxostat 80 og 120 mg en gang dagligt, forsvandt den primære palpable tophus fuldstændigt fra *baseline* og til det sidste besøg.

FOCUS studiet (TMX-01-005) var et 5-årigt, åbent, forlænget, fase 2-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført studie TMX-00-004 med 4 ugers febuxostat-behandling i et dobbeltblindt design.

116 patienter indgik i studiet og fik initialt febuxostat 80 mg en gang dagligt. 62 % af patienterne behøvede ikke dosisjustering for at opretholde et serumurinsyre niveau < 6 mg/dl, mens 38 % af patienterne havde behov for dosisjustering for at opnå en endelig stabil dosis.

Andelen af patienter med serumuratniveauer på < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) ved det sidste besøg var over 80 % (81-100 %) for begge febuxostatdoser.

I kliniske fase 3-studier blev der observeret lettere abnormiteter i resultaterne af leverfunktionsundersøgelser hos patienter, der blev behandlet med febuxostat (5,0 %). Disse hyppigheder lignede de hyppigheder, der blev rapporteret i forbindelse med allopurinol (4,2 %) (se pkt. 4.4). I langvarige, åbne, forlængelsesstudier blev der observeret forhøjede TSH-værdier (> 5,5 µIE/ml) hos patienter i langtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) og hos patienter i behandling med allopurinol (5,8 %) (se pkt. 4.4).

#### *Længerevarende studier efter markedsføringen*

CARES-studiet var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritetsforsøg, der sammenlignede de kardiovaskulære resultater for febuxostat med resultaterne for allopurinol hos patienter med arthritis urica og med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen, herunder myokardieinfarkt, indlæggelse for ustabil angina, koronar eller cerebral revaskularisering, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attack, der krævede indlæggelse, perifer vaskulær sygdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sygdom. For at opnå en Serumurinsyre mindre end 6 mg/dl blev febuxostat titreret fra en dosis på 40 mg op

til 80 mg (uanset nyrefunktionen), og allopurinol blev titreret i trin af 100 mg fra 300 mg til 600 mg for patienter med normal nyrefunktion og svagt nedsat nyrefunktion og fra 200 til 400 mg for patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Det primære endepunkt for CARES var tidspunktet for, hvornår MACE først forekom, en samling af flere ikke-letale tilfælde af myokardieinfarkt, kardiovaskulært dødsfald og ustabil angina med akut koronar revaskularisering.

Endepunkterne (de primære og sekundære) blev analyseret i henhold til en intention-to-treat (ITT) analyse, der omfattede alle forsøgspersoner, der var randomiserede, og som modtog mindst en dosis af lægemidlet i det dobbeltblindede studie.

I alt 56,6 % af patienterne ophørte med forsøgsbehandlingen før tid, og 45 % af patienterne gennemførte ikke alle møder under forsøget.

I alt 6.190 patienter blev fulgt i 32 måneder (middeltiden), og middelvarigheden af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostat-gruppen (n=3098) og 719 dage i allopurinol-gruppen (n=3092).

Det primære endepunkt for MACE forekom ved tilsvarende omfang for de grupper, der blev behandlet med hhv. febuxostat og allopurinol (10,8 % vs 10,4 % af patienterne; hazard ratio (HR) 1,03; tosidet gentaget konfidensinterval (CI) 0,89-1,21).

I analysen af de enkelte bestanddele af MACE var omfanget af dødsfald som følge af myokardieinfarkt højere for febuxostat end for allopurinol (4,3 % vs 3,2 % af patienterne; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Omfanget af øvrige hændelser, der relaterede sig til MACE, svarede til hinanden for begge grupper (febuxostat og allopurinol), dvs. ikke-letal myokardieinfarkt (3,6 % vs 3,8 % af patienterne; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-letal slagtilfælde (2,3 % vs. 2,3 % af patienterne; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akut revaskularisering pga. ustabil angina (1,6 % vs. 1,8 % af patienterne; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Omfanget af dødsfald af alle årsager var også højere for febuxostat end for allopurinol (7,8 % vs. 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes det højere antal dødsfald pga. kardiovaskulære lidelser i den gruppe (se pkt. 4.4).

Omfanget af bekræftede hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, indlæggelser pga. arytmier uden sammenhæng med iskæmi, venøse tromboemboliske hændelser samt indlæggelse for transiente iskæmiske attacks var sammenlignelige for febuxostat og allopurinol.

FAST-studiet var et prospektivt, randomiseret, åbent, blindet endepunkt studie, der sammenligner den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved febuxostat med allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikæmi (i tilfælde, hvor der allerede var urataflejringer) og kardiovaskulære risikofaktorer (dvs. patienter i alderen 60 år og derover med mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor). De patienter, der opfyldte kriterierne, fik inden randomisering behandling med allopurinol, og dosisjusteringer blev foretaget efter behov baseret på en klinisk vurdering, EULAR-anbefalingerne og den godkendte dosering. I slutningen af allopurinols indkøringsfase blev patienter, som havde et serumuratniveau på < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller fik den højest tolererede dosis eller højest godkendte dosis allopurinol, randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten febuxostat eller allopurinol. Det primære endepunkt i FAST-studiet var tidspunktet for første forekomst af en hændelse i det sammensatte endepunkt fra Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCC), som inkluderede: i) hospitalsindlæggelse pga. non-letal myokardieinfarkt/biomarkørpositiv akut koronart syndrom (AKS), ii) ikke-letal apopleksi, iii) dødsfald som følge af kardiovaskulær hændelse. Den primære analyse blev baseret på en 'on-treatment'-tilgang (OT-tilgang).

Der blev i alt randomiseret 6.128 patienter, hvor 3.063 fik febuxostat og 3.065 fik allopurinol. Mediantiden for behandling var kortere i febuxostat-gruppen sammenlignet med allopurinol-gruppen (1227 i forhold til 1393 dage).

I den første OT-analyse var febuxostat non-inferiør sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af det primære endepunkt, som skete hos 172 patienter (1,72/100 patientår), som fik febuxostat, sammenlignet med 241 patienter (2,05/100 patientår), som fik allopurinol, med en justeret hazard ratio (HR) på 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . OT-analysen for det primære endepunkt i undergruppen af patienter med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS i anamnesen viste ingen væsentlig forskel mellem behandlingsgrupperne: Der var 65 (9,5 %) patienter med hændelser i febuxostat-gruppen og 83 (11,8 %) med hændelser i allopurinol-gruppen; justeret hazard ratio (HR) 1,02 (95 % CI: 0,74; 1,42);  $p=0,202$ ).

Behandling med febuxostat blev ikke forbundet med en stigning i kardiovaskulære dødsfald eller dødsfald af alle årsager, hverken generelt eller i undergruppen af patienter med en baseline-anamnese



med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS. Generelt var der færre dødsfald i febuxostat-gruppen (62 kardiovaskulære dødsfald og 108 dødsfald af alle årsager) sammenlignet med allopurinol-gruppen (82 kardiovaskulære dødsfald og 174 dødsfald af alle årsager).

Der var en større reduktion i serumurinsyre-niveauer ved behandlingen med febuxostat sammenlignet med behandlingen med allopurinol.

### Tumorlysesyndrom

Den kliniske virkning og sikkerhed af febuxostat ved forebyggelse og behandling af tumorlysesyndrom blev evalueret i FLORENCE-studiet (FLO-01). Febuxostat viste en overlegen og hurtigere evne til at sænke uratniveauer sammenlignet med allopurinol.

FLORENCE var et randomiseret (1:1), dobbeltblindet, pivotalt fase 3-studie, der sammenlignede febuxostat 120 mg en gang dagligt med allopurinol 200 til 600 mg dagligt (daglig gennemsnitsdosis allopurinol ( $\pm$  standard afvigelse):  $349,7 \pm 112,90$  mg) i forhold til kontrol af serumurinsyre-niveauer. De patienter, der kunne deltage i studiet, skulle være egnede til behandling med allopurinol og ikke have adgang til rasburicase. De primære endemål var serumurinsyre-AUC (AUC-sUA<sub>1-8</sub>) og ændring i serumkreatinin-niveau (sC), begge fra *baseline* til dag 8.

I alt deltog 346 patienter, der var i kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og havde en middel/høj risiko for tumorlysesyndrom. Gennemsnitlig AUC-sUA<sub>1-8</sub> (mg  $\times$  t/dl) var signifikant lavere med febuxostat ( $514,0 \pm 225,71$  versus  $708,0 \pm 234,42$ ; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode:  $-196,794$  (95 % konfidensinterval:  $-238,600$ ;  $-154,988$ );  $p < 0,0001$ ). Desuden var middel serumurinsyre-niveauer signifikant lavere med febuxostat efter de første 24 timers behandling og ethvert tidspunkt derefter. Der forekom ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring i serumkreatinin (%) mellem febuxostat og allopurinol (hhv.  $-0,83 \pm 26,98$  versus  $-4,92 \pm 16,70$ ; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode:  $4,0970$  (95 % konfidensinterval:  $-0,6467$ ;  $8,8406$ );  $p = 0,0903$ ). Med hensyn til de sekundære endemål blev der ikke registreret nogen signifikant forskel i antal tilfælde af laboratorie-tumorlysesyndrom (8,1 % og 9,2 % i henholdsvis febuxostat- og allopurinol-armen, relativ risiko:  $0,875$  (95 % konfidensinterval:  $0,4408$ ;  $1,7369$ );  $p = 0,8488$ ) og heller ikke i antal tilfælde af klinisk tumorlysesyndrom (1,7 % og 1,2 % i henholdsvis febuxostat- og allopurinol-armen; relativ risiko:  $0,994$  (95 % konfidensinterval:  $0,9691$ ;  $1,0199$ );  $p = 1,0000$ ). Det totale antal tilfælde af behandlingsrelaterede tegn og symptomer samt bivirkninger var 67,6 % versus 64,7 % og 6,4 % vs. 6,4 % for henholdsvis febuxostat og allopurinol. I FLORENCE-studiet viste febuxostat en overlegen kontrol af serumurinsyre-niveauer sammenlignet med allopurinol hos patienter, som var planlagt til at skulle have sidstnævnte lægemiddel. Der er for nuværende ingen data til rådighed, der sammenligner febuxostat med rasburicase.

Febuxostats virkning og sikkerhed er ikke blevet klarlagt hos patienter med svært akut tumorlysesyndrom, f.eks. hos patienter, hvor andre former for uratsænkende behandling ikke havde nogen virkning.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske forsøgspersoner øgedes febuxostats maksimumplasmakoncentrationerne ( $C_{max}$ ) og arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) for febuxostat dosisproportionalt efter enkelte og gentagne doser på 10 mg til 120 mg. For doser mellem 120 mg og 300 mg blev der observeret en større end dosisproportional stigning i febuxostats AUC. Der sker ingen væsentlig akkumulation, når der administreres doser på 10 mg til 240 mg hver 24. time. Febuxostat har en tilsyneladende gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) på cirka 5 til 8 timer.

Der blev gennemført populationsfarmakokinetiske/-farmakodynamiske analyser hos 211 patienter med hyperurikæmi og arthriti urica, som blev behandlet med febuxostat 40-240 mg en gang dagligt. Generelt er de estimerede farmakokinetiske parametre for febuxostat i disse analyser i overensstemmelse med parametrene fra raske forsøgspersoner. Dette indikerer, at raske forsøgspersoner er repræsentative for den farmakokinetiske/-farmakodynamiske vurdering hos patientpopulationen med arthriti urica.

### Absorption

Febuxostat absorberes hurtigt ( $t_{\max}$  på 1,0-1,5 t) og godt (mindst 84 %). Efter enkelte eller gentagne orale doser på 80 og 120 mg én gang dagligt er  $C_{\max}$  henholdsvis cirka 2,8-3,2  $\mu\text{g/mL}$  og 5,0-5,3  $\mu\text{g/mL}$ . Den absolutte biotilgængelighed af febuxostat som tabletformulering er ikke undersøgt.

Efter gentagne orale doser på 80 mg én gang dagligt eller en enkelt dosis på 120 mg sammen med et meget fedtholdigt måltid var der et fald på henholdsvis 49 % og 38 % i  $C_{\max}$  og et fald på henholdsvis 18 % og 16 % i AUC. Imidlertid blev der ikke observeret klinisk signifikante ændringer i det procentuelle fald i serumurinsyre, hvor dette blev undersøgt (80 mg gentagne doser). Febuxostat kan derfor tages uden hensyntagen til fødeindtagelse.

### Fordeling

Febuxostats tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}/F$ ) ligger i området fra 29 til 75 l efter orale doser på 10-300 mg. Febuxostats plasmaproteinbinding er cirka 99,2 % (primært til albumin) og er konstant over det koncentrationsområde, der opnås med doser på 80 mg og 120 mg. De aktive metabolitters plasmaproteinbinding ligger i området fra cirka 82 % til 91 %.

### Biotransformation

Febuxostat metaboliseres i stort omfang ved konjugering via uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (UDPGT)-enzymet og oxidation via cytochrom P450 (CYP) -systemet. Der er identificeret fire farmakologisk aktive hydroxylmetabolitter, hvoraf tre optræder i human plasma. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste, at disse oxidative metabolitter primært blev dannet af CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9, og febuxostatglukuronid blev hovedsagelig dannet af UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

### Elimination

Febuxostat elimineres både via lever og nyrer. Efter en oral dosis på 80 mg  $^{14}\text{C}$ -mærket febuxostat blev cirka 49 % af dosis genfundet i urinen som uændret febuxostat (3 %), det aktive stofs acylglukuronid (30 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (13 %) og andre ukendte metabolitter (3 %). Foruden renal udskillelse blev cirka 45 % af dosis genfundet i fæces som uændret febuxostat (12 %), det aktive stofs acylglukuronid (1 %), dets kendte oxidative metabolitter og deres konjugater (25 %) samt andre ukendte metabolitter (7 %).

### Nedsat nyrefunktion

Efter gentagne doser på 80 mg febuxostat hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ændredes febuxostats  $C_{\max}$  ikke sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Febuxostats gennemsnitlige totale AUC steg cirka 1,8 gange fra 7,5  $\mu\text{g} \times \text{time/ml}$  hos gruppen med normal nyrefunktion til 13,2  $\mu\text{g} \times \text{time/ml}$  hos gruppen med svært nedsat nyrefunktion. De aktive metabolitters  $C_{\max}$  og AUC steg op til henholdsvis 2 og 4 gange. Dosisjustering er imidlertid ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

### Nedsat leverfunktion

Efter gentagne doser på 80 mg febuxostat hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion ændredes  $C_{\max}$  og AUC for febuxostat og dets metabolitter ikke signifikant sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der er ikke udført studier hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

### Alder

Der blev ikke observeret væsentlige ændringer i febuxostats eller dets metabolitters AUC efter gentagne orale doser af febuxostat hos ældre sammenlignet med hos yngre, raske forsøgspersoner.

## Køn

Efter gentagne orale doser af febuxostat var  $C_{\max}$  og AUC henholdsvis 24 % og 12 % højere hos kvinder end hos mænd. Dog var  $C_{\max}$  og AUC det samme for begge køn, når der blev korigeret for vægt. Der er ikke behov for dosisjustering baseret på køn.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Virkningerne i prækliniske studier blev generelt observeret ved eksponeringer, der oversteg den maksimale humane eksponering.

Pharmakokinetisk modellering og simuleringsanalyser med rottedata har vist, at den kliniske dosis af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

Hos hanrotter blev der kun fundet en statistisk signifikant stigning i urinblæretumorer (transitocellulært papillom og karcinom) i forbindelse med xanthinsten i højdosisgruppen ved cirka 11 gange den humane eksponering. Der var ingen signifikant stigning i andre tumortyper hos hverken han- eller hunmus/rotter. Disse fund betragtes som en konsekvens af artsspecifik purin metabolisme og urinsammensætning, og de anses ikke for at være relevante for den kliniske anvendelse.

En række standardstudier vedrørende genotoksicitet viste ingen biologisk relevante genotoksiske virkninger af febuxostat.

Febuxostat ved orale doser på op til 48 mg/kg/dag havde ingen virkning på fertilitet og reproduktion hos han- og hunrotter.

Der er ikke påvist nedsat fertilitet, teratogene virkninger eller fosterskader på grund af febuxostat. Der var maternal toksicitet ved høje doser ledsaget af reduktion i antallet af overlevende afkom samt hæmmet udvikling hos rotteunger ved cirka 4,3 gange den humane eksponering. Teratologiske studier udført med drægtige rotter ved cirka 4,3 gange og drægtige kaniner ved cirka 13 gange den humane eksponering viste ingen teratogene virkninger.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellosenatrium  
Silica, kolloid  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Jernoxid, gul (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

14 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/005

28 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/006

56 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/007

84 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/008

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28/03/2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Krka 80 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

14 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/001

28 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/002

56 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/003

84 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/004

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Krka 80 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Krka 120 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

14 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/005

28 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/006

56 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/007

84 filmovertrukne tabletter: EU/1/18/1347/008

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Krka 120 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (PVC/PVD/PVC//Alu)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Febuxostat Krka 80 mg tabletter

febuxostat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (PVC/PVD/PVC//Alu)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Febuxostat Krka 120 mg tabletter

febuxostat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Febuxostat Krka 80 mg filmovertrukne tabletter Febuxostat Krka 120 mg filmovertrukne tabletter febuxostat**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Febuxostat Krka
3. Sådan skal du tage Febuxostat Krka
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Febuxostat Krka tabletter indeholder det aktive stof febuxostat og bruges til behandling af urinsyreigt. Urinsyreigt forbindes med for meget af det kemiske stof urinsyre (urat) i kroppen. Hos nogle personer dannes der så store mængder urinsyre i blodet, at de ikke kan opløses i blodet. Når dette sker, kan der blive dannet uratkrystaller i og omkring leddene og i nyrerne. Disse krystaller kan medføre pludselig, kraftig smerte, rødme, varme og hævelse i et led (anfald af urinsyreigt). Hvis det ikke behandles, kan der dannes større aflejringer, kaldet tophi, i og omkring leddene. Disse tophi kan beskadige led og knogler.

Febuxostat Krka virker ved, at det nedsætter urinsyreniveauet. Når niveauet af urinsyre holdes lavt ved brug af Febuxostat Krka én gang om dagen, standser opbygningen af krystaller, og efterhånden mindskes symptomerne. Når niveauet af urinsyre holdes tilstrækkelig lavt i tilstrækkelig lang tid, kan det også få de dannede tophi til at svinde ind.

Febuxostat Krka 120 mg tabletter anvendes også til at behandle og forebygge forhøjet indhold af urinsyre i blodet, som kan forekomme, når du begynder at få kemoterapi mod blodkræft. Kemoterapi dræber kræftcellerne, hvorved indholdet af urinsyre i blodet stiger, medmindre det forebygges, at der dannes urinsyre.

Febuxostat Krka anvendes til voksne.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Febuxostat Krka**

##### **Tag ikke febuxostat Krka**

- hvis du er allergisk over for febuxostat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før du tager Febuxostat Krka:



- hvis du har eller tidligere har haft hjertesvigt, hjerteproblemer eller hjerteanfald
- hvis du har eller tidligere har haft en nyresygdom og/eller en alvorlig allergisk reaktion på allopurinol (medicin til behandling af urinsur gigt)
- hvis du har eller tidligere har haft en leversygdom, eller hvis en prøve for leverfunktionen viste leverpåvirkning
- hvis du allerede får behandling for høje urinsyreniveauer på grund af Lesch-Nyhans syndrom (en sjælden arvelig tilstand, hvor der er for meget urinsyre i blodet)
- hvis du har problemer med skjoldbruskkirtlen

Hold op med at tage medicinen, hvis du får allergiske reaktioner på Febuxostat Krka (se også punkt 4). Symptomerne på allergiske reaktioner kan være:

- udslæt, også alvorlige former (f.eks. blærer, knuder, kløende eller afskallende udslæt), klø
- hævelser i arme og ben eller ansigtet
- vejrtrækningsbesvær
- feber med forstørrede lymfekirtler
- men også alvorlige, livstruende allergiske lidelser med hjertestop og kredsløbsproblemer.

Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Febuxostat Krka permanent.

Der er i sjældne tilfælde indberettet udslæt, som kan være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom) ved brug af febuxostat. Det opstår på kroppen som rødlige, runde pletter eller områder, der ofte har en blære i midten. Det kan også omfatte sår i mund, hals eller næse eller på kønsorganerne samt konjunktivitis (røde og hævede øjne). Udslættet kan udvikle sig til udbredt blæredannelse eller afskalning af huden.

Hvis du har fået Stevens-Johnsons syndrom i forbindelse med brug af febuxostat, må du ikke begynde at tage Febuxostat Krka igen på et senere tidspunkt. Rådfør dig straks med en læge, hvis du får hududslæt eller et af de nævnte symptomer i huden, og fortæl, at du tager denne medicin.

Hvis du i øjeblikket har et anfald af urinsyregigt (en pludselig, kraftig smerte, ømhed, rødme, varme og hævelse i et led), skal du vente, indtil anfaldet fortager sig, inden du starter på behandlingen med Febuxostat Krka.

Nogle personer kan få udbrud af urinsyregigt, når de begynder at tage visse lægemidler, der kontrollerer niveauet af urinsyre. Ikke alle får udbrud, men du kunne få et udbrud, selv om du tager Febuxostat Krka og især i behandlingens første uger eller måneder. Det er vigtigt at blive ved med at tage Febuxostat Krka, selv om du får et udbrud, da Febuxostat Krka stadig er i gang med at sænke niveauet af urinsyre. Efterhånden vil urinsyregigt-udbruddene optræde mindre hyppigt, og de vil blive mindre smertefulde, hvis du bliver ved med at tage Febuxostat Krka dagligt.

Hvis det er nødvendigt, kan din læge ordinere andre lægemidler til forebyggelse eller behandling af symptomer på udbrud (såsom smerte og hævelse i et led).

Hos patienter, hvis urinsyreniveau er meget højt (f.eks. hvis man er i kemobehandling), kan behandling med urinsyresænkende medicin medføre, at der ophobes xanthin i urinvejene, evt. med dannelse af nyresten, selvom dette ikke er blevet observeret hos patienter, der behandles med febuxostat mod tumorlysesyndrom.

Din læge vil muligvis bede dig om at få taget blodprøver for at kontrollere, om din lever fungerer normalt.

### **Børn og unge**

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 18 år, da sikkerhed og virkning endnu ikke er klarlagt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Febuxostat Krka**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin for nyligt har taget anden medicin eller planlægger at tage bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager lægemidler, der indeholder et eller flere af følgende stoffer, da sådanne lægemidler og Febuxostat Krka kan påvirke hinanden. I sådanne tilfælde vil din læge måske overveje nogle forholdsregler.

- Mercaptopurin (anvendes til behandling af kræft)
- Azathioprin (anvendes til at hæmme immunsystemet)
- Theophyllin (anvendes til behandling af astma)

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det vides ikke, om Febuxostat Krka kan være skadeligt for det ufødte barn. Febuxostat Krka bør ikke anvendes under graviditet. Det vides ikke, om Febuxostat Krka bliver udskilt i mælk. Du bør ikke tage Febuxostat Krka, hvis du ammer, eller hvis du planlægger at amme.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Vær opmærksom på, at du kan blive svimmel eller søvrig, få sløret syn eller opleve en følelsesløs eller prikkende fornemmelse under behandlingen med dette lægemiddel. Du må ikke køre bil eller motorcykel eller cykle, og du må ikke arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver påvirket af lægemidlet.

### **Febuxostat Krka indeholder lactose og natrium**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Febuxostat Krka**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den sædvanlige dosis er én tablet om dagen. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge.
- Tabletterne skal tages gennem munden og kan tages sammen med eller uden mad.

### *Urinsyreigt*

Febuxostat Krka udleveres som enten en 80 mg tablet eller en 120 mg tablet. Din læge vil have ordineret den styrke, der er bedst egnet til dig.

Fortsæt med at tage Febuxostat Krka hver dag, selv om du ikke oplever udbrud eller anfald af urinsyreigt.

### *Forebyggelse og behandling af høje urinsyreniveauer hos patienter i kemoterapi mod kræft*

Febuxostat Krka fås som en 120 mg tablet.

Begynd at tage Febuxostat Krka to dage før kemoterapien og fortsæt i henhold til lægens anvisninger. Behandlingen er i reglen kortvarig.

### **Hvis du har taget for meget Febuxostat Krka**

I tilfælde af en utilsigtet overdosering skal du spørge din læge om, hvad du skal gøre, eller du skal henvende dig på den nærmeste skadestue.

### **Hvis du har glemt at tage Febuxostat Krka**

Hvis du har glemt at tage en dosis Febuxostat Krka, så tag den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over. Fortsæt blot med den sædvanlige dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Febuxostat Krka**

Du må ikke holde op med at tage Febuxostat Krka uden først at spørge din læge til råds – heller ikke selv om du har fået det bedre. Hvis du holder op med at tage Febuxostat Krka, kan niveauet af urinsyre begynde at stige, og dine symptomer kan blive forværret på grund af dannelsen af nye uratkrystaller i og omkring leddene samt i nyrerne.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage dette lægemiddel, og kontakt straks lægen eller nærmeste skadestue, hvis følgende sjældne bivirkninger opstår (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer), da de kan være de første symptomer på en alvorlig allergisk reaktion:

- allergiske reaktioner (anafylaksi), overfølsomhed over for lægemidlet (se også punkt 2, "Advarsler og forsigtighedsregler")
- hududslæt, der kan være livstruende, og som kendetegnes ved blæredannelse og afskalning af hud og slimhinder, f.eks. i mund og kønsorganer, smertefulde sår i munden og/eller nær kønsorganerne, og som kan være ledsaget af feber, ondt i halsen og træthed (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse) eller af forstørrede lymfekirtler, forstørrelse af leveren, leverbetændelse (op til leversvigt), forhøjet antal hvide blodlegemer i blodet (lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer) (se punkt 2)
- udbredt hududslæt.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) er:

- unormale resultater af leverfunktionsundersøgelser
- diarré
- hovedpine
- udslæt (herunder forskellige typer udslæt – se nedenfor under 'ikke almindelige bivirkninger' og 'sjældne bivirkninger')
- kvalme
- øget forekomst af gigtsymptomer
- lokale hævelser pga. væskeophobning i vævene (ødem)
- svimmelhed
- kortåndethed
- kløe
- smerte i arme eller ben, smerte i muskler/led
- træthed.

Andre bivirkninger, som ikke omtales ovenfor er angivet i det følgende.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- nedsat appetit, ændring i mængden af sukker i blodet (diabetes) hvoraf et symptom kan være voldsom tørst, forhøjede niveauer af fedt i blodet, vægtstigning
- tab af sexlyst
- søvnbesvær, søvnløshed
- følelsesløshed, prikkende fornemmelse, nedsat eller ændret følefølnemmelse (hypæstesi, hemiparese eller paræstesi), ændret smagssans, nedsat lugtesans (hyposmi)
- unormalt hjertekardiogram (EKG), uregelmæssig eller hurtig puls, hjertebanken (palpitationer)
- hedeture eller rødmen (f.eks. rødmen i ansigt eller på hals), forhøjet blodtryk, blødning (kun hos patienter, der er i kemoterapi mod blodsygdomme)
- hoste, trykken for/smerter i brystet, betændelse i næse og/eller hals (øvre luftvejsinfektion), bronkitis, nedre luftvejsinfektion
- mundtørhed, mavesmerter/maveubehag eller luft i maven, øvre mavesmerter, halsbrand/fordøjelsesbesvær, forstoppelse, hyppigere afføringstrang, opkastning, mavegener

- kløende udslæt, nældefeber, betændelse i huden, misfarvning af huden, små røde eller rødviolette pletter på huden, små, flade, røde pletter på huden, fladt, rødt område på huden dækket af små sammenflydende buler, udslæt, områder med pletter og rødme, øget svedtendens, nattesved, hårtab (alopeci), rødme af huden (erytem), psoriasis, eksem, andre former for hudproblemer
- muskelkrampe, muskelsvaghed, betændelse i slimsækkene (bursitis) eller leddegigt (betændelse i led normalt med smerte, hævelse og/eller stivhed), rygsmerter, muskeltrækninger, stive muskler og/eller led
- blod i urinen, unormalt hyppig vandladning, unormale urinprøveresultater (forhøjet niveau af proteiner i urinen), en reduktion i nyrenes evne til at fungere korrekt, urinvejsinfektion
- smerter i brystet, trykken for brystet
- sten i galdeblære eller galdegangene (galdestase)
- stigning i blodets indhold af det hormon, der stimulerer skjoldbruskkirtlen (TSH)
- ændringer i blodkemi eller mængden af blodlegemer eller blodplader (unormale blodprøveresultater)
- nyresten
- rejsningsproblemer (erektionsproblemer)
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen,
- uskarpt syn, synsforandringer
- ringen/susen for ørerne (tinnitus)
- løbende næse
- mundsår
- betændelse i bugspytkirtlen, hvor de almindelige symptomer er mavesmerter, kvalme og opkastning
- akut vandladningstrang
- smerte
- sygdomsfølelse
- forhøjet INR
- kontusion
- hævelse af læber.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- muskelskader, som af og til kan være alvorlige. Det kan give muskelproblemer, og hvis du samtidig føler dig utilpas eller har høj feber, kan det skyldes unormal nedbrydning af musklerne. Kontakt straks lægen, hvis du får muskelsmerter, -ømhed eller -slaphed
- svære hævelser i de dybere lag af huden, især omkring øjne, kønsorganer, hænder, fødder eller tunge, muligvis sammen med pludseligt vejrtrækningsbesvær
- høj feber kombineret med mæslingelignende udslæt, forstørrede lymfekirtler, forstørrelse af leveren, leverbetændelse (op til leversvigt), forhøjet antal hvide blodlegemer i blodet (leukocytose med eller uden eosinofili)
- forskellige former for udslæt (f.eks. med hvide pletter, med blærer, med betændte blærer, med afskalning eller mæslingelignende), udbredt rødme af huden, vævshenfald og blæredannelse med løsgørelse af de øverste lag af huden og slimhinderne, der fører til afskalning og muligvis blodforgiftning (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nervøsitet
- tørst
- væggtab, øget appetit, ukontrolleret tab af appetitten (anoreksi)
- unormalt lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller blodplader
- forandringer i eller nedsat urinmængde pga. betændelsestilstand i nyrene (tubulointerstitiel nefritis)
- leverbetændelse (hepatitis)
- gulfarvning af huden (gulsot)
- infektion i blæren
- leverskader
- forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (en indikator for muskelskader)
- dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)

- depression
- søvnforstyrrelse
- manglende smagssans (ageusi)
- brændende fornemmelse
- vertigo (ørestenssvimmelhed)
- kredsløbssvigt
- lungebetændelse (pneumoni)
- mundsår; betændelse i munden
- hul på mave-tarm-kanalen (gastrointestinal perforation)
- rotator cuff-syndrom
- polymyalgia rheumatica
- varmfornemmelse
- pludseligt synstab pga. tilstopning af blodkar i øjet.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Febuxostat Krka indeholder

- Aktivt stof: febuxostat.  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg febuxostat.  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg febuxostat.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium, kolloid silica og magnesiumstearat i tabletkernen og poly(vinylalkohol), macrogol 3350, titandioxid (E171), talcum, gul jernoxid (E172) - kun for 120 mg filmovertrukne tabletter og rød jernoxid (E172) - kun for 80 mg filmovertrukne tabletter i filmovertrækket.  
Se punkt 2 ”Febuxostat Krka indeholder lactose og natrium”.

### Udseende og pakningsstørrelser

Febuxostat Krka 80 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyserøde, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side. Tabletdimension: Ca. 16 mm × 8 mm. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Febuxostat Krka 120 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er brungule, ovale, let bikonvekse, kapselformede filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider. Tabletdimension: Ca. 19 mm × 8 mm. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Febuxostat Krka leveres i æsker med 14, 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **Frankrig**

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

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

#### **Slovenija**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.