

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Febuxostat Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstatí.

Hjálparefni með þekkta verkun:

- laktósi: 73 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölbleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skoru á annarri hliðinni. Töflustærð: u.þ.b. 16 mm x 8 mm. Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo að auðveldara sé að kyngja henni en ekki til að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Febuxostat Krka er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar

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

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

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

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

Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

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

Bráð þvagsýrugigtarköst

Ekki skal hefja meðferð með febúxóstat fyrr en brátt þvagsýrugigtarkast hefur hjaðnað að fullu. Þvagsýrugigtarköst geta komið fyrir á upphafsstigum meðferðar vegna breytinga á þéttni þvagsýru í sermi sem veldur því að úrat losnar úr vefjaútfellingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Við upphaf meðferðar með febúxóstat er mælt með fyrirbyggjandi meðferð við köstum í að minnsta kosti 6 mánuði með bólgueyðandi gigtarlyfi eða colchicíni (sjá kafla 4.2).

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

Útfelling xantíns

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

Meraptópúrín/azatíoprín

Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samtímis eru meðhöndlaðir með meraptópúríni/azatíopríni vegna þess að hömlun xantínóxíðasa af völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmáþéttni meraptópúríns/azatíopríns, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana. Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt meraptópúríns/azatíopríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3).

Hafa skal náð eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af meraptópúríni/azatíopríni á grundvelli mats á meðferðarsvörum og eiturverkana.

Líffæraþegar

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

Teófýllín

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

Lifrartruflanir

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

Skjaldkirtill

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

Hjálparefni

Febuxostat Krka inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíoprín

Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantínoxídas (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmabéttni þessara lyfja sem veldur eiturverkunum á merg.

Við samhliða gjöf með febúxóstatu ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatíopríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Nægjanleiki ráðlagðrar skammtaaðlögunar, sem byggðist á líkanagerð og hermigreiningu á gögnum úr forkínískri rannsókn á rottum, var staðfestur með niðurstöðum úr klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem fengu azatíoprín 100 mg eitt sér og minnkaðan skammt af azatíopríni (25 mg) samhliða febúxóstatu (40 eða 120 mg).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjamilliverkunum febúxóstats við önnur frumudrepandi krabbameinslyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi þess að nota febúxóstat meðan á annarri frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð stendur.

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

Teófýllín

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

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

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

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

Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu

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

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

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

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

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

Desípramín/CYP2D6 hvarfefni.

Febúxóstat hefur reynst vera vægur hemill CYP2D6 *in vitro*. Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum ollu 120 mg af febúxóstat einu sinni á dag 22% meðalhækkun á AUC fyrir desípramín, CYP2D6 hvarfefni, sem bendir til þess að febúxóstat hafi hugsanleg væg hemlandi áhrif á CYP2D6 ensím *in vivo*. Samkvæmt því er ekki búist við að samhliða gjöf febúxóstats og annarra CYP2D6 hvarfefna krefjist aðlögunar á skömmtum þessara efna.

Sýrubindandi lyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot, kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím,

bjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstatí, sem sum tengdust altækum einkennum, og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauða hafa átt sér stað eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum 3. stigs langtíma framhaldsrannsóknnum, öryggisrannsóknnum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis og sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað

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

	<p>öndunarvegur, hósti, nefrennsli[#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lungnabólga[#]</p>
Meltingarfæri	<p><u>Algengar</u> Niðurgangur**, ógleði <u>Sjaldgæfar</u> Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið[#], þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir[#], brisbólga <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rof í meltingarfærum[#], munnbólga[#]</p>
Lifur og gall	<p><u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarstarfsemi** <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula*, lifrarskemmdir*, gallblöðrubólga[#]</p>
Húð og undirhúð	<p><u>Algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði <u>Sjaldgæfar</u> Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlós, exem[#], roðapot, nætursviti[#], psoriasis[#], kláðaútbrot[#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Eitrunardreplos húðþekju*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)*, útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum</p>
Stoðkerfi og stoðvefur	<p><u>Algengar</u> Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum[#] <u>Sjaldgæfar</u> Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum[#], bakverkur[#], stírðleiki í stoðkerfi og stoðvef[#], stírðleiki í liðum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rákvöðvalýsa*, snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome)[#], fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica)[#],</p>
Nýru og þvaggfæri	<p><u>Sjaldgæfar</u> Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvaglát, prótein í þvagi, bráð þvaglátspörf, þvaggærasýking[#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Píplumillivefsbólga nýra</p>
Æxlunarfæri og brjóst	<p><u>Sjaldgæfar</u> Stinningarvandamál</p>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p><u>Algengar</u> Bjúgur, þreyta <u>Sjaldgæfar</u> Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur[#], lasleiki[#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þorsti, hitatilfinning[#]</p>
Rannsóknaniðurstöður	<p><u>Sjaldgæfar</u> Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eítílfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínin í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þríglýseríðar í</p>

	blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínkínasa í blóði*
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	<u>Sjaldgæfar</u> Mar [#]

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

** Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum 3. stigs rannsóknnum eru algengari hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með colchicíni.

*** Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum 3. stigs samanburðarrannsóknnum í kafla 5.1.

Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknnum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunum

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Þvagsýra er lokaafurð púrínumbrota hjá mönnum og myndast úr keðjunni hýpóxantín → xantín → þvagsýra. Bæði skrefin í frammanefndum umbreytingum eru hvötuð af xantínóxíðasa (XO). Febúxóstat er 2-arálytiazólafleiða sem nær þeim meðferðaráhrifum sínum að minnka þvagsýru í sermi með sértækri XO-hömlun. Febúxóstat er öflugur, púrínlaus, sértækur XO-hemill (NP-SIXO) með Ki hömlunargildi *in vitro* undir einu nanómóli. Febúxóstat hefur reynst vera öflugur hemill bæði gegn oxuðum og afoxuðum formum XO. Við meðferðarþéttni heftir febúxóstat ekki önnur ensím sem þátt eiga í púrín- eða pýrímídínubrotum, þ.e. gúanín-deamínasa, hýpóxantín-gúanín-fosfóribósýl-

transferasa, orótat-fosfóríbósýltransferasa, orótídín-eínfosfat-dekarboxýlasa eða púrin-núkleósíð-fosfórýlasa.

Klínísk verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun febúxóstats í þremur 3. stigs meginrannsóknunum (meginrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt. Í hvorri 3. stigs meginrannsókn fyrir sig reyndist febúxóstat öflugra í að lækka þéttni þvagsýru í sermi og viðhalda henni en samanburðarefnið allópúrinól. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX og FACT rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með þéttni þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 μmól/l) við síðustu 3 mánaðarlegar mælingar. Í 3. stigs viðbótarrannsókninni, CONFIRMS sem niðurstöður lágu fyrir úr eftir að markaðsleyfi fyrir febúxóstat var fyrst gefið út, var meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni. Engir líffæraþegar hafa verið teknir með í þessum rannsóknunum (sjá kafla 4.2).

APEX-rannsókn: Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrinól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1.072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=267), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=269), febúxóstat 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrinól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatínins í sermi ≤1,5 mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatínins í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstat (tvöfaldr ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

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

FACT-rannsókn: Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 52 vikna rannsókn á febúxóstat með samanburði við allópúrinól. Sjö hundruð og sextíu (760) sjúklingum var slembiraðað til að fá: febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=256), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=251), eða allópúrinól 300 mg einu sinni á dag (n=253).

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

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

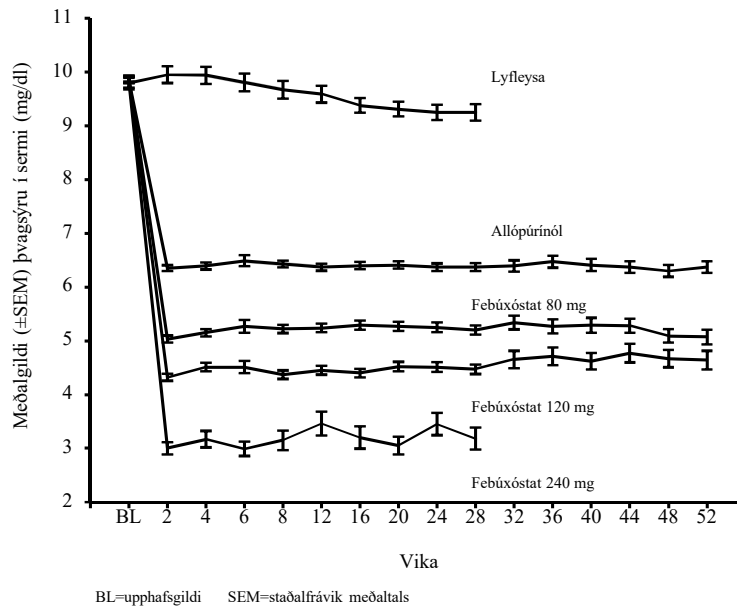
Tafla 2
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 μmól/l)
Síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	Febúxóstat 80 mg 1x á dag	Febúxóstat 120 mg 1x á dag	Allópúrinól 300 / 100 mg 1x á dag ¹
APEX (28 vikur)	48%* (n=262)	65%*.*# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21 % (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51 %* (n=517)	63%*.*# (n=519)	22% (n=519)
¹ niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annaðhvort 100 mg einu sinni			

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

Febúxóstat lækkaði þvagsýrugildi í sermi fljótt og viðvarandi. Lækkunar á þéttni þvagsýru í sermi í <6,0 mg/dl (357 μmól/l) varð vart í heimsókninni á 2. viku og hún hélst meðan á meðferð stóð. Meðalgildi þvagsýru í sermi hjá meðferðarhópunum hverjum um sig úr 3. stigs meginrannsóknunum tveimur eru birt á mynd 1.

Mynd 1: Meðalgildi þvagsýru í sermi úr sameinuðum 3. stigs meginrannsóknum



Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni).

240 mg febúxóstat var notað til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS rannsókn: CONFIRMS rannsóknin var slembuð 3. stigs, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvö þúsund tvö hundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: Febúxóstat 40 mg einu sinni á dag (n=757), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=756) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag (n=756). A.m.k. 65% sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínín-úthreinsun 30-89 ml/mín). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.

Hlutfall sjúklinga með þéttu úrats í sermi <6,0 mg/dl (357 míkromól/l) í lokaheimsókninni var 45% fyrir 40 mg af febúxóstat, 67% fyrir 80 mg af febúxóstat og 42% fyrir allópúrínól 300/200 mg.

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

Í APEX-rannsókninni var verkun metin hjá 40 sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.e. upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem var slembiraðað til að fá allópúrínól var skammturinn að hámarki 100 mg einu sinni á dag. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun náðist hjá 44% (80 mg einu sinni á dag), 45% (120 mg einu sinni á dag) og 60% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga sem fengu febúxóstat samanborið við 0% í hópunum sem fengu 100 mg allópúrínól einu sinni á dag og lyfleysu.

Enginn klínískt marktækur munur var á prósentulækkun á þvagsýruþéttni í sermi hjá heilbrigðum

einstaklingum óháð nýrnastarfsemi þeirra (58% hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi og 55% hjá hópnum sem var með alvarlega truflun á nýrnastarfsemi).

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

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

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

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

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnadist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti

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

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

Hlutfall einstaklinga sem þarfnadist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti (APEX- og FACT-rannsóknir) var tölulega lægra hjá hópnum þar sem náðist að lækka meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsókn var hafin <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eða <4,0 mg/dl samanborið við hópinn þar sem meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsóknin var hafin var $\geq 6,0$ mg/dl síðustu 32 vikur meðferðartímabilsins (tímabil frá 20. viku-24. viku til 49. viku-52. viku).

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

Opnar langtíma framhaldsrannsóknir

EXCEL rannsókn (C02-021): Excel rannsóknin var þriggja ára, 3. stigs, opin, fjölsetra, slembuð framhaldsrannsókn á öryggi með samanburði við allópúrínól, hjá sjúklingum sem lokið höfðu 3. stigs meginrannsóknunum (APEX eða FACT). Alls voru 1.086 sjúklingar skráðir: febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=649), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=292) og allópúrínól 300/100 mg einu sinni á dag (n=145). Um 69% sjúklinga þörfuðust engra breytinga á meðferð til að ná endanlegri stöðugri meðferð. Sjúklingar sem mældust með þéttni þvagsýru í sermi $>6,0$ mg/dl í þrjú skipti í röð voru látnir hætta þátttöku.

Þéttni úrats í sermi hélst með tímanum (þ.e. hjá 91% sjúklinga sem í upphafi fegnu meðferð með

80 mg af febúxóstatu var þéttni þvagsýru í sermi <6 mg/dl í mánuði 36 og hjá 93% þeirra sem fengu 120 mg af febúxóstatu).

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

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

FOCUS rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára, 2. stigs, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna, tvíblindu febúxóstat rannsókninni TMX-00-004.

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

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

Meðan á 3. stigs klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávik í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstatu (5,0%). Tíðnin var svipuð og greint hefur verið frá við notkun allópúrínóls (4,2%) (sjá kafla 4.4). Hækkuð þéttni skjaldvakakveikju (TSH>5,5 µa.e./ml) sást hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstatu (5,5%) og sjúklingum á allópúrínóli (5,8%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu

CARES rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með samanburði á áhrifum febúxóstats og allópúrínóls á hjarta- og æðakerfi hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm, þ.m.t. hjartadrep, sjúkrahúsinnlög vegna hvikullar hjartaöngvar, kransæðahjáveituaðgerðar eða enduræðunar heilaæða, heilaslag, sjúkrahúsinnlög vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar, útlægan æðasjúkdóm eða sykursýki með vísbendingum um smá- eða stóræðasjúkdóm. Til að ná fram gildi þvagsýru í sermi (sUA) lægra en 6 mg/dl var skammtur febúxóstats aukinn smám saman úr 40 mg í allt að 80 mg (óháð nýrnastarfsemi) og skammtur allópúrínóls aukinn í 100 mg skrefum úr 300 í 600 mg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og væga skerðingu á nýrnastarfsemi og úr 200 í 400 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur CARES rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrsta alvarlega tilviki sem tengdist hjarta- og æðakerfi (MACE), og var samsett úr hjartadrepi sem ekki var banvænt, heilaslagi sem ekki var banvænt, dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng sem krafðist bráðrar kransæðahjáveituaðgerðar.

Endapunktarnir (aðal- og auka-) voru greindir samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (ITT analysis), og samanstóðu af öllum þátttakendum sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi.

Í heild hættu 56,6% sjúklinga í rannsóknarmeðferðinni fyrir tímenn og 45% sjúklinga mættu ekki í allar rannsóknarkomur.

Í heild var fylgst með 6.190 sjúklingum í að miðgildi 32 mánuði og var miðgildi meðferðarlengdar 728 dagar hjá sjúklingum í febúxóstat-hópnum (n 3098) og 719 í allópúrínól-hópnum (n 3092).

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

Í greiningu á einstökum þáttum MACE var tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma hærri með febúxóstatu en allópúrínóli (4,3% samanborið við 3,2% sjúklinga; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tíðni annarra MACE-tilvika var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-hópnum, þ.e. hjartadrep sem ekki var banvænt (3,6% samanborið við 3,8% sjúklinga; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), heilaslag sem ekki var

banvænt (2,3% samanborið við 2,3% sjúklinga; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) og bráð kransæðahjáveituaðgerð vegna hvikullar hjartaöngvar (1,6% samanborið við 1,8% sjúklinga; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem er var einnig hærri með febúxóstat en allópúrínóli (7,8% samanborið við 6,4% sjúklinga; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), sem var aðallega vegna hærri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í þeim hópi (sjá kafla 4.4). Tíðni ákvarðana um sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar, sjúkrahúsinnlög vegna takttruflana í hjarta sem tengdust ekki blóðþurrð, segareks í bláæðum og sjúkrahúsinnlög vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar var sambærileg fyrir febúxóstat og allópúrínól.

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

Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3063 til að fá febúxóstat og 3065 til að fá allópúrínól. Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstat samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagð hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagð hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74; 1,42); $p = 0,202$. Meðferð með febúxóstat var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).

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

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Frásog

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

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

Dreifing

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

Umbrot

Febúxóstat umbrotnar í afar miklum mæli með samtengingu í úridín-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UDPGT) ensímkerfinu og með oxun í cýtókróm P450 (CYP) kerfinu. Fjögur lyfjafræðilega virk hýdroxýl-umbrotsefni hafa verið auðkennd og þar af hafa þrjú komið fram í plasma hjá mönnum. Rannsóknir með frymisögnum úr mannalífur *in vitro* leiddu í ljós að þessi oxuðu umbrotsefni mynduðust aðallega fyrir tilstilli CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eða CYP2C9 og febúxóstat-glúkúróníð myndaðist aðallega fyrir tilstilli UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Brotthvarf

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldur

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

Kyn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engrar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum. Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til þúrínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klíniska notkun varðar.

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýl sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Vötnuð kísilkvoða
Magnesíum sterat

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)

Makrógól 3350
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (PVC/PVDC/PVC/ál): 14, 28, 56 eða 84 filmuhúðaðar töflur, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/001

28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/002

56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/003

84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 mars 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Febuxostat Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstatí.

Hjálparefni með þekkta verkun:

- laktósi: 109 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Brúngular, lítilega tvíkúptar, hylkislega, filmuhúðaðar töflur með skoru á báðum hliðum. Töflustærð: u.þ.b. 19 mm x 8 mm. Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo að auðveldara sé að kyngja henni en ekki til að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Febuxostat Krka er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar og meðferðar við þvagsýrudreyra hjá fullorðnum sjúklingum sem eru í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni.

Febuxostat Krka er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Æxlislýsuheilkenni:

Ráðlagður skammtur af Febuxostat Krka til inntöku er 120 mg einu sinni á dag, án tillits til matar. Hefja á meðferð með Febuxostat Krka tveimur dögum áður en frumudrepani meðferð hefst og halda henni áfram í að minnsta kosti 7 daga. Meðferð með Febuxostat Krka má lengja upp í allt að 9 daga, ef

slíkt samræmist lengd lyfjameðferðar og klínísku mati meðferðaraðila.

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Verkun og öryggi hafa ekki verið metin til hlítar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á

nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín, sjá kafla 5.2).

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

Skert lifrarástarfsemi

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

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

Æxlislýsuheilkenni: í 3. stigs lykilrannsóknunum (FLORENCE) voru aðeins sjúklingar með alvarlega skerta lifrarástarfsemi útilokaðir frá þátttöku. Ekki þurfti að aðlaga skammta fyrir þátttakendur á grundvelli lifrarástarfsemi.

Börn

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar

Meðferð við langvinnnum þvagsýrudreyra

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

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

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

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

Fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við þvagsýrudreyra í sjúklingum í áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni

Ef það er klínískt viðeigandi, skal hafa eftirlit með hjartastarfsemi sjúklinga sem eru í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni.

Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

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

Bráð þvagsýrugigtarköst

Ekki skal hefja meðferð með febúxóstat fyrr en brátt þvagsýrugigtarkast hefur hjaðnað að fullu. Þvagsýrugigtarköst geta komið fyrir á upphafsstigum meðferðar vegna breytinga á þéttni þvagsýru í sermi sem veldur því að úrat losnar úr vefjaútfellingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Við upphaf meðferðar með febúxóstat er mælt með fyrirbyggjandi meðferð við köstum í að minnsta kosti 6 mánuði með bólgueyðandi gigtarlyfi eða colchicini (sjá kafla 4.2).

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

Útfelling xantíns

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

Merkaþópúrín/azatíoprín

Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samtímis eru meðhöndlaðir með merkaþópúríni/azatíopríni vegna þess að hömlun xantínóxíðasa af völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmabéttni merkaþópúríns/azatíopríns, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana. Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt merkaþópúríns/azatíopríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3).

Hafa skal náð eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af merkaþópúríni/azatíopríni á grundvelli mats á meðferðarsvörum og eiturverkana.

Líffæraþegar

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

Teófýllín

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

Lifrartruflanir

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

Skjaldkirtill

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

Hjálparefni

Febuxostat Krka inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþjól, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíoprín

Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantínóxídasasa (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmabéttni þessara lyfja sem veldur eiturveikunum á merg.

Við samhliða gjöf með febúxóstat ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatíopríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Nægjanleiki ráðlagðrar skammtaaðlögunar, sem byggðist á líkanagerð og hermigreiningu á gögnum úr forkínískri rannsókn á rottum, var staðfestur með niðurstöðum úr klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem fengu azatíoprín 100 mg eitt sér og minnkaðan skammt af azatíopríni (25 mg) samhliða febúxóstat (40 eða 120 mg).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjamilliverkunum febúxóstats við önnur frumudrepandi krabbameinslyf. Í lykilrannsókninni á æxlislýsuheilkenni var 120 mg dagskammtur af febúxóstat gefinn sjúklingum með margar lyfjameðferðaráætlanir, þ.á.m. einstofna mótefni. Milliverkanir milli lyfja og milliverkanir milli lyfja og sjúkdóma voru þó ekki kannaðar í þessari rannsókn. Því er ekki hægt að útiloka milliverkanir við samhliða notkun frumudrepandi lyfja.

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

Teófillín

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

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

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

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

Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu

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

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazið/warfarín

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

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

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

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.

Febúxóstat hefur reynst vera vægur hemill CYP2D6 *in vitro*. Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum ollu 120 mg af febúxóstat einu sinni á dag 22% meðalhækkun á AUC fyrir desípramín, CYP2D6 hvarfefni, sem bendir til þess að febúxóstat hafi hugsanleg væg hemlandi áhrif á CYP2D6 ensím *in vivo*. Samkvæmt því er ekki búist við að samhliða gjöf febúxóstats og annarra CYP2D6 hvarfefna krefjist aðlögunar á skömmtum þessara efna.

Sýrubindandi lyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot, kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, bjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstat, sem sum tengdust altækum einkennum, og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauda hafa átt sér stað eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

Þessi tíðni byggir á rannsóknum og reynslu þvagsýrugigtarsjúklinga sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum 3. stigs langtíma framhaldsrannsóknum, öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis og reynslu þvagsýrugigtarsjúklinga sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað.

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kynningaleysi*, blóðleysi [#]
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, vanstarfsemi í skjaldkirtli
Augu	<u>Sjaldgæfar</u> Þokusýn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Sjónhimnuslagæðarlokun (retinal artery occlusion) [#]
Efnaskipti og næring	<u>Algengar***</u> Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning

	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun, depurð [#] , svefntruflanir [#]
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur, sundl <u>Sjaldgæfar</u> Náladofi, helftarslekja, svefnhöfgi [#] , syfja, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Bragðleysi [#] , sviðatilfinning [#]
Eyru og vöndarhús	<u>Sjaldgæfar</u> Eyrnasuð <u>Mjög sjaldgæfar</u> Svimi [#]
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttartruflun [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Skyndilegur hjartadauði*
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háprýstingur, roði, hitakóf <u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðrásarbilun [#]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u> Mæði <u>Sjaldgæfar</u> Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, sýking í neðri hluta öndunarvegjar, hósti, nefrennsli [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lungnabólga [#]
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur**, ógleði <u>Sjaldgæfar</u> Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið [#] , þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir [#] , brisbólga <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rof í meltingarfærum [#] , munnbólga [#]
Lifur og gall	<u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarstarfsemi** <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula*, lifrarskemmdir*, gallblöðrubólga [#]
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði <u>Sjaldgæfar</u> Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlós, exem [#] , roðapöt, nætursviti [#] , psoriasis [#] , kláðaútbrot [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Eitrunardreplos húðþekju*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd

	útbrot (alvarleg)*, útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum
Stoðkerfi og stoðvefur	<u>Algengar</u> Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum [#] <u>Sjaldgæfar</u> Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum [#] , bakverkur [#] , stirðleiki í stoðkerfi og stoðvef [#] , stirðleiki í liðum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rákvöðvalýsa*, snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome) [#] , fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica) [#] ,
Nýru og þvaggfæri	<u>Sjaldgæfar</u> Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvaglát, prótein í þvagi, bráð þvaglátþörf, þvaggfærasýking [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Píplumillivefsbólga nýra
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Sjaldgæfar</u> Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Algengar</u> Bjúgur, þreyta <u>Sjaldgæfar</u> Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur [#] , lasleiki [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þorsti, hitatilfinning [#]
Rannsóknaniðurstöður	<u>Sjaldgæfar</u> Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitifrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þríglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínkinasa í blóði*
Áverkar, eitrarir og fylgikvillar aðgerðar	<u>Sjaldgæfar</u> <u>Mar#</u>

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

** Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum 3. stigs rannsóknnum eru algengari hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með colchicín.

*** Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum 3. stigs samanburðarrannsóknnum í kafla 5.1.

[#]Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknnum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunum

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

Einnig var algengt að þvagsýrugigtarköst kæmu fram skömmu eftir að meðferð var hafin og á fyrstu mánuðunum. Síðan lækkaði tíðni þvagsýrugigtarkasta með tímanum. Mælt er með fyrirbyggjandi

meðferð gegn þvagsýrugigtarköstum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Æxlislýsuheilkenni

Yfirlit yfir aukaverkanir

Í tvíblindri, slembaðri 3. stigs lykilrannsókn (FLORENCE, FLO-01) þar sem febúxóstat var borið saman við allópúrínól (346 sjúklingar í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni) fundu aðeins 22 sjúklingar (6,4%) fyrir aukaverkunum, eða 11 sjúklingar (6,4%) í hvorum meðferðarhópi. Langflestar aukaverkanir voru mildar eða í meðallagi. Almenn komu engin sérstök áhyggjuefni fram í FLORENCE-rannsókninni, umfram fyrri reynslu af meðferð með febúxóstat við þvagsýrugigt, að frátöldum þremur eftirfarandi aukaverkunum (sjá í töflu 1 að ofan).

Hjarta:

Sjaldgæfar: vinstra greinrof, skútahraðtaktur

Æðar:

Sjaldgæf: blæðing

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Þvagsýra er lokaafurð púrínumbrota hjá mönnum og myndast úr keðjunni hýpóxantín → xantín → þvagsýra. Bæði skrefin í frammanefndum umbreytingum eru hvötuð af xantinoxíðasa (XO). Febúxóstat er 2-aráltíazólafleíða sem nær þeim meðferðaráhrifum sínum að minnka þvagsýru í sermi með sértækri XO-hömlun. Febúxóstat er öflugur, púrínlaus, sértækur XO-hemill (NP-SIXO) með Ki hömlunargildi *in vitro* undir einu nanómóli. Febúxóstat hefur reynst vera öflugur hemill bæði gegn oxuðum og afoxuðum formum XO. Við meðferðarþéttni heftir febúxóstat ekki önnur ensím sem þátt eiga í púrín- eða pýrímídínumbrotum, þ.e. gúanín-deamínasa, hýpóxantín-gúanín-fosfóribósýl-transferasa, orótat-fosfóribósýltransferasa, orótídín-einfofat-dekarboxýlase eða púrín-núkleósíð-fosfórýlase.

Klínísk verkun og öryggi

Þvagsýrugigt

Sýnt var fram á verkun febúxóstats í þremur 3. stigs meginrannsóknunum (meginrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt. Í hvorri 3. stigs meginrannsókn fyrir sig reyndist febúxóstat öflugra í að lækka þéttni þvagsýru í sermi og viðhalda henni en samanburðarefnið

allópúrínól. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX og FACT rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með þéttni þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 μ mól/l) við síðustu 3 mánaðarlegar mælingar. Í 3. stigs viðbótarrannsókninni, CONFIRMS sem niðurstöður lágu fyrir úr eftir að markaðsleyfi fyrir febúxóstat var fyrst gefið út, var meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni. Engir líffæraþegar hafa verið teknir með í þessum rannsóknum (sjá kafla 4.2).

APEX-rannsókn: Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1.072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=267), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=269), febúxóstat 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi \leq 1,5 mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og \leq 2,0 mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstat (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

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

FACT-rannsókn: Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 52 vikna rannsókn á febúxóstat með samanburði við allópúrínól. Sjö hundruð og sextíu (760) sjúklingum var slembiraðað til að fá: febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=256), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=251), eða allópúrínól 300 mg einu sinni á dag (n=253).

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

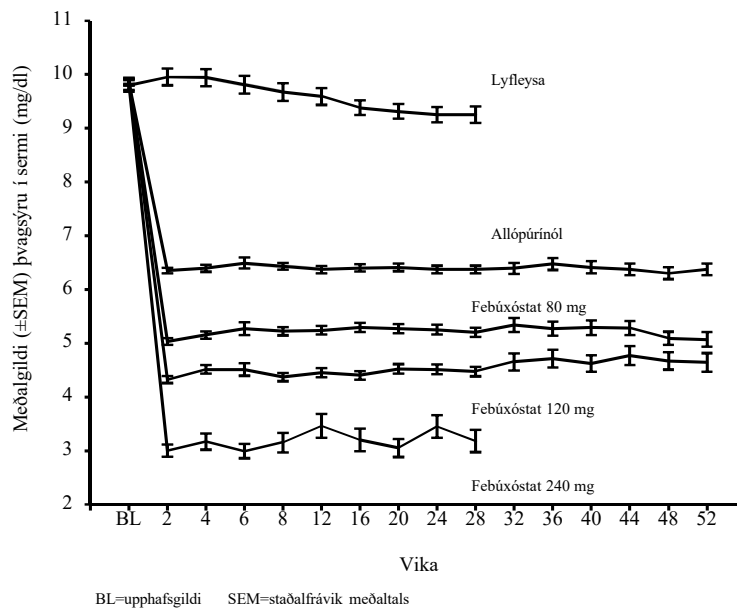
Í töflu 2 eru teknar saman niðurstöður sem varða meginendapunktinn er notaður var sem mælikvarði á verkun:

Tafla 2
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 μ mól/l)
Síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	Febúxóstat 80 mg 1x á dag	Febúxóstat 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 / 100 mg 1x á dag ¹
APEX (28 vikur)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annaðhvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og \leq 2,0 mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu. * p <0,001 á móti allópúrínóli, # p <0,001 á móti 80 mg			

Febúxóstat lækkaði þvagsýrugildi í sermi fljótt og viðvarandi. Lækkunar á þéttni þvagsýru í sermi í <6,0 mg/dl (357 μ mól/l) varð vart í heimsókninni á 2. viku og hún hélst meðan á meðferð stóð. Meðalgildi þvagsýru í sermi hjá meðferðarhópunum hverjum um sig úr 3. stigs meginrannsóknunum tveimur eru birt á mynd 1.

Mynd 1: Meðalgildi þvagsýru í sermi úr sameinuðum 3. stigs meginrannsóknum



Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi $>1,5$ og $\leq 2,0$ mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni).

240 mg febúxóstat var notað til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS rannsókn: CONFIRMS rannsóknin var slembuð, 3. stigs, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvö þúsund tvö hundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: febúxóstat 40 mg einu sinni á dag ($n=757$), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag ($n=756$) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag ($n=756$). A.m.k. 65% sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínín-úthreinsun 30-89 ml/mín). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.

Hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi $<6,0$ mg/dl (357 míkromól/l) í lokaheimsókninni var 45% fyrir 40 mg af febúxóstat, 67% fyrir 80 mg af febúxóstat og 42% fyrir allópúrínól 300/200 mg.

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

Í APEX-rannsókninni var verkun metin hjá 40 sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.e. upphafsgildi kreatíníns í sermi $>1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl). Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem var slembiraðað til að fá allópúrínól var skammturinn að hámarki 100 mg einu sinni á dag. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun náðist hjá 44% (80 mg einu sinni á dag), 45% (120 mg einu sinni á dag) og 60% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga sem fengu febúxóstat samanborið við 0% í hópunum sem fengu 100 mg allópúrínól einu sinni á dag og lyfleysu.

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

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

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

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

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

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnadist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti

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

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

Hlutfall einstaklinga sem þarfnadist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti (APEX- og FACT-rannsóknir) var tölulega lægra hjá hópnum þar sem náðist að lækka meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsókn var hafin $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl eða $< 4,0$ mg/dl samanborið við hópinn þar sem meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsóknin var hafin var $\geq 6,0$ mg/dl síðustu 32 vikur meðferðartímabilsins (tímabil frá 20. viku-24. viku til 49. viku-52. viku).

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

Opnar langtíma framhaldsrannsóknir

EXCEL rannsókn (C02-021): Excel rannsóknin var þriggja ára, 3. stigs, opin, fjölsetra, slembuð framhaldsrannsókn á öryggi með samanburði við allópúrínól, hjá sjúklingum sem lokið höfðu 3. stigs meginrannsóknunum (APEX eða FACT). Alls voru 1.086 sjúklingar skráðir: febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=649), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=292) og allópúrínól 300/100 mg einu sinni á dag (n=145). Um 69% sjúklinga þörfuðust engra breytinga á meðferð til að ná endanlegri stöðugri meðferð. Sjúklingar sem mældust með þéttni þvagsýru í sermi $> 6,0$ mg/dl í þrjú skipti í röð voru látnir hætta þátttöku.

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

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

Hjá 46% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 80 mg af febúxóstat einu sinni á dag og 38% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 120 mg af febúxóstat einu sinni á dag voru

þvagsýrugigtarhnútar sem greindust með þreifingu (primary palpable tophus) í upphafi gengnir til baka í lokaheimsókn.

FOCUS rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára, 2. stigs, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstat rannsókninni TMX-00-004.

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

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

Meðan á 3. stigs klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávíka í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstat (5,0%). Tíðnin var svipuð og greint hefur verið frá við notkun allópúrínóls (4,2%) (sjá kafla 4.4). Hækkuð þéttni skjaldvakaveikju (TSH>5,5 μ a.e./ml) sást hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstat (5,5%) og sjúklingum á allópúrínóli (5,8%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu

CARES rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með samanburði á áhrifum febúxóstats og allópúrínóls á hjarta- og æðakerfi hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm, þ.m.t. hjartadrep, sjúkrahúsinnlög vegna hvikullar hjartaöngvar, kransæðahjáveituaðgerðar eða enduræðunar heilæða, heilaslag, sjúkrahúsinnlög vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar, útlægan æðasjúkdóm eða sykursýki með vísbendingum um smá- eða stóræðasjúkdóm. Til að ná fram gildi þvagsýru í sermi (sUA) lægra en 6 mg/dl var skammtur febúxóstats aukinn smám saman úr 40 mg í allt að 80 mg (óháð nýrnastarfsemi) og skammtur allópúrínóls aukinn í 100 mg skrefum úr 300 í 600 mg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og væga skerðingu á nýrnastarfsemi og úr 200 í 400 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur CARES rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrsta alvarlega tilviki sem tengdist hjarta- og æðakerfi (MACE), og var samsett úr hjartadrepum sem ekki var banvænt, heilaslagi sem ekki var banvænt, dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng sem krafðist bráðrar kransæðahjáveituaðgerðar.

Endapunktarnir (aðal- og auka-) voru greindir samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (ITT analysis), og samanstóðu af öllum þátttakendum sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi.

Í heild hættu 56,6% sjúklinga í rannsóknarmeðferðinni fyrir tímenn og 45% sjúklinga mættu ekki í allar rannsóknarkomur.

Í heild var fylgst með 6.190 sjúklingum í að miðgildi 32 mánuði og var miðgildi meðferðarlengdar 728 dagar hjá sjúklingum í febúxóstat-hópnum (n 3098) og 719 í allópúrínól-hópnum (n 3092).

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

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

Tíðni ákvarðana um sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar, sjúkrahúsinnlög vegna takttruflana í hjarta sem tengdust ekki blóðþurrð, segareks í bláæðum og sjúkrahúsinnlög vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar var sambærileg fyrir febúxóstat og allópúrínól.

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

Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3063 til að fá febúxóstat og 3065 til að fá allópúrínól. Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstat samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagð hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p<0,001$. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagð hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74;1,42); $p=0,202$. Meðferð með febúxóstat var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).

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

Æxlislýsuheilkenni

Verkun og öryggi febúxóstats í fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við æxlislýsuheilkenni var metið í FLORENCE-rannsókninni (FLO-01). Samanborið við allópúrínól reyndist febúxóstat betra og fljótvirkara til að lækka þvagsýru.

FLORENCE var slembuð (1:1), tvíblind, 3. stigs lykilrannsókn þar sem 120 mg dagskammtur af febúxóstat var borinn saman við 200 til 600 mg dagskammt af allópúrínóli (meðaldagskammtur af allópúrínóli [\pm staðalfrávik]: $349,7 \pm 112,90$ mg) hvað varðar stjórnun á þéttni þvagsýru í sermi. Til að teljast hæfir til þátttöku þurftu sjúklingar að koma til greina fyrir meðferð með allópúrínóli eða hafa engan aðgang að rasburicase. Fyrstu endapunktur voru þvagsýra í sermi undir ferli (AUC sUA₁₋₈) og breyting á kreatínigildi í sermi (sC), bæði frá grunnlínu og fram að 8. degi.

Þátttakendur voru alls 346 sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem voru í lyfjameðferð og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni. Meðalgildi AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) var umtalsvert lægra með febúxóstat ($514,0 \pm 225,71$ á móti $708,0 \pm 234,42$; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): $-196,794$ [95% öryggisbil: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ennfremur var meðalgildi þvagsýru í sermi umtalsvert lægra með febúxóstat frá fyrstu 24 stundum meðferðar og á hverjum tímamarki upp frá því. Enginn umtalsverður munur kom fram á meðalgildi kreatínins í sermi (%) milli febúxóstats og allópúrínóls ($-0,83 \pm 26,98$ á móti $-4,92 \pm 16,70$ í sömu röð; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): $4,0970$ [95% öryggisbil: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Hvað aðra endapunkta varðar greindist enginn umtalsverður munur varðandi nýgengi æxlislýsuheilkennis á rannsóknastofu (8,1% og 9,2% í armi með febúxóstat og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: $0,875$ [95% öryggisbil: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) eða klínísku æxlislýsuheilkennis (1,7% og 1,2% í armi með febúxóstat og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: $0,994$ [95% öryggisbil: $0,9691$;

1,0199]; $p=1,0000$). Nýgengi einkenna og aukaverkana lyfja af völdum meðferðar almennt var 67,6% á móti 64,7% og 6,4% á móti 6,4% með febúxóstat og allópúrínóli, í sömu röð. Í FLORENCE-rannsókninni kom betri stjórn á þvagsýrugildi í sermi fram með febúxóstat en allópúrínóli í sjúklingum sem til stóð að fengju síðarnefnda lyfið. Sem stendur liggja engin gögn fyrir til samanburðar á febúxóstat og rasburicase.

Verkun og öryggi febúxóstats hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarleg bráðatilfelli æxlislysuheilkennis, t.d. þar sem mistókst að lækka þvagsýru með öðrum aðferðum.

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Frásog

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

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

Dreifing

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

Umbrot

Febúxóstat umbrotnar í afar miklum mæli með samtengingu í úridín-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UDPGT) ensímkerfinu og með oxun í cýtókróm P450 (CYP) kerfinu. Fjögur lyfjafræðilega virk hýdroxýl-umbrotsefni hafa verið auðkennd og þar af hafa þrjú komið fram í plasma hjá mönnum. Rannsóknir með frymisögnum úr mannalífur *in vitro* leiddu í ljós að þessi oxuðu umbrotsefni mynduðust aðallega fyrir tilstilli CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eða CYP2C9 og febúxóstat-glúkúróníð myndaðist aðallega fyrir tilstilli UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Brotthvarf

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

skammtinum í hægðum sem óbreytt febúxóstat (12%), asýl-glúkúroníð virka efnisins (1%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (25%) og önnur óþekkt umbrotsefni (7%).

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldur

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

Kyn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engrar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum. Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til púrínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klínísk notkun varðar.

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

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

Engin merki voru um skerta frjósemi, vansköpunarvaldandi áhrif eða fósturskaða af völdum febúxóstats. Eiturverkana á móður ásamt lækkunar á fráfærslustuðli (lifun frá 4. til 21. dags) og

minnkaðs þroska afkvæma varð vart hjá rottum við mjög stóra skammta, þegar útsetning var u.þ.b. 4,3 sinnum meiri en hjá mönnum. Rannsóknir á vansköpunum, sem gerðar voru á ungafullum rottum við u.þ.b. 4,3 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum og ungafullum kaninum við u.þ.b. 13 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum, leiddu ekki í ljós nein vansköpunarvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýl sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Vötnuð kísilkvoða
Magnesíum sterat

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)
Makrógól 3350
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (PVC/PVDC/PVC/ál): 14, 28, 56 eða 84 filmuhúðaðar töflur, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/005
28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/006
56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/007
84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 mars 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Febuxostat Krka 80 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/001

28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/002

56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/003

84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Febuxostat Krka 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Febuxostat Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur

febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/005

28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/006

56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/007

84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/18/1347/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Febuxostat Krka 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA (PVC/PVDC/PVC//ÁI)**

1. HEITI LYFS

Febuxostat Krka 80 mg töflur

febúxóstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA (PVC/PVDC/PVC//ÁI)**

1. HEITI LYFS

Febuxostat Krka 120 mg töflur

febúxóstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Febuxostat Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur Febuxostat Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur febúxóstat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Febuxostat Krka og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Febuxostat Krka
3. Hvernig nota á Febuxostat Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Febuxostat Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Febuxostat Krka og við hverju það er notað

Febuxostat Krka töflur innihalda virka efnið febúxóstat og eru notaðar til meðferðar við þvagsýrugigt sem tengist óhóflegu magni af efni sem kallast þvagsýra (úrat) í líkamanum. Hjá sumum safnast þvagsýra upp í blóðinu í of miklu magni til þess að hún haldist á uppleystu formi. Þegar svo fer gætu úratkristallar myndast í og umhverfis liðamót og nýru. Þessir kristallar geta valdið skyndilegum og alvarlegum verkjum, roða, hita og bólgu í liðamótum (sem kallast þvagsýrugigtarkast). Ef ekki er gripið til meðferðar gætu stærri útfellingar, kallaðar þvagsýrugigtarsteinar, myndast í og umhverfis liðamót. Þessir steinar geta valdið skemmdum á liðamótum og beini.

Febuxostat Krka verkar með því að minnka magn þvagsýru. Sé magni þvagsýru haldið niðri með því að taka Febuxostat Krka einu sinni á dag hætta kristallar að myndast og einkenni minnka með tímanum. Sé magni þvagsýru haldið nógu litlu nægilega lengi geta þvagsýrugigtarsteinar einnig minnkað.

Febuxostat Krka 120 mg töflur eru einnig notaðar til fyrirbyggjandi meðferðar og meðferðar við háu þvagsýrugildi í blóði, sem kann að koma fyrir þegar lyfjameðferð er hafin við krabbameini í blóði. Við lyfjameðferð er krabbameinsfrumum eytt og við það hækkar þvagsýrugildi í blóði, sé þvagsýrumyndun ekki hamlað.

Febuxostat Krka er ætlað fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Febuxostat Krka

Ekki má nota Febuxostat Krka

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir febúxóstat eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Febuxostat Krka er notað:

- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun, hjartavandamál eða slag,
- ef þú ert með eða hefur fengið nýrnasjúkdóm og/eða alvarleg ofnæmisviðbrögð fyrir

- allópúrinóli (lyf notað gegn þvagsýrugigt),
- ef þú ert með eða hefur fengið lifrarsjúkdóm eða frávik á lifrarprófum,
- ef þú ert í meðferð við hárrí þéttni þvagsýru af völdum Lesch-Nyhan-heilkennis (mjög sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem hefur í för með sér of mikla þvagsýru í blóði),
- ef þú átt við skjaldkirtilsvandamál að stríða.

Ef þú færð ofnæmisviðbrögð við Febuxostat Krka skalt þú hætta að taka þetta lyf (sjá einnig kafla 4). Hugsanleg einkenni ofnæmisviðbragða geta verið:

- útbrot, þ.m.t. alvarleg afbrigði (t.d. blöðrur, nabbar, útbrot ásamt kláða og flögnun), kláði
- þroti á útlimum eða í andliti
- öndunarerfiðleikar
- hiti og eitlastækkun
- en einnig alvarleg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð með hjarta- og blóðrásarstoppi.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta endanlega meðferð með Febuxostat Krka.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá hugsanlega lífshættulegum húðútbrotum (Stevens-Johnson heilkenni) við notkun febúxóstats, sem koma upphaflega fram á búknum sem rauðir blettir sem líkjast skotskífum, eða kringlóttir blettir oft með blöðru í miðjunni. Einnig geta fylgt sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og tárubólga (rauð og þrútin augu). Útbrotin geta þróast yfir í útbreiddar blöðrur eða flögnun húðarinnar.

Ef þú hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni við notkun febúxóstats mátt þú aldrei hefja notkun Febuxostat Krka að nýju. Ef þú færð útbrot eða þessi einkenni á húð skalt þú strax leita ráða hjá lækni og láta hann vita að þú takir þetta lyf.

Ef þú ert með þvagsýrugigtarkast einmitt á þessari stundu (bráðan alvarlegan verk, eymsli, roða, hita og bólgu í liðamótum), biðdu þar til þvagsýrugigtarkastið hefur hjaðnað áður en þú hefur meðferð með Febuxostat Krka í fyrsta sinn.

Hjá sumum blossa þvagsýrugigtarköst upp þegar byrjað er að nota tiltekin lyf sem hafa hemil á magni þvagsýru. Þvagsýrugigtarköst koma ekki fram hjá öllum, en þau geta komið fram jafnvel þótt verið sé að taka Febuxostat Krka, og þá einkum á fyrstu vikum eða mánuðum meðferðar. Mikilvægt er að halda áfram að taka Febuxostat Krka jafnvel þótt þvagsýrugigtarkast komi fram því Febuxostat Krka er enn að lækka þvagsýruna. Eftir því sem tíminn líður verða þvagsýrugigtarköstin sjaldgæfari og sársaukaminni ef haldið er áfram að taka Febuxostat Krka daglega.

Læknirinn ávísar gjarnan öðrum lyfjum, ef þörf krefur, til þess að hjálpa til við að fyrirbyggja eða meðhöndla einkenni þvagsýrugigtarkasta (t.d. verki og bólgu í liðamótum).

Hjá sjúklingum með mjög há þvagsýrugildi (t.d. þeim sem eru í lyfjameðferð við krabbameini) kann meðferð með þvagsýrulækkandi lyfjum að leiða til þess að xantín safnist upp í þvagrásinni, hugsanlega með steinamyndun, þótt slíkt hafi ekki komið fram hjá sjúklingum í meðferð með febúxóstatsi við æxlislysuheilkenni.

Læknirinn gæti farið fram á að þú gangist undir blóðprufur til þess að athuga hvort lifur starfi eðlilega.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum yngri en 18 ára lyfið, því ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

Notkun annarra lyfja samhliða Febuxostat Krka

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt er að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um lyf sem innihalda einhver eftirtalinna efna, þar sem þau gætu haft milliverkanir við Febuxostat Krka og læknirinn kann að kjósa að hugleiða nauðsynlegar ráðstafanir:

- Merkaptópúrin (notað sem meðferð við krabbameini)
- Azatíoprín (notað til að draga úr ónæmisviðbrögðum)
- Teófýllín (notað sem meðferð við astma)

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Febuxostat Krka gæti skaðað ófætt barn. Febuxostat Krka á ekki að nota á meðgöngu. Ekki er vitað hvort Febuxostat Krka berst í brjóstamjólk kvenna. Þú skalt ekki nota Febuxostat Krka ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Hafa ber í huga að vart getur orðið við sundl, syfju, þokusýn og dofa eða náladofa meðan á meðferð með þessu lyfi stendur og þeir sem finna fyrir slíku eiga hvorki að aka né stjórna vélum.

Febuxostat Krka inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Febuxostat Krka

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Venjulegur skammtur er ein tafla á dag. Skorán í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo að auðveldara sé að kyngja henni.
- Taka ber töflurnar inn og þær má taka hvort sem er með eða án matar.

Þvagsýrugigt

Febuxostat Krka fæst sem 80 mg tafla og 120 mg tafla. Læknirinn ávísar þeim styrk sem hentar þér best.

Halda skal áfram að taka Febuxostat Krka daglega jafnvel þótt ekki verði vart við þvagsýrugigtarkast.

Fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við háu þvagsýrugildi hjá sjúklingum sem fá lyfjameðferð við krabbameini

Febuxostat Krka fæst sem 120 mg tafla.

Hefjið inntöku á Febuxostat Krka tveimur dögum áður en lyfjameðferð hefst og haldið notkun þess áfram í samráði við lækni. Meðferð með Febuxostat Krka er yfirleitt til skamms tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur af Febuxostat Krka en mælt er fyrir um

Við ofskömmtun af vangá ber að spyrja læknum ráða eða hafa samband við næstu slysa- og bráðadeild.

Ef gleymist að taka Febuxostat Krka

Ef þú gleymir að taka skammt af Febuxostat Krka skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum, nema nánast sé komið að næsta skammti, en þá skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á hefðbundnum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Febuxostat Krka

Ekki skal hætta að taka Febuxostat Krka án þess að fá um það ráðleggingar frá lækni, jafnvel þótt líðanin sé orðin betri. Ef hætt er að taka Febuxostat Krka gæti þéttni þvagsýru hækkað og einkenni gætu versnað vegna myndunar nýrra úratkristalla í og umhverfis liðamót og nýru.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hættu að taka lyfið og hafðu strax samband við lækinn eða farðu á næstu slysadeild ef eftirfarandi, mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) aukaverkanir koma fram, þar sem alvarleg ofnæmisviðbrögð geta fylgt í kjölfarið:

- bráðaofnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi (sjá einnig kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- hugsanlega lífshættuleg húðútbrot sem einkennast af myndun blaðra og flögnun húðar og innra yfirborðs líkamans, t.d. í munni og kynfærum, aumum sárum í munni og/eða á kynfærum, ásamt hita, særindum í hálsi og þreytu (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju), eða eitlastækkun, lifrarstækkun, lifrabólgu (allt að lifrabilun), fjölgun hvítra blóðkorna (lyfjaofnæmi með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum) (sjá kafla 2)
- útbreidd húðútbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum) eru:

- óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum
- niðurgangur
- höfuðverkur
- útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum, sjá kaflana um sjaldgæfar og mjög sjaldgæfar aukaverkanir)
- ógleði
- aukin einkenni þvagsýrugigtar
- staðbundinn þroti vegna uppsöfnunar vökva í vefjum (bjúgur).
- sundl
- mæði
- kláði
- verkur í útlím, verkur í vöðvum/liðum
- þreyta

Aðrar aukaverkanir sem ekki eru nefndar hér fyrir ofan eru taldar upp hér fyrir neðan.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst, breytt blóðsykurgildi (sykursýki) en einkenni þess geta verið óhóflegur þorsti, aukin blóðfitugildi, þyngdaraukning
- tap á kynhvöt
- svefnörðugleikar, syfja
- dofi, náladofi, minnkað eða breytt snertiskyn, helftarslekja, breytt bragðskyn, skert lyktarskyn
- óeðlilegt hjartalínurit, óreglulegur eða hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- hitakóf eða roði (t.d. roði á andliti eða hálsi), hækkaður blóðþrýstingur, blæðing (hefur aðeins komið fram hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð við blóðsjúkdómum)
- hósti, óþægindi eða verkur fyrir brjósti, bólga í nösnum og/eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarveggar), berkjubólga, sýking í neðri hluta öndunarveggar
- munnþurrkur, kviðverkir/óþægindi eða vindgangur, verkur ofarlega í kvið, brjóstsviði/meltingartregða, hægðatregða, tíðari hægðir, uppköst, óþægindi í maga
- kláðaútbrot, ofsakláði, húðbólga, litarbreyting í húð, litlir rauðir eða fjólubláir blettir á húðinni, litlir flatir rauðir blettir á húðinni, flöt rauð svæði á húðinni sem eru þakin litlum samvöxnum bólum, útbrot, roði og deplar á húðsvæðum, aukin svitamyndun, nætursviti, hárflos, húðroði, psoriasis, exem, aðrir húðkvillar
- vöðvakrampi, máttleysi í vöðvum, belgbólga eða liðbólga (bólga í liðamótum, sem venjulega hefur í för með sér verki, þrota og/eða stíðleika), bakverkur, vöðvakrampar, stíðleiki í vöðvum og/eða liðum
- blóð í þvagi, óeðlilega tíð þvaglát, óeðlilegar niðurstöður úr þvagrannsóknnum (aukið prótein í þvagini), minnkuð hæfni nýrna til þess að starfa eins og best verður á kosið, þvagfærasýking
- brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti
- steinar í gallblöðru eða gallrás (gallsteinaveiki)

- hækkun skjaldkirtilörvandi hormóns í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs eða fjölda blóðfrumna eða blóðflagna (óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum).
- nýrnasteinar
- stinningarvandamál.
- minnkuð virkni skjaldkirtils, þokusýn, breyting á sjón
- eyrnasuð
- nefrennsli
- munnangur
- brisbólga: algeng einkenni eru kviðverkir, ógleði og uppköst
- bráð þvaglátapörf
- verkir
- lasleiki
- hækkun INR-gildis (mæling á blóðstorknun)
- mar
- bólgnar varir

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum):

- vöðvaskemmdir, ástand sem getur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið alvarlegt. Það getur valdið vöðvavandamálum og einkum, ef þú á sama tíma finnur fyrir vanlíðan eða færð háan hita, getur það verið af völdum óeðlilegs niðurbrots vöðva. Hafðu samband við lækinn án tafar ef þú finnur fyrir verk, eymslum eða máttleysi í vöðva
- mikill þroti í dýpri húðlögum, sérstaklega í kringum augu, á kynfærum, höndum, fótum eða tungu, ásamt skyndilegum öndunarerfiðleikum
- hár hiti ásamt útbrotum er líkjast mislingum, eitlastækkun, lifrarstækkun, lifrabólga (allt að lifrabilun), fjölgun hvítra bóðkorna (hvítornafjölgun með eða án fjölgunar rauðkyrninga)
- ýmis konar útbrot (t.d. með hvítum deplum, með blóðrum, með blóðrum sem innihalda gröft, með flögnun, útbrot sem líkjast mislingum), útbreidd roðapöt, drep og blóðrulíkt los í húðþekju og slímhúð, sem valda flögnun og hugsanlega blóðeitrun (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- taugaóstyrkur
- þorstatilfinning
- þyngdarminnkun, aukin matarlyst, óviðráðanlegt lystarleysi
- óeðlilega fáar blóðfrumur (hvítar eða rauðar blóðfrumur eða blóðflögur)
- breytingar eða minnkun á þvagmagni vegna bólgu í nýrum (píplumillivefsbólga nýra)
- lifrabólga
- gulnun húðar (gula)
- sýking í þvagblöðru
- lifrarskemmdir
- hækkuð gildi kreatínínasa í blóði (sem er vísbending um vöðvaskemmdir)
- skyndilegur hjartadauði.
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- þunglyndi
- svefntruflanir
- bragðskynsmissir
- sviðatilfinning
- svimi
- blóðrásarbilun
- lungnasýking (lungnabólga)
- munnangur; munnbólga
- rof í meltingarfærum
- snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome)
- fjölvöðvagigt
- hitatilfinning

- skyndilegur sjónmissir vegna slagæðarstíflu í auga

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Febuxostat Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Febuxostat Krka inniheldur

- Virka innihaldsefnið er febúxóstat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.
- Önnur innihaldsefni eru: laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi, natríum kroskarmellósi, vötnuð kísilkvoða og magnesíum sterat í töflukjarnanum og pólý (vínýlalkóhól), makrógól 3350, títan tvíoxíð (E171), talkúm, gult járnóxið (E172) – einungis í 120 filmuhúðuðum töflum og rautt járnóxið (E171) – einungis í 80 mg filmuhúðuðum töflum, í filmuhúðinni.
Sjá kafla 2 „Febuxostat Krka inniheldur laktósa og natríum“.

Lýsing á útliti Febuxostat Krka og pakkingastærðir

Febuxostat Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fölbleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á annari hliðinni. Töflustærð: u.þ.b. 16 mm x 8 mm. Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo að auðveldara sé að kyngja henni en ekki til að skipta henni í jafna skammta.

Febuxostat Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru brúngular, lítilla tvíkúptar, hylkislega, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum hliðum. Töflustærð: u.þ.b. 19 mm x 8 mm. Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo að auðveldara sé að kyngja henni en ekki til að skipta henni í jafna skammta.

Febuxostat Krka er fáanlegt í öskjum sem innihalda 14, 28, 56 eða 84 filmuhúðaðar töflur í þynnum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>