

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 80 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 236,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

En gul, kapselformet bikonveks-tablet på cirka 16 x 7 mm, der er mærket M på den ene side og FX3 på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat Mylan er 80 mg én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er $> 357 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Febuxostat Mylan 120 mg én gang dagligt.

Febuxostat Mylan virker tilstrækkelig hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter to uger. Det terapeutiske mål er at nedsætte og fastholde serumurinsyre på under $357 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl).

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Oral anvendelse

Febuxostat Mylan er til oral anvendelse og kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hjerte-kar-lidelser

Patienter med iskæmisk hjertesygdom eller kongestivt hjertesvigt bør ikke behandles med febuxostat. Der sås en numerisk højere forekomst af investigator-indberettede kardiovaskulære APTC-hændelser (definerede endepunkter fra *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC), der inkluderer kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi) i den samlede febuxostatgruppe sammenlignet med allopurinolgruppen i APEX- og FACT-studierne (1,3 *versus* 0,3 hændelser pr. 100 patientår), men ikke i CONFIRMS-studiet (se pkt. 5.1 for nærmere beskrivelse af studierne). Forekomsten af investigator-indberettede kardiovaskulære APTC-hændelser i de kombinerede fase 3-studier (APEX, FACT og CONFIRMS) var 0,7 *versus* 0,6 hændelser pr. 100 patientår. I de langvarige forlængelsesstudier var forekomsten af investigator-indberettede APTC-hændelser 1,2 og 0,6 hændelser pr. 100 patientår for henholdsvis febuxostat og allopurinol. Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle, og en årsagssammenhæng med febuxostat blev ikke påvist. De påviste risikofaktorer hos disse patienter var anamnestisk aterosklerose og/eller myokardieinfarkt eller kongestivt hjertesvigt.

Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

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

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

Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

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

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

Aflejring af xanthin

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

Mercaptopurin/azathioprin

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

Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin. Ud fra modellering og simuleringanalyser med data fra et præklinisk studie med rotter bør dosen af mercaptopurin/azathioprin reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig behandling med febuxostat for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

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

Organtransplanterede patienter

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

Theophyllin

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

Leversygdomme

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

Thyroideasygdomme

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

Lactose

Febuxostat tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Mercaptopurin/azathioprin

På grund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre toksicitet. Der er ikke udført interaktionsstudier mellem febuxostat og lægemidler (undtagen theophyllin), der metaboliseres af XO hos mennesker.

Modellering og simuleringsanalyser med data fra et præklinisk studie med rotter har vist, at dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3).

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

Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

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

Theophyllin

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

Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering

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

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

Induktorer af glukuronidering

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

Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin

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

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

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

Desipramin/CYP2D6-substrater.

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

Antacida

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg) og efter markedsføring er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarre,

kvalme, hovedpine, udslæt og ødem. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tablet 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3- forlængelsesstudier og efter markedsføringen

Blod og lymfesystem	<u>Sjældne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*
Immunsystemet	<u>Sjældne</u> Anafylaktisk reaktion*, lægemiddeloverfølsomhed*
Det endokrine system	<u>Ikke almindelige</u> Stigning i thyroideastimulerende hormon
Øjne	<u>Sjældne</u> Uskarpt syn
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelige***</u> Udbrud af arthritis urica <u>Ikke almindelige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigning <u>Sjældne</u> Vægttab, øget appetit, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<u>Ikke almindelige</u> Nedsat libido, insomni <u>Sjældne</u> Nervøsitet
Nervesystemet	<u>Almindelige</u> Hovedpine <u>Ikke almindelige</u> Svimmelhed, paræstesi, hemiparese, døsigthed, smagsforandringer, hypæstesi, hyposmi
Øre og labyrint	<u>Sjældne</u> Tinnitus
Hjerte	<u>Ikke almindelige</u> Atrieflimren, palpitationer, unormalt ekg
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige</u> Hypertension, flushing, hedeture
Luftveje	<u>Ikke almindelige</u> Dyspnø, bronkitis, øvre luftvejsinfektion, hoste
Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige</u> Diarre **, kvalme <u>Ikke almindelige</u> Abdominalsmerter, abdominal distension, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener <u>Sjældne</u> Pankreatitis, mundsår
Lever og galdeveje	<u>Almindelige</u> Leverfunktionsforstyrrelser ** <u>Ikke almindelige</u>

	Cholelithiasis <u>Sjældne</u> Hepatitis, ikterus*, leverskader*
Hud og subkutane væv	<u>Almindelige</u> Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor) <u>Ikke almindelige</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt <u>Sjældne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer*, generaliseret udslæt (alvorligt)*, erytem, eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, kløende udslæt*, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt, alopeci hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Ikke almindelige</u> Artralgi, arthritis, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelspasmer, stramme muskler, bursitis <u>Sjældne</u> Rabdomyolyse*, stive led, muskuloskeletal stivhed
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige</u> Nyresvigt, nefrolitiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri <u>Sjældne</u> Tubulointersticiel nefritis, imperiøs vandladning
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke almindelige</u> Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelige</u> Ødem <u>Ikke almindelige</u> Træthed, smerter i brystkassen, ubehag i brystkassen <u>Sjældne</u> Tørst
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige</u> Forhøjet amylase i blodet, nedsat trombocytal, nedsat leukocytal, nedsat lymfocytal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodkarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesterol, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet <u>Sjældne</u> Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet*

* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføringen er der forekommet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner på febuxostat inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaksi/shock. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kendetegnes ved progredierende hududslæt forbundet med blærer eller slimhindelæsioner og øjenirritation. Overfølsomhedsreaktioner på febuxostat kan være forbundet med følgende symptomer: Hudreaktioner kendetegnet ved infiltreret

makulopapuløs eruption, generaliseret eller eksfoliativt udslæt, men også ved hudlæsioner, ansigtsødem, feber, hæmatologiske anomalier såsom trombocytopeni og eosinofili og påvirkning af et enkelt eller flere organer (lever og nyrer inklusive tubulointerstitiel nefritis) (se pkt. 4.4).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

APEX-studiet: APEX-studiet (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblind, multicenterstudie over 28 uger. Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=267), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=269), febuxostat 240 mg en gang dagligt (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [n=258] hos patienter med *baseline* serumkreatinin $\leq 90 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) ved *baseline* eller 100 mg en gang dagligt [n=10] hos patienter med serumkreatinin $> 90 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) og $\leq 119 \mu\text{mol/l}$

(2,0 mg/dl) ved *baseline*). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

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

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

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

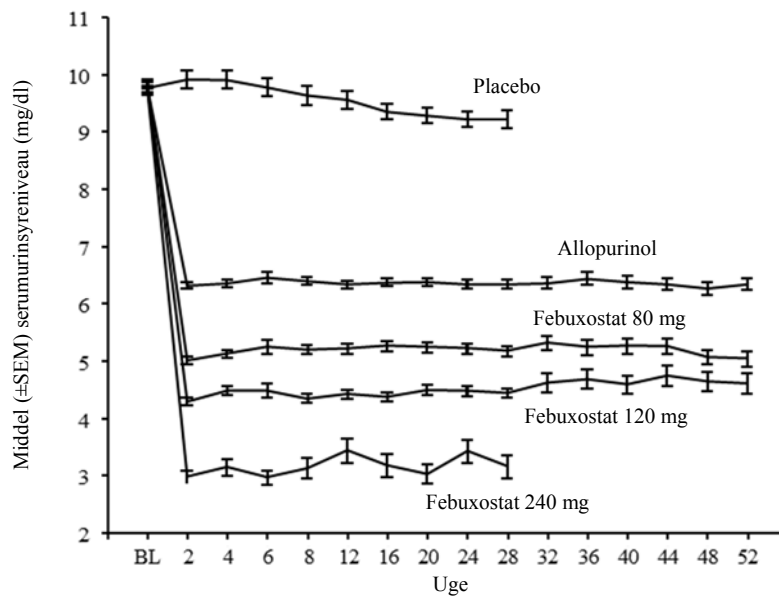
Tabel 2 giver en oversigt over resultaterne for de primære effektmål:

Tabel 2
Andel patienter med serumurinsyreniveauer <357 µmol/l (6,0 mg/dl)
Sidste tre månedlige besøg

Studie	Febuxostat 80 mg en gang dagligt	Febuxostat 120 mg en gang dagligt	Allopurinol 300 / 100 mg en gang dagligt ¹
APEX (28 uger)	48%* (n=262)	65%*.#(n=269)	22% (n=268)
FACT (52 uger)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinerede resultater	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)
¹ resultaterne fra patienter der fik enten 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin >1,5 og ≤2,0 mg/dl eller 300 mg en gang dagligt (n=509) var poollet til analyserne. * p < 0,001 <i>versus</i> allopurinol, # p < 0,001 <i>versus</i> 80 mg			

Febuxostats evne til at sænke serumurinsyreniveauerne var hurtig og vedvarende. Reduktionen i serumurinsyreniveauerne til <357 µmol/l (6,0 mg/dl) blev observeret ved uge 2-besøget og blev vedligeholdt gennem hele behandlingen. De gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre over tid for hver behandlingsgruppe fra de to pivotale fase 3-studier er vist i figur 1.

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



BL = baseline, SEM = standardfejl for middelværdi

Bemærk: 509 patienter fik allopurinol 300 mg en gang dagligt; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl fik 100 mg en gang dagligt. (10 patienter ud af 268 i APEX-studiet). Der blev anvendt 240 mg febuxostat til at evaluere sikkerheden af febuxostat ved to gange den højeste anbefalede dosis.

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

Andelen af patienter med serumurat < 357 μmol/l (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg var henholdsvis 45% for febuxostat 40 mg, 67% for febuxostat 80 mg og 42% for allopurinol 300/200 mg.

Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion

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

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

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

Primært endepunkt i undergruppen af patienter med serumurinsyre ≥ 595 μmol/l (10 mg/dl)

Cirka 40% af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved *baseline* på ≥ 595 μmol/l (10 mg/dl). I denne undergruppe blev det primære effektmål (serumurinsyre

< 357 µmol/l (6,0 mg/dl) ved de sidste 3 besøg) opnået hos 41% (80 mg febuxostat en gang dagligt), 48% (120 mg febuxostat en gang dagligt) og hos 66% (240 mg febuxostat en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med 9% af patienterne i grupperne, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt, og 0% af patienterne i placebo-grupperne.

I CONFIRMS-studiet var andelen af patienter med serumuratniveau ved *baseline* på ≥ 595 µmol/l (10 mg/dl), der opnåede det primære effektmål (serumurat < 357 µmol/l (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg), 27% (66/249) ved behandling med febuxostat 40 mg en gang dagligt, 49% (125/254) med febuxostat 80 mg en gang dagligt og 31% (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang dagligt.

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

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

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

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

Langvarige åbne forlængelsesstudier

EXCEL-studiet (C02-021): Excel-studiet var et treårigt åbent, randomiseret, allopurinol-kontrolleret, forlænget fase 3-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført de pivotale fase 3-studier (APEX eller FACT). Der indgik i alt 1.086 patienter i studiet: febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=649), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=292) og allopurinol 300/100 mg en gang dagligt (n=145). Hos ca. 69% af patienterne var det ikke nødvendigt at ændre behandlingen for at opnå en endelig og stabil behandling. Patienter, som fik målt 3 konsekutive serumurinsyreniveauer > 357 µmol/l (6,0 mg/dl), udgik af studiet.

Serumuratniveauerne blev opretholdt over tid (dvs. 91% og 93% af de patienter, der fik initial behandling med henholdsvis febuxostat 80 mg og 120 mg, havde serumurat < 357 µmol/l (6 mg/dl) ved måned 36).

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

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

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

116 patienter indgik i studiet og fik initialt febuxostat 80 mg en gang dagligt. 62% af patienterne behøvede ikke dosisjustering for at opretholde et serumurinsyreniveau < 357 µmol/l (6 mg/dl), mens 38% af patienterne havde behov for dosisjustering for at opnå en endelig stabil dosis.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Alder

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

Køn

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Laktose
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrik
Hydratiseret kolloid silica
Vandfri kolloid silica
Crospovidon
Talkum

Tabletblægning

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Ethylcellulose
Jernoxid, gul (E172)
Triacetin
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

For tabletholdere: Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

(PVC/oPA/Alu)/Alu (indlejret tørremiddel) blisterpakker med 14, 28, 84 tabletter, kalenderblisterpakker med 28, 84 tabletter og perforerede enkelt dosis blisterpakker med 28 x 1 tablet.

(PVC/oPA/Alu)/Alu blisterpakker med 14, 28, 42 tabletter, kalenderblisterpakker med 28 x 1 tablet og perforerede enkelt dosis blisterpakker med 28 x 1 tablet og multipakninger med 84 (2 pakker med 42 tabletter) tabletter.

HDPE-flaske med polypropylen-skruelåg (PP) med tørremiddel, der indeholder 28 eller 84 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 120 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 354,0 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

En gul, kapselformet bikonveks-tablet på cirka 18 x 8 mm, der er mærket M på den ene side og FX4 på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Febuxostat Mylan er indikeret til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter i behandling med kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlyse-syndrom.

Febuxostat Mylan er indiceret til behandling af voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Arthritis urica

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat Mylan er 80 mg én gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er $> 357 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Febuxostat Mylan 120 mg én gang dagligt.

Febuxostat Mylan virker tilstrækkeligt hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter to uger. Det terapeutiske mål er at nedsætte og fastholde serumurinsyre på under 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

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

Tumorlyse-syndrom

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Oral anvendelse

Febuxostat Mylan er til oral anvendelse og kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hjerte-kar-lidelser

Behandling af kronisk hyperurikæmi

Patienter med iskæmisk hjertesygdom eller kongestivt hjertesvigt bør ikke behandles med febuxostat. Der sås en numerisk højere forekomst af investigator-indberettede kardiovaskulære APTC-hændelser (definerede endepunkter fra *Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)*), der inkluderer kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi i den samlede febuxostatgruppe sammenlignet med allopurinolgruppen i APEX- og FACT-studierne (1,3 *versus* 0,3 hændelser pr. 100 patientår), men ikke i CONFIRMS-studiet (se pkt. 5.1 for nærmere beskrivelse af studierne). Forekomsten af investigator-indberettede kardiovaskulære APTC-hændelser i de kombinerede fase 3-studier (APEX, FACT og CONFIRMS) var 0,7 *versus* 0,6 hændelser pr. 100 patientår. I de langvarige forlængelsesstudier var forekomsten af investigator-indberettede APTC-hændelser 1,2 og 0,6 hændelser pr. 100 patientår for henholdsvis febuxostat og allopurinol. Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle, og en årsagssammenhæng med febuxostat blev ikke påvist. De påviste risikofaktorer hos disse patienter var anamnestisk aterosklerose og/eller myokardieinfarkt eller kongestivt hjertesvigt.

Forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos patienter med risiko for tumorlyse-syndrom

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

Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

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

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

Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

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

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

Aflejring af xanthin

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

Mercaptopurin/azathioprin

Febuxostat bør ikke anvendes til patienter, der samtidig er i behandling med mercaptopurin/azathioprin da hæmning af xanthinoxidase forårsaget af febuxostat kan medføre øgede plasmakoncentrationer af mercaptopurin/azathioprin, som kan føre til alvorlig forgiftning. Der er ikke udført interaktionsstudier hos mennesker. Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin. Ud fra modellering og simuleringsanalyser med data fra et præklinisk studie med rotter bør dosen af mercaptopurin/azathioprin reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig behandling med febuxostat for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

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

Organtransplanterede patienter

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

Theophyllin

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

Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

Lever sygdomme

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

Thyroideasygdomme

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

Lactose

Febuxostat tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Mercaptopurin/azathioprin

På grund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre toksicitet. Der er ikke udført interaktionsstudier mellem febuxostat og lægemidler (undtagen theophyllin), der metaboliseres af XO hos mennesker.

Modellering og simuleringer med data fra et præklinisk studie med rotter har vist, at dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3).

Der er ikke udført interaktionsstudier af samtidig brug af febuxostat og anden cytostatisk kemoterapi.

I det pivotale studie af tumorlyse-syndrom blev der administreret 120 mg dagligt til patienter i flere forskellige kemoterapiregimer, herunder monoklonale antistoffer. Interaktion mellem lægemiddel-lægemiddel og lægemiddel-sygdom blev ikke undersøgt i dette studie. Det kan derfor ikke udelukkes, at der kan være interaktion ved samtidig administration af et cytotoxisk lægemiddel.

Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

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

Theophyllin

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

Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering

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

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

Induktorer af glukuronidering

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

Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin

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

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

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

Desipramin/CYP2D6-substrater

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

Antacida

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter med arthritis urica i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg) og efter markedsføring er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarre, kvalme, hovedpine, udslæt og ødem. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

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

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3-forlængelsesstudier og efter markedsføringen hos patienter med arthritis urica.

Blod og lymfesystem	<u>Sjældne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*
Immunsystemet	<u>Sjældne</u> Anafylaktisk reaktion*, lægemiddeloverfølsomhed*
Det endokrine system	<u>Ikke almindelige</u>

	Stigning i thyroideastimulerende hormon
Øjne	<u>Sjældne</u> Uskarpt syn
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelige***</u> Udbrud af arthritis urica <u>Ikke almindelige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigning <u>Sjældne</u> Vægttab, øget appetit, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<u>Ikke almindelige</u> Nedsat libido, insomni <u>Sjældne</u> Nervøsitet
Nervesystemet	<u>Almindelige</u> Hovedpine <u>Ikke almindelige</u> Svimmelhed, paræstesi, hemiparese, døsigthed, smagsforandringer, hypæstesi, hyposmi
Øre og labyrint	<u>Sjældne</u> Tinnitus
Hjerte	<u>Ikke almindelige</u> Atrieflimren, palpitationer, unormalt ekg, venstresidigt grenblok (se afsnittet Tumorlyse-syndrom), sinustakykardi (se afsnittet Tumorlyse-syndrom)
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige</u> Hypertension, flushing, hedeture, hæmoragi (se afsnittet Tumorlyse-syndrom)
Luftveje	<u>Ikke almindelige</u> Dyspnø, bronkitis, øvre luftvejsinfektion, hoste
Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige</u> Diarre**, kvalme <u>Ikke almindelige</u> Abdominalsmerter, abdominal distension, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener <u>Sjældne</u> Pankreatitis, mundsår
Lever og galdeveje	<u>Almindelige</u> Leverfunktionsforstyrrelser** <u>Ikke almindelige</u> Cholelithiasis <u>Sjældne</u> Hepatitis, ikterus*, leverskader*
Hud og subkutane væv	<u>Almindelige</u> Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor) <u>Ikke almindelige</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt <u>Sjældne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer*, generaliseret udslæt (alvorligt)*, erytem, eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, kløende udslæt*, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt, alopeci, hyperhidrose

Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Ikke almindelige</u> Artralgi, arthritis, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelspasmer, stramme muskler, bursitis <u>Sjældne</u> Rabdomyolyse*, stive led, muskuloskeletal stivhed
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige</u> Nyresvigt, nefrolitiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri <u>Sjældne</u> Tubulointersticiel nefritis*, imperiøs vandladning
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke almindelige</u> Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelige</u> Ødem <u>Ikke almindelige</u> Træthed, smerter i brystkassen, ubehag i brystkassen <u>Sjældne</u> Tørst
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige</u> Forhøjet amylase i blodet, nedsat trombocytal, nedsat leukocytal, nedsat lymfocytal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodkarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesterol, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet <u>Sjældne</u> Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet*

* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Tumorlyse-syndrom

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

Hjerte:

Ikke almindelige: venstresidigt grenblok, sinustakykardi

Vaskulære sygdomme:

Ikke almindelige: hæmoragi

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Arthritis urica

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

APEX-studiet: APEX-studiet (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblind, multicenterstudie over 28 uger. Der blev randomiseret 1.072

patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=267), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=269), febuxostat 240 mg en gang dagligt (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [n=258] hos patienter med serumkreatinin $\leq 90 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) ved *baseline* eller 100 mg en gang dagligt [n=10] hos patienter med *baselineserumkreatinin* $>90 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) og $\leq 119 \mu\text{mol/l}$ (2,0 mg/dl) ved *baseline*). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

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

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

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

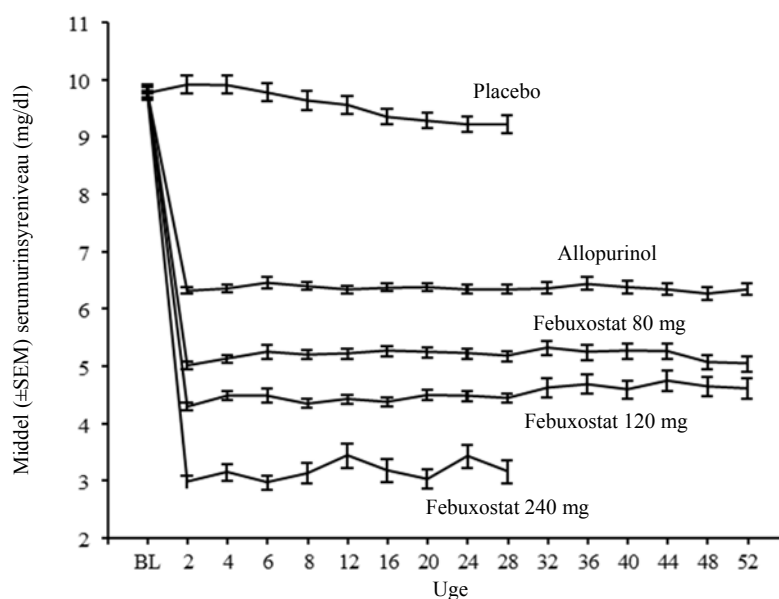
Tabel 2 giver en oversigt over resultaterne for de primære effektmål:

Tabel 2
Andel patienter med serumurinsyreniveauer $<357 \mu\text{mol/l}$ (6,0 mg/dl)
Sidste tre månedlige besøg

Studie	Febuxostat 80 mg en gang dagligt	Febuxostat 120 mg en gang dagligt	Allopurinol 300 /100 mg en gang dagligt ¹
APEX (28 uger)	48%* (n=262)	65%* (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 uger)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinerede resultater	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ resultaterne fra patienter der fik enten 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin $>90 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) og $\leq 119 \mu\text{mol/l}$ (2,0 mg/dl)) eller 300 mg en gang dagligt (n=509) var poolet til analyserne. * p < 0,001 <i>versus</i> allopurinol, # p < 0,001 <i>versus</i> 80 mg			

Febuxostats evne til at sænke serumurinsyreniveauerne var hurtig og vedvarende. Reduktionen i serumurinsyreniveauerne til $<357 \mu\text{mol/l}$ (6,0 mg/dl) blev observeret ved uge 2-besøget og blev vedligeholdt gennem hele behandlingen. De gennemsnitlige niveauer for serumurinsyre over tid for hver behandlingsgruppe fra de to pivotale fase 3-studier er vist i figur 1.

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



BL = baseline, SEM = standardfejl for middelværdi

Bemærk: 509 patienter fik allopurinol 300 mg en gang dagligt; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl fik 100 mg en gang dagligt. (10 patienter ud af 268 i APEX-studiet). Der blev anvendt 240 mg febuxostat til at evaluere sikkerheden af febuxostat ved to gange den højeste anbefalede dosis.

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

Andelen af patienter med serumurat < 357 µmol/l (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg var henholdsvis 45% for febuxostat 40 mg, 67% for febuxostat 80 mg og 42% for allopurinol 300/200 mg.

Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion

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

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

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

Primært endepunkt i undergruppen af patienter med serumurinsyre ≥ 595 µmol/l (10 mg/dl)

Cirka 40% af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved *baseline* på ≥ 595 µmol/l (10 mg/dl). I denne undergruppe blev det primære effektmål (serumurinsyre

< 357 µmol/l (6,0 mg/dl) ved de sidste 3 besøg) opnået hos 41% (80 mg febuxostat en gang dagligt), 48% (120 mg febuxostat en gang dagligt) og hos 66% (240 mg febuxostat en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med 9% af patienterne i grupperne, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt, og 0% af patienterne i placebo-grupperne.

I CONFIRMS-studiet var andelen af patienter med serumuratniveau ved *baseline* på ≥ 595 µmol/l (10 mg/dl), der opnåede det primære effektmål (serumurat < 357 µmol/l (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg), 27% (66/249) ved behandling med febuxostat 40 mg en gang dagligt, 49% (125/254) med febuxostat 80 mg en gang dagligt og 31% (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang dagligt.

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

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

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

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

Langvarige åbne forlængelsesstudier

EXCEL-studiet (C02-021): Excel-studiet var et treårigt åbent, randomiseret, allopurinol-kontrolleret, forlænget fase 3-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført de pivotale fase 3-studier (APEX eller FACT). Der indgik i alt 1.086 patienter i studiet: Febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=649), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=292) og allopurinol 300/100 mg en gang dagligt (n=145). Hos ca. 69% af patienterne var det ikke nødvendigt at ændre behandlingen for at opnå en endelig og stabil behandling. Patienter, som fik målt 3 konsekutive serumurinsyreleveler > 357 µmol/l (6,0 mg/dl), udgik af studiet.

Serumuratniveauerne blev opretholdt over tid (dvs. 91% og 93% af de patienter, der fik initial behandling med henholdsvis febuxostat 80 mg og 120 mg, havde serumurat < 357 µmol/l (6 mg/dl) ved måned 36).

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

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

Studie TMX-01-005 (FOCUS) var et femårigt åbent, forlænget fase 2-multicenterstudie til evaluering af sikkerheden hos patienter, som havde gennemført studie TMX-00-004 med 4 ugers febuxostat-behandling i et dobbeltblindt design. 116 patienter indgik i studiet og fik initialt febuxostat 80 mg en gang dagligt. 62% af patienterne behøvede ikke dosisjustering for at opretholde et serumurinsyreniveau $< 357 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl), mens 38% af patienterne havde behov for dosisjustering for at opnå en endelig stabil dosis.

Andelen af patienter med serumuratsniveauer på $< 357 \mu\text{mol/l}$ (6,0 mg/dl) ved det sidste besøg var over 80% (81-100%) for begge febuxostatdoser.

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

Tumorlyse-syndrom

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

FLORENCE var et randomiseret (1:1), dobbeltblindet, pivotalt fase 3-studie, der sammenlignede febuxostat 120 mg en gang dagligt med allopurinol 200 til 600 mg dagligt (daglig gennemsnitsdosis allopurinol (\pm standard afvigelse): $349,7 \pm 112,90$ mg) i forhold til kontrol af serumurinsyreniveau. De patienter, der kunne deltage i studiet, skulle være egnede til behandling med allopurinol og ikke have adgang til rasburicase. De primære endemål var serumurinsyre-AUC (AUC-sUA₁₋₈) og ændring i serumkreatinin-niveau (sC), begge fra *baseline* til dag 8.

I alt deltog 346 patienter, der var i kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og havde en middel/høj risiko for tumorlyse-syndrom. Gennemsnitlig AUC-sUA₁₋₈ (mg-t/dl) var signifikant lavere med febuxostat ($514,0 \pm 225,71$ versus $708,0 \pm 234,42$; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode: $-196,794$ (95% konfidensinterval: $-238,600$; $-154,988$); $p < 0,0001$). Desuden var middel serumurinsyreniveauet signifikant lavere med febuxostat efter de første 24 timers behandling og ethvert tidspunkt derefter. Der forekom ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring i serumkreatinin (%) mellem febuxostat og allopurinol (hhv. $-0,83 \pm 26,98$ versus $-4,92 \pm 16,70$; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode: $4,0970$ (95% konfidensinterval: $-0,6467$; $8,8406$); $p=0,0903$).

Med hensyn til de sekundære endemål blev der ikke registreret nogen signifikant forskel i antal tilfælde af laboratorie-tumorlyse-syndrom (8,1% og 9,2% i henholdsvis febuxostat- og allopurinol-armen, relativ risiko: $0,875$ (95% konfidensinterval: $0,4408$; $1,7369$); $p=0,8488$) og heller ikke i antal tilfælde af klinisk tumorlyse-syndrom (1,7% og 1,2% i henholdsvis febuxostat- og allopurinol-armen; relativ risiko: $0,994$ (95% konfidensinterval: $0,9691$; $1,0199$); $p=1,0000$). Det totale antal tilfælde af behandlingsrelaterede tegn og symptomer samt bivirkninger var 67,6% versus 64,7% og 6,4% vs, 6,4% for henholdsvis febuxostat og allopurinol. I FLORENCE-studiet viste febuxostat en superior kontrol af serumurinsyreniveauet sammenlignet med allopurinol hos patienter, som var planlagt til at skulle have sidstnævnte lægemiddel. Der er for nuværende ingen data til rådighed, der sammenligner febuxostat med rasburicase.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Alder

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

Køn

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Laktose
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrium
Hydratiseret kolloid silica
Vandfri kolloid silica
Crospovidon
Talkum

Tabletbelægning

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Ethylcellulose
Jernoxid, gul (E172)
Triacetin
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

For tabletholdere: Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

(PVC/oPA/Alu)/Alu (indlejret tørremiddel) blisterpakker med 14, 28, 84 tabletter, kalenderblisterpakker med 28, 84 tabletter og perforerede enkelt-dosisblisterpakker med 28 x 1 tablet.

(PVC/oPA/Alu)/Alu blisterpakker med 14, 28, 42 tabletter, kalenderblisterpakker med 28 x 1 tablet og perforerede enkelt-dosisblisterpakker med 28 x 1 tablet og multipakninger med 84 (2 pakker med 42 tabletter) tabletter.

HDPE-flaske med polypropylen-skruelåg (PP) med tørremiddel, der indeholder 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse::

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungarn

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (BLISTRE OG TABLETHOLDERE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 80 mg filmovertrukne tabletter
febuxostatium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

[Blistre]

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
42 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter (kalender)
84 filmovertrukne tabletter (kalender)

[Tabletholdere]

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Indtages gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

For tabletholdere: Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Mylan 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON MED MULTIPAKKE (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 80 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 84 filmovertrukne tabletter (2 pakker med 42)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/022

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Febuxostat Mylan 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDERKARTON MED MULTIPAKKE (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 80 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmovertrukne tabletter

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/022

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Febuxostat Mylan 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 80 mg
filmovertrukne tabletter
febuxostatium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Indtages gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 80 mg filmovertrukne tabletter
febuxostatium

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Kun kalenderblisterpakninger]:

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (BLISTRE OG TABLETHOLDERE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 120 mg filmovertrukne tabletter
febuxostatium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Filmovertrukne tabletter

[Blistre]

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
42 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter (kalender)
84 filmovertrukne tabletter (kalender)

[Tabletholdere]

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Indtages gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

For tabletbeholdere: Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Mylan 120 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON MED MULTIPAKKE (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 120 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 84 filmovertrukne tabletter (2 pakker med 42)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/028

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Febuxostat Mylan 120 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDERKARTON MED MULTIPAKKE (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 120 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmovertrukne tabletter

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/028

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Febuxostat Mylan 120 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 120 mg filmovertrukne tabletter
febuxostatium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Indtages gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Mylan 120 mg filmovertrukne tabletter
febuxostatium

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Kun kalenderblisterpakninger]:

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Patientinformation

Febuxostat 80 mg filmovertrukne tabletter Febuxostat 120 mg filmovertrukne tabletter febuxostat

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

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

Oversigt over indlægssedlen:

1. Febuxostat Mylans virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Febuxostat Mylan
3. Sådan skal De tage Febuxostat Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Febuxostat Mylan
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Febuxostat Mylan virkning og anvendelse

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

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

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

Febuxostat Mylan anvendes til voksne.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Febuxostat Mylan

Tag ikke Febuxostat Mylan

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Febuxostat Mylan:

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

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

- udslæt, også alvorlige former (f.eks. blærer, knuder, kløende eller afskallende udslæt), klø
 - hævelser i arme og ben eller ansigtet
 - vejrtrækningsbesvær
 - feber med forstørrede lymfekirtler
 - men også alvorlige, livstruende allergiske lidelser med hjertestop og kredsløbsproblemer.
- Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Febuxostat Mylan permanent.

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

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

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

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

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

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

Deres læge vil muligvis bede Dem om at få taget blodprøver for at kontrollere, om Deres lever fungerer normalt.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Febuxostat Mylan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

Graviditet og amning

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

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vær opmærksom på, at De kan blive svimmel eller søvrig, få uskarpt syn eller opleve en følelsesløs eller prikkende fornemmelse under behandlingen. De må ikke køre bil eller motorcykel eller cykle, og De må ikke arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver påvirket af medicinen.

Febuxostat Mylan indeholder laktose

Febuxostat Mylan tabletter indeholder laktose (en sukkerart). Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal De tage Febuxostat Mylan

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

- Den sædvanlige dosis er en tablet om dagen. Bagsiden af kalenderblisterpakningen er mærket med ugedagene, så du har bedre styr på den daglige dosis.
- Tabletterne skal tages gennem munden – med eller uden mad.

Urinsyreigt

Febuxostat Mylan udleveres som enten en 80 mg tablet eller en 120 mg tablet. Deres læge vil have ordineret den styrke, der er bedst egnet til Dem.

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

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

Febuxostat Mylan fås som en 120 mg tablet.

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

Hvis De har taget for mange Febuxostat Mylan, filmovertrukne tabletter

I tilfælde af en utilsigtet overdosering skal De spørge Deres læge om, hvad De skal gøre, eller De skal henvende Dem på den nærmeste skadestue.

Hvis De har glemt at tage Febuxostat Mylan

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

Hvis De holder op med at tage Febuxostat Mylan

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

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

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

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

- unormale resultater af leverfunktionsundersøgelser
- diarre
- hovedpine
- udslæt (herunder forskellige typer udslæt – se nedenfor under 'ikke almindelige bivirkninger' og 'sjældne bivirkninger')
- kvalme
- øget forekomst af gigtsymptomer
- lokale hævelser pga. væskeophobning i vævene (ødem).

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

- nedsat appetit, ændring i mængden af sukker i blodet (diabetes) hvoraf et symptom kan være voldsom tørst, forhøjede niveauer af fedt i blodet, vægtstigning
- tab af sexlyst
- søvnbesvær, søvnløshed
- svimmelhed, følelseløshed, prikkende fornemmelse, nedsat eller ændret følefølelse (hypæstesi, hemiparese eller paræstesi), ændret smagssans, nedsat lugtesans (hyposmi)
- unormalt hjertekardiogram (ekg), uregelmæssig eller hurtig puls, hjertebanken

- hedeture eller *flushing* (rødme i ansigt eller på hals), forhøjet blodtryk, blødning (kun hos patienter, der er i kemoterapi mod blodsygdomme)
- hoste, kortåndethed, trykken for/smerter i brystet, betændelse i næse og/eller hals (øvre luftvejsinfektion), bronkitis
- mundtørhed, mavesmerter/maveubehag eller luft i maven, halsbrand/fordøjelsesbesvær, forstoppelse, hyppigere afføringstrang, opkastning, mavegener
- kløe, nældefeber, betændelse i huden, misfarvning af huden, små røde eller rødviolette pletter på huden, små, flade, røde pletter på huden, fladt, rødt område på huden dækket af små sammenflydende buler, udslæt, områder med pletter og rødme, andre former for hudproblemer
- muskelkrampe, muskelsvaghed, smerte i muskler/led, betændelse i slimsækkene (bursitis) eller leddegigt (betændelse i led normalt med smerte, hævelse og/eller stivhed), smerter i arme eller ben, rygsmerter, muskeltrækninger
- blod i urinen, unormalt hyppig vandladning, unormale urinprøveresultater (forhøjet niveau af proteiner i urinen), en reduktion i nyrenes evne til at fungere korrekt
- træthed, smerter i brystet, trykken for brystet
- sten i galdeblære eller galdegangene (galdestase)
- stigning i blodets indhold af det hormon, der stimulerer skjoldbruskkirtlen (TSH)
- ændringer i blodkemi eller mængden af blodlegemer eller blodplader (unormale blodprøveresultater)
- nyresten
- problemer med rejsning af penis.

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

- muskelskader, som af og til kan være alvorlige. Det kan give muskelproblemer, og hvis du samtidig føler dig utilpas eller har høj feber, kan det skyldes unormal nedbrydning af musklerne. Kontakt straks lægen, hvis du får muskelsmerter, -ømhed eller -slaphed
- svære hævelser i de dybere lag af huden, især omkring læber, øjne, kønsorganer, hænder, fødder eller tunge, muligvis sammen med pludseligt vejrtrækningsbesvær
- høj feber kombineret med mæslingelignende udslæt, forstørrede lymfekirtler, forstørrelse af leveren, leverbetændelse (op til leversvigt), forhøjet antal hvide blodlegemer i blodet (leukocytose med eller uden eosinofili)
- rødme af huden (erytem), forskellige former for udslæt (f.eks. kløende, med hvide pletter, med blærer, med betændte blærer, med afskalning eller mæslingelignende), udbredt rødme af huden, vævshenfald og blæredannelse med løsgørelse af de øverste lag af huden og slimhinderne, der fører til afskalning og muligvis blodforgiftning (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nervøsitet
- tørst
- ringen/susen for ørerne (tinnitus)
- uskarpt syn, synsforandringer
- hårtab
- mundsår
- betændelse i bugspytkirtlen, hvor de almindelige symptomer er mavesmerter, kvalme og opkastning
- øget svedtendens
- vægttab, øget appetit, ukontrolleret tab af appetitten (anoreksi)
- stive muskler og/eller led
- unormalt lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller blodplader
- akut vandladningstrang
- forandringer i eller nedsat urinmængde pga. betændelsestilstand i nyrene (tubulointerstitiel nefritis)
- leverbetændelse (hepatitis)
- gulfarvning af huden (gulst)
- leverskader
- forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (en indikator for muskelskader)

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring af Febuxostat Mylan

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- For tabletkompartimenter: Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Febuxostat Mylan indeholder:

Aktivt stof: febuxostat

Hver tablet indeholder 80 mg eller 120 mg febuxostat.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkerne: lactose (se afsnit 2 "Febuxostat Mylan indeholder laktose"), mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, hydratiseret kolloid silica og vandfri kolloid silica, crospovidon, talkum.

Filmbelegning: hypromellose, titandioxid (E171), ethylcellulose, gul jernoxid (E172), triacetin og sort jernoxid (E172).

Febuxostat Mylans udseende og pakningsstørrelser

Febuxostat Mylan filmovertrukne tabletter er gule, kapselformede biconvex-tabletter.

80-mg-tabletterne er mærket M på den ene side og FX3 på den anden side. 120 mg-tabletterne er mærket M på den ene side og FX4 på den anden side.

Febuxostat Mylan 80 mg og 120 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakker med 14, 28, 42 eller 84 tabletter, kalenderblisterpakker med 28 eller 84 tabletter og perforerede enkeltdosisblisterpakninger med 28 x 1 tablet og multipakninger med 84 filmovertrukne tabletter med 2 pakker, som hver indeholder 42 filmovertrukne tabletter.

Febuxostat Mylan 80 mg og 120 mg filmovertrukne tabletter fås i plastikflasker med 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan S.A.S.

117 Allee des Parcs

69 800 Saint Priest

Frankrig

Fremstiller

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungarn

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irland

Hvis De vil have yderligere oplysninger om febuxostat, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Т е л : +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ + 357 99403969

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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