

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Febuxostat Mylan 80 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstatí.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 236,0 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, hylkislega, tvíkúpt tafla um það bil 16 x 7 mm að stærð, merkt með „M“ á annarri hliðinni og „FX3“ á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við langvinnnum þvagsýrudreyra þegar úratútfellingar hafa átt sér stað (þ.m.t. þegar saga liggur fyrir um eða til staðar er þvagsýrugigtarhnútur (tophus) og/eða þvagsýrugigt). Febuxostat Mylan er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

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

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

#### *Aldraðir*

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

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

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

### *Skert lifrarstarfsemi*

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

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

### *Börn*

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

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

## **4.3 Frábendingar**

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

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Hjarta og æðar

Ekki er mælt með meðferð með febúxóstat fyrir sjúklinga með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða hjartabilun.

Tíðni APTC aukaverkana í hjarta- og æðakerfi (skilgreindir endapunktur frá Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), þ.m.t. dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki olli dauðsfalli, heilablóðfall sem ekki olli dauðsfalli) sem rannsóknarlæknar tilkynntu um, reyndist tölulega hærri hjá heildarhópnum sem fékk febúxóstat samanborið við allópúrinólhópinn í APEX og FACT rannsóknunum (1,3 samanborið við 0,3 tilvik á hver 100 sjúklingaár), en ekki í CONFIRMS rannsókninni (sjá nákvæmar lýsingar á rannsóknunum í kafla 5.1). Tíðni APTC aukaverkana í hjarta- og æðakerfi sem rannsóknarlæknar tilkynntu um í sameinuðum 3. stigs rannsóknunum (APEX, FACT og CONFIRMS rannsóknunum) var 0,7 samanborið við 0,6 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Í langtíma framhaldsrannsóknunum var tíðni APTC aukaverkana sem rannsóknarlæknar tilkynntu um 1,2 tilvik fyrir febúxóstat og 0,6 tilvik fyrir allópúrinól á hver 100 sjúklingaár. Mismunurinn reyndist þó í engum tilvikum tölfræðilega marktækur og ekki var staðfest orsakasamhengi við febúxóstat. Áhættuþættir sem auðkenndir voru hjá þessum sjúklingum voru sjúkrasaga um æðakölkunarsjúkdóm og/eða hjartadrep, eða um hjartabilun.

### Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

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

## Bráð þvagsýrugigtarköst

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

Þótt þvagsýrugigtarköst komi fram meðan á meðferð með febúxóstatum stendur skal ekki hætta notkun þess. Meðhöndla skal þvagsýrugigtarköstið samhliða eftir því sem best hentar hverjum sjúklingi. Samfelld meðferð með febúxóstatum dregur úr tíðni og alvarleika þvagsýrugigtarkösta.

## Útfelling xantíns

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

## Merkaptópúrín/azatíoprín

Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samtímis eru meðhöndlaðir með merkaptópúrín/azatíopríni vegna þess að hömlun xantínóxídas af völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmaþéttni merkaptópúríns/azatíopríns, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum. Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt merkaptópúríns/azatíopríns. Á grundvelli líkanagerðar og hermigreiningar á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatíopríns þegar það er gefið samhliða febúxóstatum niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3).

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af merkaptópúrín/azatíopríni á grundvelli mats á meðferðarsvörun og eiturverkana.

## Líffæraþegar

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

## Teófýllín

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

## Lifrartruflanir

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

## Skjaldkirtill

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

## Laktósi

Febúxóstat-töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Merkaptópúrín/azatióprín

Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantinoxíðasa (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmabéttni þessara lyfja sem veldur eiturveknum. Rannsóknir á milliverkunum febúxóstats og lyfja (nema teófýllíns) sem umbrotin eru af XO hafa ekki verið gerðar hjá mönnum.

Líkanagerð og hermigreining á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum benda til þess að við samhliða gjöf með febúxóstat ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatiópríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).

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

#### Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

#### Teófýllín

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

#### Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

Umbrot febúxóstats eru háð úridínglúkúrónósýltransferasa (UGT)-ensímum.

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

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

#### Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu

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

## Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

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

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

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

## Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.

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

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

## Sýrubindandi lyf

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## 4.8 Aukaverkanir

### Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg) og eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, útbrot og bjúgur. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstatí, sem sum tengdust altækum einkennum, hafa komið fram eftir að lyfið kom á markað.

### Tafla yfir aukaverkanir

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

*Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum 3. stigs langtíma-framhaldsrannsóknum og sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað*

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningahrap*
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði
Augu	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Þokusýn
Efnaskipti og næring	<u>Algengar</u> *** Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur <u>Sjaldgæfar</u> Sundl, náladofi, helftarslekja, svefnhöfgi, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn
Eyru og völundarhús	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Eyrnasuð
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háþrýstingur, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Sjaldgæfar</u> Mæði, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarveggar, hósti
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur**, ógleði <u>Sjaldgæfar</u> : Kviðverkir, þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur,

	<p>meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Brisbólga, sár í munni</p>
Lifur og gall	<p><u>Algengar</u></p> <p>Óeðlileg lifrarsarfsemi**</p> <p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Gallsteinaveiki</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Lifrabólga, gula*, lifrarskemmdir*</p>
Húð og undirhúð	<p><u>Algengar</u></p> <p>Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar)</p> <p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Húðbólga, ofsakláði, kláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Eitrunardreplos húðþekju*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)*, roðapot, útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, útbrot ásamt kláða*, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum, skalli, ofsviti</p>
Stoðkerfi og stoðvefur	<p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Liðverkir, liðbólga, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Rákvöðvalýsa*, stirðleiki í liðum, stirðleiki í stoðkerfi og stoðvef</p>
Nýru og þvaggfæri	<p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvagliát, prótein í þvagi</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Píplumillivefsbólga nýra, bráð þvagliátsþörf</p>
Æxlunarfæri og brjóst	<p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Stinningarvandamál</p>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p><u>Algengar</u></p> <p>Bjúgur</p> <p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Þreyta, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Þorsti</p>
Rannsóknaniðurstöður	<p><u>Sjaldgæfar</u></p> <p>Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þriglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði</p> <p><u>Mjög sjaldgæfar</u></p> <p>Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínínasa í blóði*</p>

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

\*\* Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarsprófum í sameinuðum 3. stigs rannsóknum eru algengari hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með colchicíní.

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



## Lýsing á völdum aukaverkunum

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

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

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmtun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

## Verkunarháttur

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

## Klínísk verkun og öryggi

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

*APEX-rannsókn:* Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=267), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=269), febúxóstat 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi  $> 1,5$  mg/dl og  $\leq 2,0$  mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstat (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

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

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

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

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

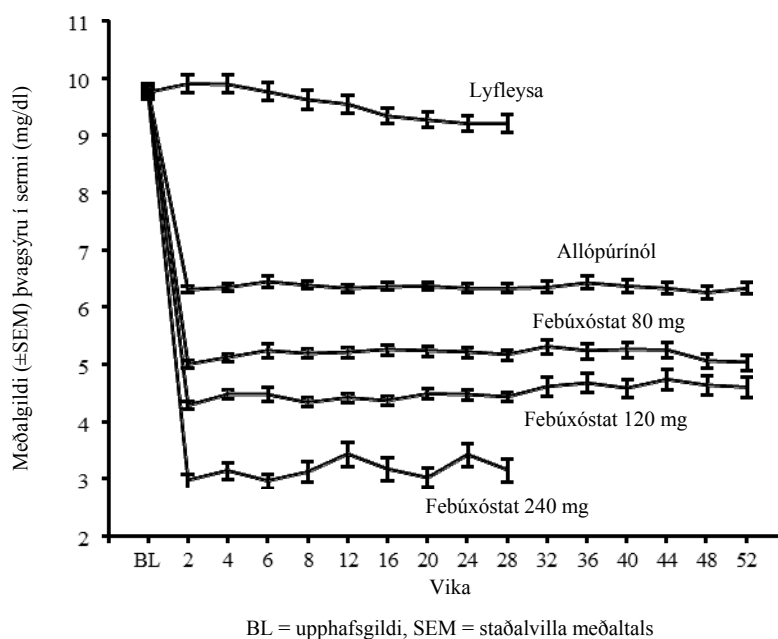
**Tafla 2**

**Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi  $< 6,0$  mg/dl (357  $\mu\text{mól/l}$ ) – síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir**

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

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

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



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

240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

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

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

#### *Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi*

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

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

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

*Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með þvagsýru í sermi  $\geq 10$  mg/dl*

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

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

*Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti*

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

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

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

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

*Opnar langtímaframhaldsrannsóknir*

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

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

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

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

FOCUS rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára 2. stigs, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstat rannsókninni TMX-00-004. 116 sjúklingar voru skráðir og fengu í upphafi 80 mg af febúxóstatu einu sinni á dag. 62% sjúklinga þurftu ekki skammtaaðlögun til að viðhalda þéttni þvagsýru í sermi <6 mg/dl og 38% sjúklinga þurftu skammtaaðlögun til að ná endanlegum stöðugum skammti.

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

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

## 5.2 Lyfjahvörf

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

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

### Frásog

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

Eftir endurtekna 80 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag eða stakan 120 mg skammt, samhliða fituríkri máltíð, var annars vegar 49% og hins vegar 38% minnkun á  $C_{max}$  og annars vegar 18% og hins vegar 16% minnkun á AUC.

Hins vegar varð ekki vart klínískt marktækrar breytingar á prósentuminnkun á þvagsýrubéttu í sermi þar sem prófað var fyrir henni (80 mg endurteknir skammtar). Febúxóstat má því taka án tillits til matar.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

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

### Skert nýrnastarfsemi

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

### Skert lifrastarfsemi

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

### Aldur

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

### Kyn

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

### Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem

fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engrar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum. Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til þurínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klíníská notkun varðar.

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálpareftni**

#### Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Magnesíumsterat  
Hýdroxýprópýlsellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Vötnuð kísilkvoða  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Krospóvídon  
Talkúm

#### Töfluhúð

Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Etýlsellulósi  
Gult járnnoxíð (E172)  
Tríasetín  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár  
Fyrir glós: Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

(PVC/oPA/ál)/ál-þynnupakkningar (með þurrkefni) með 14, 28, 84 töflum, dagatalsþynnur með 28, 84 töflum og rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 töflum.

(PVC/oPA/ál)/ál-þynnupakkningar með 14, 28, 42 töflum, dagatalsþynnur með 28 töflum, rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 töflum og fjölpakkningar með 84 (2 pakkningar með 42) töflum.

HDPE-glas með pólýprópýlen (PP) skrúfloki með þurrkefni sem inniheldur 28 eða 84 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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



## 1. HEITI LYFS

Febuxostat Mylan 120 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstatí.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 354,0 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, hylkislega, tvíkúpt tafla um það bil 18 x 8 mm að stærð, merkt með „M“ á annarri hliðinni og „FX4“ á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

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

Febuxostat Mylan er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Þvagsýrugigt*

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

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

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

##### *Æxlislysuheilkenni*

Ráðlagður skammtur af Febuxostat Mylan til inntöku er 120 mg einu sinni á dag, án tillits til matmálstíma.

Hefja á meðferð með Febuxostat Mylan tveimur dögum áður en frumudrepani meðferð hefst og halda henni áfram í að minnsta kosti 7 daga. Meðferð með Febuxostat Mylan má lengja upp í allt að 9 daga, ef slíkt samræmist lengd lyfjameðferðar og klínísku mati meðferðaraðila.

#### *Aldraðir*

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

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

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

#### *Skert lifrarstarfsemi*

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

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

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

#### *Börn*

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

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

### **4.3 Frábendingar**

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Hjarta og æðar

#### Meðferð við langvinnum þvagsýrudreyra

Ekki er mælt með meðferð með febúxóstatsi fyrir sjúklinga með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða hjartabilun.

Tíðni APTC aukaverkana í hjarta- og æðakerfi (skilgreindir endapunktur frá Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), þ.m.t. dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki olli dauðsfalli, heilablóðfall sem ekki olli dauðsfalli) sem rannsóknarlæknar tilkynntu um, reyndist tölulega hærri hjá heildarhópnum sem fékk febúxóstat samanborið við allópúrinólhópinn í APEX og FACT rannsóknunum (1,3 samanborið við 0,3 tilvik á hver 100 sjúklingaár), en ekki í CONFIRMS rannsókninni (sjá nákvæmar lýsingar á rannsóknunum í kafla 5.1). Tíðni APTC aukaverkana í hjarta- og æðakerfi sem rannsóknarlæknar tilkynntu um í sameinuðum 3. stigs rannsóknunum (APEX, FACT og CONFIRMS rannsóknunum) var 0,7 samanborið við 0,6 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Í langtíma

framhaldsrannsóknunum var tíðni APTC aukaverkana sem rannsóknarlæknar tilkynntu um 1,2 tilvik fyrir febúxóstat og 0,6 tilvik fyrir allópúrínól á hver 100 sjúklingaár. Mismunurinn reyndist þó í engum tilvikum tölfræðilega marktækur og ekki var staðfest orsakasamhengi við febúxóstat. Áhættuþættir sem auðkenndir voru hjá þessum sjúklingum voru sjúkrasaga um æðakölkunarsjúkdóm og/eða hjartadrep, eða um hjartabilun.

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

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

#### Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

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

#### Bráð þvagsýrugigtarköst

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

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

#### Útfelling xantíns

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

#### Merkaptópúrín/azatíoprín

Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samtímis eru meðhöndlaðir með merkaptópúríni/azatíopríni vegna þess að hömlun xantínóxídasaf völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmaþéttni merkaptópúríns/azatíopríns, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum. Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt merkaptópúríns/azatíopríns. Á grundvelli líkanagerðar og hermigreiningar á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum ætti að minnka skammt

merkaptópúríns/azatiópríns þegar það er gefið samhliða febúxóstatu niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3).

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af merkaptópúríni/azatiópríni á grundvelli mats á meðferðarsvörun og eiturverkana.

### Líffæraþegar

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

### Teófýllín

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

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstatu.

### Lifrartruflanir

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

### Skjaldkirtill

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

### Laktósi

Febúxóstat-töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Merkaptópúrín/azatióprín

Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantínóxídasu (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmáþéttni þessara lyfja sem veldur eiturverkunum. Rannsóknir á milliverkunum febúxóstats og lyfja (nema teófýllíns) sem umbrotin eru af XO hafa ekki verið gerðar hjá mönnum.

Líkanagerð og hermigreining á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum benda til þess að við samhliða gjöf með febúxóstatu ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatiópríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjamilliverkunum febúxóstats við önnur frumudrepani krabbameinslyf.

Í lykilrannsókninni á æxlislysuheilkenni var 120 mg dagskammtur af febúxóstatu gefinn sjúklingum með margar lyfjameðferðaráætlanir, þ.á.m. einstofna mótefni. Milliverkanir milli lyfja og milliverkanir

milli lyfja og sjúkdóma voru þó ekki kannaðar í þessari rannsókn. Því er ekki hægt að útiloka milliverkanir við samhliða notkun frumudrepandi lyfja.

### Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

### Teófýllín

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

### Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtingu

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

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

### Lyf sem örva glúkúróníðsamtingu

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

### Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

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

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

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

### Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.

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

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

### Sýrubindandi lyf

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg) og í þvagsýrugigtarsjúklingum eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, útbrot og bjúgur. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstatu, sem sum tengdust altækum einkennum, hafa komið fram eftir að lyfið kom á markað.

### Tafla yfir aukaverkanir

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

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum 3. stigs langtíma-framhaldsrannsóknnum og reynslu þvagsýrugigtarsjúklinga sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað.

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningahrap*
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði
Augu	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Þokusýn
Efnaskipti og næring	<u>Algengar</u> *** Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur <u>Sjaldgæfar</u> Sundl, náladofi, helftarslekja, svefnhöfgi, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn
Eyru og völundarhús	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Eyrnasuð
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, vinstra greinrof (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni), skútahraðtaktur (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni)
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háþrýstingur, roði, hitakóf, blæðing (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Sjaldgæfar</u> Mæði, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, hósti
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur**, ógleði <u>Sjaldgæfar</u> : Kviðverkir, þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Brisbólga, sár í munni
Lifur og gall	<u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarástærsemi*** <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula*, lifrarskemmdir*
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar) <u>Sjaldgæfar</u> Húðbólga, ofsakláði, kláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot

	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Eitrunardreplos húðþekju*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)*, roðapöt, útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, útbrot ásamt kláða*, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum, skalli, ofsviti
Stoðkerfi og stoðvefur	<u>Sjaldgæfar</u> Liðverkir, liðbólga, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rákvöðvalýsa*, stirðleiki í liðum, stirðleiki í stoðkerfi og stoðvef
Nýru og þvagsfæri	<u>Sjaldgæfar</u> Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvaglát, prótein í þvagi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Píplumillivefsbólga nýra, bráð þvaglátspörf
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Sjaldgæfar</u> Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Algengar</u> Bjúgur <u>Sjaldgæfar</u> Þreyta, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þorsti
Rannsóknaniðurstöður	<u>Sjaldgæfar</u> Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitifrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þríglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði <u>Mjög sjaldgæfar</u> Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínínasa í blóði*

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

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

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

### Lýsing á völdum aukaverkunar

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

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

### Æxlislýsuheilkenni



### Yfirlit yfir aukaverkanir

Í tvíblindri slembaðri 3. stigs lykilrannsókn (FLORENCE, FLO-01) þar sem febúxóstat var borið saman við allópúrínól (346 sjúklingar í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni) fundu aðeins 22 sjúklingar (6,4%) fyrir aukaverkunum, eða 11 sjúklingar (6,4%) í hvorum meðferðarhópi. Langflestar aukaverkanir voru mildar eða í meðallagi.

Almennt komu engin sérstök áhyggjuefni fram í FLORENCE-rannsókninni, umfram fyrri reynslu af meðferð með febúxóstat við þvagsýrugigt, að frátöldum þremur eftirfarandi aukaverkunum (sjá í töflu 1 að ofan).

Hjarta:

Sjaldgæfar: vinstra greinrof, skútahraðtaktur

Æðar:

Sjaldgæf: blæðing

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

### Verkunarháttur

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

### Klínísk verkun og öryggi

#### Þvagsýrugigt

Sýnt var fram á verkun febúxóstats í þremur 3. stigs meginrannsóknum ( meginrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt. Í hvorri 3. stigs meginrannsókn fyrir sig reyndist febúxóstat öflugur í að lækka þéttni þvagsýru í sermi og viðhalda henni en samanburðarefnið allópúrínól. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX og FACT rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með þéttni þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 µmól/l) við síðustu

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

*APEX-rannsókn:* Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=267), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=269), febúxóstat 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi ≤1,5 mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstat (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

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

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

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

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

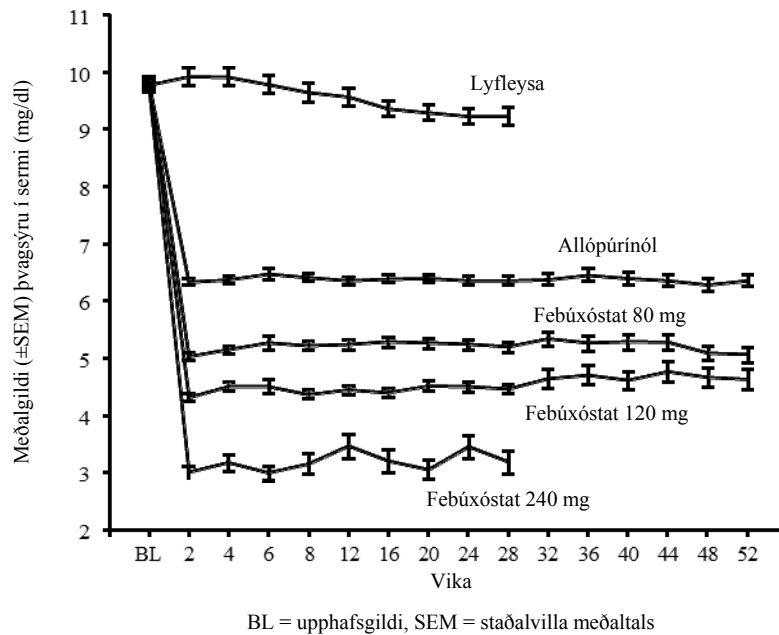
**Tafla 2**

**Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 μmól/l) – síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir**

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

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

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



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

240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

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

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

#### Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

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

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

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

*Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með þvagsýru í sermi  $\geq 10$  mg/dl*

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

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

*Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti*

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

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

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

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

*Opnar langtímaframingarsrannsóknir*

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

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

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

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

FOCUS rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára 2. stigs, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstat rannsókninni TMX-00-004. 116 sjúklingar voru skráðir og fengu í upphafi 80 mg af febúxóstatu einu sinni á dag. 62% sjúklinga þurftu ekki skammtaaðlögun til að viðhalda þétni þvagsýru í sermi <6 mg/dl og 38% sjúklinga þurftu skammtaaðlögun til að ná endanlegum stöðugum skammti.

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

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

#### Æxlislýsuheilkenni

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

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

Þátttakendur voru alls 346 sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem voru í lyfjameðferð og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni. Meðalgildi AUC sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) var umtalsvert lægra með febúxóstatu (514,0  $\pm$  225,71 á móti 708,0  $\pm$  234,42; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): -196,794 [95% öryggisbil: -238,600 ; -154,988]; p < 0,0001). Ennfremur var meðalgildi þvagsýru í sermi umtalsvert lægra með febúxóstatu frá fyrstu 24 stundum meðferðar og á hverjum tímapunkti upp frá því. Enginn umtalsverður munur kom fram á meðalgildi kreatíníns í sermi (%) milli febúxóstats og allópúrínóls (-0,83  $\pm$  26,98 á móti -4,92  $\pm$  16,70 í sömu röð; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): 4,0970 [95% öryggisbil: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Hvað aðra endapunkta varðar greindist enginn umtalsverður munur varðandi nýgengi æxlislýsuheilkennis á rannsóknastofu (8,1% og 9,2% í armi með febúxóstatu og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: 0,875 [95% öryggisbil: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) eða klíníks æxlislýsuheilkennis (1,7% og 1,2% í armi með febúxóstatu og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: 0,994 [95% öryggisbil: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000). Nýgengi einkenna og aukaverkana lyfja af völdum meðferðar almennt var 67,6% á móti 64,7% og 6,4% á móti 6,4% með febúxóstatu og allópúrínóli, í sömu röð. Í FLORENCE-rannsókninni kom betri stjórn á þvagsýrugildi í sermi fram með febúxóstatu en allópúrínóli í sjúklingum sem til stóð að fengju síðarnefnda lyfið. Sem stendur liggja engin gögn fyrir til samanburðar á febúxóstatu og rasburicase. Verkun og öryggi febúxóstats hefur ekki verið staðfest í sjúklingum með alvarleg brádatilfelli æxlislýsuheilkennis, t.d. þar sem mistókst að lækka þvagsýru með öðrum aðferðum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst hámarksþétni í plasma ( $C_{max}$ ) og flatarmál undir plasmabéttni-tímaferli (AUC) fyrir febúxóstat á skammtaháðan hátt bæði eftir staka og endurtekna skammta sem

námu 10 mg til 120 mg. Þegar notaðir voru skammtar af febúxóstat á bilinu 120 mg til 300 mg varð vart meiri en skammtaháðrar aukningar á AUC. Engin merkjanleg uppsöfnun verður þegar 10 mg til 240 mg skammtar eru gefnir á 24 klst. fresti. Sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) fyrir febúxóstat er að meðaltali u.þ.b. 5 til 8 klst.

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

### Frásog

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

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

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### *Brotthvarf*

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

### Skert nýrnastarfsemi

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

## Skert lifrarstarfsemi

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

## Aldur

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

## Kyn

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

### Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

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

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Laktósi  
Örkristallaður sellulósi  
Magnesíumsterat  
Hýdroxýprópýlsellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Vötnuð kísilkvoða  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Krospóvídon  
Talkúm

### Töfluhúð

Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Etýlsellulósi  
Gult járnoxíð (E172)  
Tríasetín  
Svart járnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár  
Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

(PVC/oPA/ál)/ál-þynnupakkningar (með þurrkefni) 14, 28, 84 töflum, dagatalsþynnur með 28, 84 töflum og rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 töflum.

(PVC/oPA/ál)/ál-þynnupakkningar með 14, 28, 42 töflum, dagatalsþynnur með 28 töflum, rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 töflum og fjölpakkningar með 84 (2 pakkningar með 42) töflum.

HDPE-glas með pólýprópýlen (PP) skrufloki með þurrkefni sem inniheldur 28 eða 84 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland



## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## VIÐAUKI II

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Ungverjaland

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

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

#### 1. HEITI LYFS

Febuxostat Mylan 80 mg filmuhúðaðar töflur  
febúxóstat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg febúxóstat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.  
Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðaðar töflur

##### [Þynnur]

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
42 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
28 x 1 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur (dagatal)  
84 filmuhúðaðar töflur (dagatal)

##### [Glös]

28 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflu

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

NN:



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Febuxostat Mylan 80 mg filmuhúðaðar töflur

febúxóstat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 84 (2 pakkningar með 42) filmuhúðuðum töflum

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1194/022

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Febuxostat Mylan 80 mg filmuhúðaðar töflur

febúxóstat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

42 filmuhúðaðar töflur

Hlutar fjölpakkningar, sem ekki má selja staka.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1194/022

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMÍÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Febuxostat Mylan 80 mg  
filmhúðaðar töflur  
febúxóstat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg febúxóstat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.  
Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist  
Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Febuxostat Mylan 80 mg filmhúðaðar töflur  
febúxóstat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

*[Aðeins fyrir dagatalsþynnur]:*

MÁN.

ÞRI.

MÍÐ.

FIM.

FÖS.

LAU.

SUN.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

#### 1. HEITI LYFS

Febuxostat Mylan 120 mg filmhúðaðar töflur  
febúxóstat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

[Þynnur]

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

42 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

28 x 1 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur (dagatal)

84 filmhúðaðar töflur (dagatal)

[Glös]

28 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.



**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Febuxostat Mylan 120 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölþakning: 84 (2 þakningar með 42) filmhúðuðum töflum

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1194/028

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Febuxostat Mylan 120 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

42 filmhúðaðar töflur

Hlutar fjölpakkningar, sem ekki má selja staka.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1194/028

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Febuxostat Mylan 120 mg filmhúðaðar töflur  
febúxóstat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur  
84 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist  
Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Febuxostat Mylan 120 mg filmhúðaðar töflur  
febúxóstat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrmist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

*[Aðeins fyrir dagatalsþynnur]:*

MÁN.

ÞRI.

MÍÐ.

FIM.

FÖS.

LAU.

SUN.

## **B. FYLGIÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Febuxostat Mylan 80 mg filmuhúðaðar töflur Febuxostat Mylan 120 mg filmuhúðaðar töflur febúxóstat

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

#### **1. Upplýsingar um Febuxostat Mylan og við hverju það er notað**

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

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

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

Febuxostat Mylan er ætlað fullorðnum.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Febuxostat Mylan**

##### **Ekki má nota Febuxostat Mylan**

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

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Febuxostat Mylan er notað:

- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða hjartavandamál
- ef þú ert með eða hefur fengið nýrnasjúkdóm og/eða alvarleg ofnæmisviðbrögð fyrir allópúrínóli (lyf notað gegn þvagsýrugigt)
- ef þú ert með eða hefur fengið lifrarsjúkdóm eða frávik á lifrarprófum
- ef þú ert í meðferð við hárrí þéttni þvagsýru af völdum Lesch-Nyhan-heilkennis (mjög sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem hefur í för með sér of mikla þvagsýru í blóði)
- ef þú átt við skjaldkirtilsvandamál að stríða.

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

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

Læknirinn gæti ákveðið að hætta endanlega meðferð með Febuxostat Mylan.

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

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

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

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

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

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

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

## Börn og unglingar

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

## Notkun annarra lyfja samhliða Febuxostat Mylan

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

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

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

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

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

### **Akstur og notkun véla**

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

### **Febuxostat Mylan inniheldur laktósa**

Febuxostat Mylan töflur innihalda laktósa (gerð af sykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á Febuxostat Mylan**

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

- Venjulegur skammtur er ein tafla á dag. Á bakhlið dagatalsþynnupakkingarinnar eru vikudagarnir merktir til þess að hjálpa þér að hafa eftirlit með hvort þú hafir tekið skammt á hverjum degi.
- Taka ber töflurnar inn og þær má taka hvort sem er með eða án matar.

#### *Þvagsýrugigt*

Febuxostat Mylan fæst annað hvort sem 80 mg tafla eða 120 mg tafla. Læknirinn ávísar þeim styrk sem hentar þér best.

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

#### *Fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við háu þvagsýrugildi í sjúklingum sem hljóta lyfjameðferð við krabbameini*

Febuxostat Mylan fæst sem 120 mg tafla.

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

## Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

## Ef gleymist að taka Febuxostat Mylan

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

## Ef hætt er að nota Febuxostat Mylan

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

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

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka lyfið og hafðu strax samband við lækninn eða farðu á næstu slysideild ef eftirfarandi, mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) aukaverkanir koma fram, þar sem alvarleg ofnæmisviðbrögð geta fylgt í kjölfarið:

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

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

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

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

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

- minnkuð matarlyst, breytt blóðsykurgildi (sykursýki) en einkenni þeirra geta verið óhóflegur þorsti, aukin blóðfitugildi, þyngdaraukning
- tap á kynhvöt
- svefnörðugleikar, syfja
- sundl, dofi, náladofi, minnkað eða breytt snertiskyn, helftarslekja, breytt bragðskyn, skert lyktarskyn
- óeðlilegt hjartalínurit, óreglulegur eða hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot

- hitakóf eða roði (t.d. roði á andliti eða hálsi), hækkaður blóðþrýstingur, blæðing (hefur aðeins komið fram í sjúklingum sem eru í lyfjameðferð við blóðsjúkdómum)
- hósti, mæði, óþægindi eða verkur fyrir brjósti, bólga í nösnum og/eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarvegjar), berkjubólga
- munnþurrkur, kviðverkir/óþægindi eða vindgangur, brjóstsviði/meltingartregða, hægðatregða, tíðari hægðir, uppköst, óþægindi í maga
- kláði, ofsakláði, húðbólga, litarbreyting í húð, litlir rauðir eða fjólubláir blettir á húðinni, litlir flatir rauðir blettir á húðinni, flöt rauð svæði á húðinni sem eru þakin litlum samvöxnum bóllum, útbrot, roði og deplar á húðsvæðum, aðrir húðkvillar
- vöðvakrampi, máttleysi í vöðvum, verkur/sársauki í vöðvum/liðamótum, belgbólga eða liðbólga (bólga í liðamótum, sem venjulega hefur í för með sér verki, þrota og/eða stírdleika), verkur í útlím, bakverkur, vöðvakrampar
- blóð í þvagi, óeðlilega tíð þvaglát, óeðlilegar niðurstöður úr þvagrannsóknnum (aukið prótein í þvagini), minnkuð hæfni nýrna til þess að starfa eins og best verður á kosið
- þreyta, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti
- steinar í gallblöðru eða gallrás (gallsteinaveiki)
- hækun skjaldkirtilörvandi hormóns í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs eða fjölda blóðfrumna eða blóðflagna (óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum).
- nýrnasteinar
- stinningarvandamál

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

- vöðvaskemmdir, ástand sem getur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið alvarlegt. Það getur valdið vöðvavandamálum og einkum, ef þú á sama tíma finnur fyrir vanlíðan eða færð háan hita, getur það verið af völdum óeðlilegs niðurbrots vöðva. Hafðu samband við lækinn án tafar ef þú finnur fyrir verk, eymslum eða máttleysi í vöðva
- mikill þroti í dýpri húðlögum, sérstaklega í kringum varir, augu, á kynfærum, höndum, fótum eða tungu, ásamt skyndilegum öndunarerfiðleikum
- hár hiti ásamt úbrotum er líkjast mislingum, eitlastækkun, lifrarstækkun, lifrabólga (allt að lifrabilun), fjölgun hvítra bóðkorna (hvítkornafjölgun með eða án fjölgunar rauðkyrninga)
- roði á húð (roðapöt), ýmis konar útbrot (t.d. með kláða, með hvítum deplum, með blöðrum, með blöðrum sem innihalda gröft, með flögnun, útbrot sem líkjast mislingum), útbreidd roðapöt, drep og blöðrulíkt los í húðþekju og slímhúð, sem valda flögnun og hugsanlega blóðeitrun (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- taugaóstyrkur
- þorstatilfinning
- eyrnasuð
- þokusýn, breytingar á sjón
- hárlos
- sár í munni
- brisbólga: algeng einkenni eru kviðverkur, ógleði og uppköst
- aukin svitamyndun
- þyngdarminnkun, aukin matarlyst, óviðráðanlegt lystarleysi
- stírdleiki í vöðvum og/eða liðum
- óeðlilega fáar blóðfrumur (hvítar eða rauðar blóðfrumur eða blóðflögur)
- bráð þvaglátsþörf
- breytingar eða minnkun á þvagnmagni vegna bólgu í nýrum (píplumillivefsbólga nýra)
- lifrabólga
- gulnun húðar (gula)
- lifrarskemmdir
- hækkuð gildi kreatínínasa í blóði (sem er vísbending um vöðvaskemmdir)

**Tilkynning aukaverkana**

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

## 5. Hvernig geyma á Febuxostat Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Eftir opnun glasa skal nota lyfið innan 180 daga. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Febuxostat Mylan inniheldur

Virka innihaldsefnið er febúxóstat. Hver tafla inniheldur 80 mg eða 120 mg af febúxóstat.

Önnur innihaldsefni eru:

*Töflukjarni:* laktósi (sjá kafla 2, „Febuxostat Mylan inniheldur laktósa“), örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, vötnuð kísilkvoða og vatnsfrí kísilkvoða, krosópóvídon, talkúm.

*Filmuhúð:* hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), etýlsellulósi, gult járnnoxíð (E172), tríasetín og svart járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti Febuxostat Mylan og pakkningastærðir

Febuxostat Mylan filmuhúðaðar töflur eru gular, hylkisлага, tvíkúptar töflur. 80 mg töflurnar eru merktar með „M“ á annarri hliðinni og „FX3“ á hinn hliðinni. 120 mg töflur eru merktar með „M“ á annarri hliðinni og „FX4“ á hinn hliðinni.

Febuxostat Mylan 80 mg og 120 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupakkingum með 14, 28, 42 og 84 töflum, dagatalsþynnum með 28 og 84 töflum, rifgötuðum stakskammtaþynnum með 28 × 1 töflum og fjölpakkingum með 84 filmuhúðuðum töflum í 2 pakkningum sem hver inniheldur 42 filmuhúðaðar töflur..

Febuxostat Mylan 80 mg og 120 mg filmuhúðaðar töflur fást í plastglösum með 28 og 84 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frakkland

### Framleiðandi

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1



H-2900 Komárom  
Ungverjaland

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A

Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

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