

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Febuxostat Mylan 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg febuxostat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 236,0 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

En gul, kapselformad, bikonvex tablett, cirka 16 × 7 mm, präglad med M på ena sidan av tabletten och FX3 på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (inklusive anamnes på, eller förekomst av, tofus och/eller giktartrit). Febuxostat Mylan är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad oral dos av Febuxostat Mylan är 80 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat. Om urinsyranivån i serum är >6 mg/dl (357 mikromol/l) efter 2–4 veckor, kan Febuxostat Mylan 120 mg en gång dagligen övervägas.

Febuxostat Mylan verkar tillräckligt snabbt för att möjliggöra omtest av urinsyranivån i serum efter 2 veckor. Det terapeutiska målet är att minska och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Profylax mot giktanfall i minst 6 månader rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekt och säkerhet av febuxostat har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Rekommenderad dos till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är 80 mg. Begränsad information

finns tillgänglig från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för febuxostat för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Febuxostat Mylan ska tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se också avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom

Behandling med febuxostat hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtinsufficiens rekommenderas inte.

En numeriskt högre incidens av prövarrapporterade kardiovaskulära APTC-händelser (definierade slutpunkter från det antitrombotiska Trialist samarbetet (APTC) inklusive kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke) observerades i den totala febuxostatgruppen jämfört med allopurinolgruppen i APEX- och FACT-studierna (1,3 mot 0,3 händelser per 100 patientår), men inte i CONFIRMS-studien (se avsnitt 5.1. för detaljerna i studierna). Incidensen prövarrapporterade kardiovaskulära APTC händelser i de kombinerade fas 3-studierna (APEX, FACT och CONFIRMS-studierna) var 0,7 jämfört med 0,6 händelser per 100 patientår. I de långsiktiga förlängningsstudierna var incidensen prövarrapporterade APTC händelser 1,2 händelser per 100 patientår för febuxostat respektive 0,6 för allopurinol. Inga statistiskt signifikanta skillnader fanns och inga orsakssamband med febuxostat kunde fastställas. De riskfaktorer som identifierades hos dessa patienter var en medicinsk anamnes på aterosklerotisk sjukdom och/eller hjärtinfarkt, eller på kronisk hjärtinsufficiens.

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet

Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive livshotande Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock har inkommit efter marknadsföring. I de flesta fall inträffade dessa reaktioner under den första månadens behandling med febuxostat. Vissa, men inte alla av dessa patienter rapporterade nedsatt njurfunktion och/eller tidigare överkänslighet mot allopurinol. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), var i vissa fall förenade med feber, hematologisk påverkan, lever eller njurpåverkan.

Patienterna bör informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för symtom på allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med febuxostat bör avbrytas omedelbart om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat aldrig återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker

Febuxostatbehandling bör inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker

kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyranivåer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt 4.8 och 5.1). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med NSAID eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt 4.8).

Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat bör det inte sättas ut. Giktattacken bör behandlas samtidigt, på ett sätt som är lämpligt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

Xantinutfällning

Hos patienter vars uratbildningshastighet är kraftigt förhöjd (t.ex. vid malign sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta xantinkoncentrationen i urinen i sällsynta fall stiga tillräckligt mycket för att det ska ske en utfällning i urinvägarna. På grund av att erfarenhet saknas, rekommenderas inte användning av febuxostat till dessa patienter.

Meraptopurin/azatioprin

Febuxostat rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med meraptopurin/azatioprin eftersom hämning av xantinoksidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av meraptopurin/azatioprin vilket kan leda till svår toxicitet. Inga interaktionsstudier har utförts hos människa.

Där kombinationen inte kan undvikas rekommenderas en dosreducering av meraptopurin/azatioprin. Baserat på modellerings- och simuleringsanalyser av data från en preklinisk studie med råttor ska dosen av meraptopurin/azatioprin, vid samtidig administrering av febuxostat, reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.5 och 5.3).

Patienter ska följas upp noggrant och dosen av meraptopurin/azatioprin ska senare justeras baserat på bedömningar av det terapeutiska svaret och uppkomsten av eventuella toxiska effekter.

Organtransplanterade patienter

Febuxostat rekommenderas inte till dessa patienter eftersom erfarenhet från organtransplanterade patienter saknas (se avsnitt 5.1).

Teofyllin

Samtidig administrering av febuxostat 80 mg och en engångsdos teofyllin 400 mg hos friska försökspersoner visade avsaknad av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Febuxostat 80 mg kan användas hos patienter som samtidigt behandlas med teofyllin utan risk för ökade plasmanivåer av teofyllin. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Leverstörningar

Under de kombinerade kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0%). Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling med febuxostat påbörjas och därefter regelbundet baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Sköldkörtelstörningar

Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med febuxostat (5,5%) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna. Försiktighet ska iakttas när febuxostat används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion (se avsnitt 5.1).

Laktos

Febuxostatabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Merkaptopurin/azatioprin

På grund av febuxostats verkningsmekanism när det gäller hämning av xantinoxidas, rekommenderas inte samtidig användning. Hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel vilket leder till toxicitet. Interaktionsstudier med febuxostat med läkemedel (förutom teofyllin) som metaboliseras av xantinoxidas har inte utförts hos människa. Modellerings- och simuleringsanalyser av data från en preklinisk studie med råttor indikerar att vid samtidig administrering med febuxostat ska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen (se avsnitt 4.4. och 5.3.)

Det har inte genomförts några läkemedelsinteraktionsstudier på febuxostat och annan cytotoxisk kemoterapi. Det finns inga tillgängliga data avseende febuxostats säkerhet vid annan cytotoxisk behandling.

Rosiglitazone/CYP2C8-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friska försökspersoner med samtidig administrering av 120 mg febuxostat dagligen och en oral engångsdos av rosiglitazon 4 mg hade ingen effekt på rosiglitazons farmakokinetik och dess metabolit N-desmetyl rosiglitazon, vilket indikerar att febuxostat inte är en CYP 2C8-enzymhämmare *in vivo*. Således förväntas samtidig administrering av febuxostat och rosiglitazon eller andra CYP2C8-substrat inte kräva någon dosjustering för dessa ämnen.

Teofyllin

En interaktionsstudie med friska försökspersoner har genomförts med febuxostat, för att utvärdera om hämning av xantinoxidas kan ge en förhöjd nivå av cirkulerande teofyllin såsom har rapporterats med andra xantinoxidashämmare. Resultaten av studien visar att samtidig administrering av febuxostat 80 mg dagligen med en engångsdos teofyllin 400 mg inte har någon effekt på teofyllins farmakokinetik eller säkerhet. Särskild försiktighet behöver därför inte iaktas när febuxostat 80 mg och teofyllin ges samtidigt. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Naproxen och andra hämmare av glukuronidering

Febuxostatmetabolismen är beroende av uridinglukuronosyltransferas (UGT) enzymer. Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom NSAID och probenecid, kan teoretiskt påverka elimineringen av febuxostat. Hos friska försökspersoner var samtidig användning av febuxostat och naproxen 250 mg två gånger dagligen förknippad med ökad febuxostatexponering (C_{max} 28%, AUC 41% och $t_{1/2}$ 26%). I kliniska studier var inte användning av naproxen eller andra NSAID/Cox-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

Febuxostat kan administreras samtidigt som naproxen utan att någon dosjustering av febuxostat eller naproxen behövs.

Inducerare av glukuronidering

Potenta inducerare av UGT-enzymen kan eventuellt medföra ökad metabolism och minskad effekt av febuxostat. Därför rekommenderas övervakning av urinsyranivåerna i serum under 1–2 veckor efter att behandling med en potent inducerare av glukuronidering har påbörjats. Omvänt kan avbrytande av behandling med en inducerare leda till förhöjda plasmanivåer av febuxostat.

Kolkicin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuxostat kan administreras samtidigt som kolkicin eller indometacin utan att någon dosjustering av febuxostat eller den samtidigt administrerade aktiva substansen behövs.

Det behövs ingen dosjustering av febuxostat när det administreras tillsammans med hydroklortiazid.

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det administreras tillsammans med febuxostat. Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin har ingen påverkan på warfarins farmakokinetik hos friska personer. Aktiviteterna för INR och faktor VII påverkas inte heller av samtidig administreringen av febuxostat.

Desipramin/CYP2D6-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie på friska försökspersoner gav 120 mg febuxostat dagligen en genomsnittlig ökning på 22% av AUC för desipramin, ett CYP2D6-substrat, vilket indikerar en möjlig, svagt hämmande effekt av febuxostat på CYP2D6-enzym *in vivo*. Alltså förväntas inte samtidig administrering av febuxostat och andra CYP2D6-substrat kräva någon dosjustering av dessa substanser.

Antacida

Samtidigt intag av ett antacidum innehållande magnesiumhydroxid och aluminiumhydroxid har visats fördröja absorptionen av febuxostat (ungefär 1 timme) och orsaka 32% minskning av C_{max} , men ingen signifikant förändring av AUC observerades. Febuxostat kan därför tas utan hänsyn till användning av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett mycket begränsat antal graviditeter tyder inte på några skadliga effekter av febuxostat på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Febuxostat skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att denna aktiva substans utsöndras i modersmjolk och försämrad utveckling hos diande ungar. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Febuxostat skall inte användas under amning.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur upp till 48 mg/kg/dag visade inga dosberoende negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av febuxostat på human fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somnolens, yrsel, parestesi och dimsyn har rapporterats vid användning av febuxostat. Patienterna bör iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner eller delta i farliga aktiviteter tills de är tämligen säkra på att febuxostat inte har någon negativ inverkan på den egna prestationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier (4 072 patienter behandlade med en dos på minst 10 mg till 300 mg) och efter marknadsföring var giktanfall, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, utslag och ödem. Dessa biverkningars svårighetsgrad var mestadels lindriga till måttliga. Sällsynta allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, har inträffat efter marknadsföring.

Lista över biverkningar i tabellform

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) biverkningar, förekom hos patienter som behandlats med febuxostat anges nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i kombinerade, långsiktiga förlängda fas 3-studier och efter marknadsföring.

Blodet och lymfsystemet	<u>Sällsynta</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion*, läkemedelsöverkänslighet*
Endokrina systemet	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet.
Ögon	<u>Sällsynta</u> Dimsyn
Metabolism och nutrition	<u>Vanliga</u> Giktanfall*** <u>Mindre vanliga</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, minskad aptit, viktökning <u>Sällsynta</u> Viktminskning, ökad aptit, anorexi
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> Sänkt libido, insomni <u>Sällsynta</u> Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Huvudvärk <u>Mindre vanliga</u> Yrsel, parestesi, hemipares, somnolens, förändrat smaksinne, hypoestesi, hyposmi
Öron och balansorgan	<u>Sällsynta</u> Tinnitus
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Förmaksflimmer, palpitationer, onormalt EKG
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypertoni, rodnad, blodvallning
Andningsvägar	<u>Mindre vanliga</u> Dyspné, bronkit, övre luftvägsinfektion, hosta
Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> Diarré**, illamående <u>Mindre vanliga</u> Buksmärta, utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmbesvär <u>Sällsynta</u> Pankreatit, sår i munnen
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Avvikande leverfunktionstest** <u>Mindre vanliga</u>

	Gallsten <u>Sällsynta</u> Hepatit, gulsot*, leverskada*
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan) <u>Mindre vanliga</u> Dermatit, urtikaria, pruritus, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag <u>Sällsynta</u> Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnson syndrom*, angioödem*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom*, generaliserade utslag (allvarliga)*, erytem, exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, kliande utslag*, erytematösa utslag, morbilliforma utslag, alopeci, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mindre vanliga</u> Artralgi, artrit, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelspänning, bursit <u>Sällsynta</u> Rabdomyolys*, ledstelhet, muskuloskeletal stelhet
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga</u> Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri <u>Sällsynta</u> tubulointerstitiell nefrit*, urinträngningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Mindre vanliga</u> Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> Ödem <u>Mindre vanliga</u> Trötthet, bröstsmärta, obehag i bröstet <u>Sällsynta</u> Törst
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjd amylasnivå i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, förhöjd kreatininnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet, sänkt hemoglobinnivå, förhöjd ureanivå i blodet, förhöjda triglyceridnivåer i blodet, förhöjd kolesterolhalt i blodet, minskad hematokrit, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet, förhöjt kalium i blodet <u>Sällsynta</u> Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt kreatinfosfokinase i blodet*

* Biverkningar från erfarenhet efter marknadsföring.

** Under behandling ses icke infektiös diarré och onormal leverfunktionstest i de kombinerade fas 3 studierna oftare hos patienter som samtidigt behandlas med kolkicin.

*** Se avsnitt 5.1 för förekomst av giktanfall i de enskilda randomiserade kontrollerade fas 3 studierna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sällsynt har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, inklusive Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och anafylaktisk reaktion/chock, inträffat efter marknadsföring. Stevens Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys kännetecknas av progressivt hudutslag förenat med blåser eller slemhinnesar och ögonirritation. Överkänslighetsreaktioner mot febuxostat kan sättas i samband med följande symtom: hudreaktioner kännetecknade av infiltrerade makulopapulösa utslag, generaliserade eller exfoliativa utslag, men även hudskador, ansiktsödem, feber, hematologiska störningar såsom trombocytopeni och eosinofili samt enstaka eller multipelt organengagemang (lever och njure inklusive tubulointerstitiell nefrit) (se avsnitt 4.4).

Giktanfall var vanligt förekommande strax efter behandlingsstart och under de första månaderna. Därefter avtog frekvensen av giktanfall med tiden. Profylax mot giktanfall rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Patienter som fått en överdos ska behandlas med symtomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra, ATC-kod: M04AA03

Verkningsmekanism

Urinsyra är slutprodukten i purinmetabolism hos människa och bildas i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyra. Båda stegen i ovanstående omvandlingar katalyseras av xantinoxidas. Febuxostat är ett 2-aryltiazolderivat som uppnår den terapeutiska effekten att minska urinsyra i serum genom att selektivt hämma xantinoxidas. Febuxostat är en potent, icke-purinselektiv hämmare av xantinoxidas (NP-SIXO) med ett Ki-värde för hämning *in vitro* på mindre än en nanomolar. Febuxostat har visats ge en potent hämning av både de oxiderade och reducerade formerna av xantinoxidas. Vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte febuxostat andra enzymer som är involverade i purin- eller pyrimidinmetabolismen, såsom guanindeaminas, hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, orotatfosforibosyltransferas, orotidinmonofosfatdekarboxylas eller purinnukleosidfosforylas.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av febuxostat visades i tre pivotala fas 3-studier (de två pivotala APEX och FACT-studierna och den ytterligare CONFIRMS-studien beskriven nedan), som genomfördes på 4 101 patienter med hyperurikemi och gikt. I varje pivotal fas 3-studie visade febuxostatbättre förmåga att sänka och bibehålla urinsyranivåerna i serum jämfört med allopurinol. Det primära effektmåttet i APEX och FACT-studierna var andelen patienter vars 3 sista månatliga urinsyranivåer i serum var <6,0 mg/dl (357 mikromol/l). I den ytterligare fas 3-studien CONFIRMS, vars resultat blev tillgängliga först efter det att försäljningstillståndet för febuxostat var utfärdat, var det primära effektmåttet andelen patienter vars urinsyranivå i serum var <6,0 mg/dl vid sista besöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa studier (se avsnitt 4.2).

APEX-studien: Den allopurinol- och placebokontrollerade effektstudien på febuxostat (APEX) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterstudie i fas 3. Ettusensjuttio två (1 072) patienter

randomiserades: placebo (n=134), febuxostat 80 mg dagligen (n=267), febuxostat 120 mg dagligen (n=269), febuxostat 240 mg dagligen (n=134) eller allopurinol (300 mg dagligen [n=258] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på $\leq 1,5$ mg/dl, eller 100 mg dagligen [n=10] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på $> 1,5$ mg/dl och $\leq 2,0$ mg/dl). För säkerhetsutvärdering användes en dos om 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

APEX-studien visades vara statistiskt signifikant bättre i båda behandlingsarmarna med febuxostat 80 mg dagligen och febuxostat 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med de konventionellt använda allopurinoldoserna 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) när det gällde att sänka urinsyranivån i serum till under 6 mg/dl (357 mikromol/l) (se tabell 2 och figur 1).

FACT-studien: Den febuxostat- och allopurinolkontrollerade prövningen (FACT) var en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors multicenterstudie i fas 3. Sjuhundra sextio (760) patienter randomiserades: febuxostat 80 mg dagligen (n=256), febuxostat C 120 mg dagligen (n=251) eller allopurinol 300 mg dagligen (n=253).

FACT-studien visade statistiskt signifikant överlägsenhet i båda behandlingsarmarna med febuxostat 80 mg och febuxostat 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med den konventionellt använda allopurinoldosen 300 mg när det gällde att sänka och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

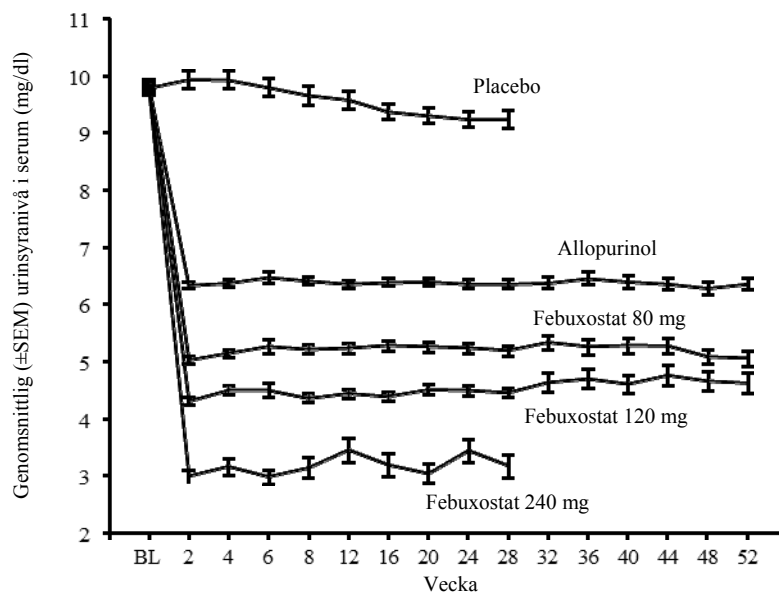
Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet:

Tabell 2
Andel patienter med urinsyranivåer i serum $< 6,0$ mg/dl (357 mikromol/l) de tre sista månatliga besöken

Studie	Febuxostat 80 mg dagligen	Febuxostat 120 mg dagligen	Allopurinol 300/100 mg dagligen ¹
APEX (28 veckor)	48 %* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 veckor)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinerade resultat	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)
¹ resultat från patienter som fått antingen 100 mg dagligen (n=10: patienter med serumkreatinin $> 1,5$ och $\leq 2,0$ mg/dl) eller 300 mg dagligen (n=509) poolades för analyser. * p<0,001 mot allopurinol, # p<0,001 mot 80 mg			

Förmågan hos febuxostat att sänka urinsyranivåerna i serum var snabb och kvarstående. En sänkning av urinsyranivån i serum till $< 6,0$ mg/dl (357 mikromol/l) noterades vid besöket vecka 2 och kvarstod under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyranivåerna i serum över tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-studierna visas i figur 1.

Figur 1 Genomsnittliga urinsyranivåer i serum i kombinerade pivotala fas 3-studier



BL = baslinje, SEM = medelvärdets medelfel (standard error of the mean)

Observera: 509 patienter fick 300 mg allopurinol dagligen; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl fick dosen 100 mg dagligen. (10 av 268 patienter i APEX-studien). 240 mg febuxostat användes för att utvärdera säkerheten hos febuxostat vid dubbla rekommenderad högsta dos.

CONFIRMS studien: CONFIRMS studien var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors studie för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostat 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. Två tusentvåhundrasextionio (2 269) patienter randomiserades: febuxostat 40 mg dagligen (n = 757), febuxostat 80 mg dagligen (n = 756) eller allopurinol 300/200 mg dagligen (n = 756). Minst 65% av patienterna hade lindrig till måttlig njurinsufficiens (med kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylax mot giktanfall var obligatoriskt under 26-veckors perioden.

Andelen patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var 45% för febuxostat 40 mg, 67% för febuxostat 80 mg, respektive 42% för allopurinol 300/200 mg.

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med nedsatt njurfunktion

APEX-studien utvärderade effekten hos 40 patienter med nedsatt njurfunktion (dvs. utgångsnivå av serumkreatinin >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). Hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka randomiserades till att få allopurinol, var högsta tillåtna dos 100 mg dagligen. Febuxostat uppnådde det primära effektmåttet hos 44% (80 mg dagligen), 45% (120 mg dagligen) och 60% (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 0% i grupperna med allopurinol 100 mg dagligen och placebo.

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum hos friska försökspersoner oavsett njurfunktion (58% i gruppen med normal njurfunktion och 55% i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion).

En analys hos patienter med gikt och nedsatt njurfunktion var prospektivt definierad i CONFIRMS-studien och visade att febuxostat var signifikant mer effektivt att sänka nivån av urinsyra i serum till <6 mg/dl jämfört med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter som hade gikt med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (65% av studerade patienter).

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med urinsyranivå i serum ≥ 10 mg/dl

Ungefär 40% av patienterna (kombinerad APEX och FACT) hade en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥10 mg/dl. I denna subgrupp uppnådde febuxostat det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41% (80 mg dagligen), 48% (120 mg dagligen) och 66%

(240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 9% i gruppen med allopurinol 300 mg/100 mg dagligen och 0% i placebogruppen.

I CONFIRMS-studien var andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum < 6,0 mg/dl vid sista besöket) för patienter med en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥ 10 mg/dl vilka behandlades med febuxostat 40 mg en gång dagligen 27% (66/249), med febuxostat 80 mg en gång dagligen 49% (125/254), respektive med allopurinol 300 mg/200 mg en gång dagligen 31% (72/230).

Kliniska resultat: andel patienter som behövde få behandling för en giktattack

APEX studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36%) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) och placebo (20%). Anfällen ökade efter profylaxtiska perioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan 46% och 55% av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under studiens sista 4 veckor (veckor 24-28) observerades giktanfall hos 15% (febuxostat 80, 120 mg), respektive 14% (allopurinol 300 mg) och 20% (placebo) av patienterna.

FACT studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36%) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (22%) och allopurinol 300 mg (21%). Efter 8 veckors profylax ökade incidenten av giktanfall och minskade därefter gradvist med tiden (64% respektive 70% av patienter behandlades mot giktanfall i perioden vecka 8 - 52). Under studiens sista 4 veckor (veckor 49-52) observerades giktanfall hos 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg och 11% (allopurinol 300 mg) av patienterna.

Andelen patienter som behövde få behandling för en giktattack (APEX- och FACT-studien) var numeriskt lägre i grupperna som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl jämfört med gruppen som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på $\geq 6,0$ mg/dl under de sista 32 veckorna av behandlingsperioden (intervallen vecka 20–24 till vecka 49–52).

Under CONFIRMS-studien var andelen patienter som behövde behandling för giktattacker (Dag 1 till månad 6) 31% och 25% för febuxostat 80 mg- respektive allopurinolgrupperna. Ingen skillnad sågs mellan febuxostat 80 mg och 40 mg grupperna i andelen patienter som behövde behandling för giktattacker.

Långsiktiga, öppna förlängningsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsstudie för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3-studierna (APEX eller FACT). Totalt 1086 patienter inkluderades: febuxostat 80 mg dagligen (n = 649), febuxostat 120 mg dagligen (n = 292) och allopurinol 300/100 mg dagligen (n = 145). Cirka 69% av patienterna krävde ingen behandlingsförändring för att uppnå en final stabil behandling. Patienter som hade 3 på varandra följande urinsyranivåer i serum > 6,0 mg/dl togs ur studien.

Urinsyranivån i serum kvarstod över tid (dvs. 91% och 93% av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg, hade en urinsyranivå i serum < 6 mg/dl vid månad 36).

Tre års data visade en sänkning av incidensen av giktattacker så att mindre än 4% av patienterna behövde få behandling för en attack (dvs. mer än 96% av patienterna behövde inte få behandling för en attack) vid månad 16-24 och vid månad 30-36.

46% och 38% av patienterna med en final stabil behandling med febuxostat 80 respektive 120 mg en gång dagligen, hade en fullständig upplösning av den primära, palperbara tofin från baslinjen till sista besök.

FOCUS studie (TMX-01-005) var en 5 årig, fas 2, öppen, multicenter, utökad säkerhetsstudie för patienter som slutfört febuxostat 4 veckors dubbelblinddosering i studie TMX-00-004.

116 patienter rekryterades och fick initialt febuxostat 80 mg dagligen. 62% av patienterna krävde ingen dosjustering för att bibehålla urinsyranivån i serum < 6 mg/dl, och 38% av patienterna krävde en dosjustering för att uppnå en final stabil dos.

Andelen patienter med urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var större än 80% (81-100%) vid varje febuxostatdos.

Under de kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0%). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2%) (se avsnitt 4.4). Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter som stod på långtidsbehandling med febuxostat (5,5%) och hos patienter som stod på allopurinol (5,8%) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska försökspersoner ökade de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och arean under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) för febuxostat på ett dosproportionellt sätt efter engångsdoser och upprepade doser på 10 mg till 120 mg. För doser mellan 120 mg och 300 mg observerades en mer än dosproportionell ökning av AUC för febuxostat. Det förekommer ingen märkbar ackumulering när doser på 10 mg till 240 mg administreras var 24:e timme. Febuxostat har en synbar, genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) på ungefär 5 till 8 timmar.

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med febuxostat 40–240 mg dagligen. Generellt sett överensstämmer de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat med dem som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att friska försökspersoner är representativa för farmakokinetiska/farmakodynamiska utvärderingar i patientpopulationen med gikt.

Absorption

Febuxostat absorberas snabbt (t_{max} på 1,0–1,5 timmar) och väl (minst 84%). Efter engångsdoser eller upprepade orala doser på 80 och 120 mg dagligen, är C_{max} ca 2,8–3,2 mikrog/ml respektive 5,0–5,3 mikrog/ml. Absolut biotillgänglighet för febuxostats tablettformulering har inte studerats.

Efter upprepade orala doser på 80 mg en gång dagligen eller en engångsdos på 120 mg tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, sänktes C_{max} med 49% respektive 38% och AUC med 18% respektive 16%. Ingen kliniskt signifikant förändring i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum observerades dock när detta testades (80 mg upprepad dos). Febuxostat kan alltså tas utan hänsyn till mat.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}/F) för febuxostat varierar mellan 29 och 75 l efter orala doser på 10–300 mg. Febuxostats plasmaproteinbindning är ca 99,2% (främst till albumin) och är konstant i det koncentrationsområde som uppnås med doserna 80 och 120 mg. Plasmaproteinbindningen av aktiva metaboliter varierar mellan ca 82% och 91%.

Metabolism

Febuxostat metaboliseras i stor omfattning genom konjugering via enzymssystemet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT) och oxideras via cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fyra farmakologiskt aktiva hydroxylmetaboliter har identifierats, av vilka tre förekommer i plasma hos människa. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer visade att dessa oxidativa metaboliter främst bildades av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9 och febuxostatglukuronid bildades främst av UGT 1A1, 1A8 och 1A9.

Eliminering

Febuxostat elimineras via såväl lever som njurar. Efter en 80 mg oral dos av ¹⁴C-märkt febuxostat, återfanns ca 49% av dosen i urinen som oförändrat febuxostat (3%), acylglukuroniden av den aktiva substansen (30%), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (13%) och andra okända metaboliter (3%). Förutom urinutsöndring återfanns ca 45% av dosen i feces som oförändrat febuxostat (12%), acylglukuroniden av den aktiva substansen (1%), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (25%) och andra okända metaboliter (7%).

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion förändrades inte C_{max} för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8 gånger från 7,5 mikrog·h/ml i gruppen med normal njurfunktion till 13,2 mikrog·h/ml i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion. C_{max} och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2 respektive 4 gånger. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion, förändrades inte C_{max} och AUC för febuxostat och dess metaboliter signifikant, jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har genomförts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Ålder

Inga signifikanta förändringar av AUC för febuxostat eller dess metaboliter observerades efter upprepade orala doser av febuxostat hos äldre jämfört med yngre friska försökspersoner.

Kön

Efter upprepade orala doser av febuxostat var C_{max} och AUC 24% respektive 12% högre hos kvinnor än hos män. Viktkorrigerade C_{max} och AUC var dock likartade mellan könen. Ingen dosjustering för kön behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades i allmänhet vid exponeringar som låg klart över maximal exponering hos människa.

Farmakokinetisk modellering och simulering av data från råttor indikerar att vid samtidig administrering med febuxostat ska den kliniska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Karcinogenicitet, mutagenicitet och försämrad fertilitet

Hos hanråttor fann man en statistiskt signifikant ökad frekvens av tumörer i urinblåsan (papillom och karcinom i övergångsepitel) endast i samband med xantinstenar i högdosgruppen, vid ungefär 11 gånger human exponering. Det noterades ingen signifikant ökning av några andra tumörer hos vare sig han- eller honmöss eller råttor. Dessa fynd anses bero på artspezifisk purinmetabolism och urinsammansättning, och har ingen relevans för klinisk användning.

Gängse studier avseende gentoxicitet visade inte några biologiskt relevanta gentoxiska effekter av febuxostat.

Febuxostat i orala doser på upp till 48 mg/kg/dag visade sig inte ha någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honrätter.

Det fanns inga tecken på försämrad fertilitet, teratogena effekter eller fosterskador orsakade av febuxostat. I höga doser förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt överlevnadsindex och reducerad utveckling hos avkomman hos råttor vid ca 4,3 gånger den humana exponeringen. Teratologiska studier som genomförts på dräktiga råttor vid ca 4,3 gånger, och dräktiga kaniner, vid ca 13 gånger human exponering visade inte några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon
Talk

Tablettdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Etylcellulosa
Järnoxid, gul (E172)
Triacetin
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

För burkar: Använd inom 180 dagar från första öppningstillfället

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

(PVC/oPA/Alu)/Alu (inbyggt torkmedel) blisterförpackning om 14, 28, 84 tabletter, kalenderblisterförpackning om 28, 84 tabletter och perforerade endosblisterförpackningar om 28 × 1 tabletter.

(PVC/oPA/Alu)/Alu-blisterförpackning om 14, 28, 42 tabletter, kalenderblisterförpackning om 28 tabletter och perforerade endosblisterförpackningar om 28 × 1 tabletter samt flerpack om 84 (2 förpackningar om 42) tabletter.

HDPE-burk med skruvkork av polypropen (PP) med torkmedel som innehåller 28 eller 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 120mg febuxostat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 354,0 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

En gul, kapselformad, bikonvex tablett, cirka 18 × 8 mm, präglad med M på ena sidan av tabletten och FX4 på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Febuxostat Mylan är indicerat för behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (inklusive anamnes på, eller förekomst av, tofus och/eller giktartrit).

Febuxostat Mylan är indicerat för förebyggande och behandling av hyperurikemi hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för hematologiska maligniteter och som har medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS).

Febuxostat Mylan är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Gikt:

Rekommenderad oral dos av Febuxostat Mylan är 80 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat. Om urinsyranivån i serum är >6 mg/dl (357 mikromol/l) efter 2–4 veckor, kan Febuxostat Mylan 120 mg en gång dagligen övervägas.

Febuxostat Mylan verkar tillräckligt snabbt för att möjliggöra omtest av urinsyranivån i serum efter 2 veckor. Det terapeutiska målet är att minska och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 µmol/l).

Profylax mot giktanfall i minst 6 månader rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Tumörlyssyndrom:

Rekommenderad oral dos av Febuxostat Mylan är 120 mg en gång dagligen utan hänsyn till mat.

Febuxostat Mylan ska påbörjas två dagar innan cytotoxisk behandling inleds och ska fortsättas i minst 7 dagar; behandlingstiden kan likväl förlängas upp till 9 dagar beroende på kemoterapins längd och klinisk bedömning.

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre personer (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 5.2).

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekt och säkerhet av febuxostat har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Gikt: Rekommenderad dos till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är 80 mg. Begränsad information finns tillgänglig från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Tumörlyssyndrom: i den pivotala fas 3 -studien (FLORENCE) uteslöts endast individer med kraftigt nedsatt leverfunktion från studien. Ingen dosjustering krävdes för de inkluderade patienterna på grund av leverfunktionen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för febuxostat för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Febuxostat Mylan ska tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se också avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom

Behandling av kronisk hyperurikemi

Behandling med febuxostat hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtinsufficiens rekommenderas inte.

En numeriskt högre incidens av prövarrapporterade kardiovaskulära APTC-händelser (definierade slutpunkter från det antitrombotiska Trialist samarbetet (APTC) inklusive kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke) observerades i den totala febuxostatgruppen jämfört med allopurinolgruppen i APEX- och FACT-studierna (1,3 mot 0,3 händelser per 100 patientår), men inte i CONFIRMS-studien (se avsnitt 5.1. för detaljerna i studierna). Incidensen prövarrapporterade kardiovaskulära APTC händelser i de kombinerade fas 3-studierna (APEX, FACT och CONFIRMS-studierna) var 0,7 jämfört med 0,6 händelser per 100 patientår. I de långsiktiga förlängningsstudierna var incidensen prövarrapporterade APTC händelser 1,2 händelser per 100 patientår för febuxostat respektive 0,6 för allopurinol. Inga statistiskt signifikanta skillnader fanns och inga orsakssamband med febuxostat kunde fastställas. De riskfaktorer som identifierades hos dessa patienter var en medicinsk anamnes på aterosklerotisk sjukdom och/eller hjärtinfarkt, eller på kronisk hjärtinsufficiens.

Förebyggande och behandling av hyperurikemi hos patienter med risk för TLS

Hos patienter som behandlas med febuxostat och som genomgår kemoterapi för hematologiska maligniteter samt har medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS) bör hjärtfunktionen övervakas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet

Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive livshotande Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock har inkommit efter marknadsföring. I de flesta fall inträffade dessa reaktioner under den första månadens behandling med febuxostat. Vissa, men inte alla av dessa patienter rapporterade nedsatt njurfunktion och/eller tidigare överkänslighet mot allopurinol. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), var i vissa fall förenade med feber, hematologisk påverkan, lever eller njurpåverkan.

Patienterna bör informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för symtom på allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8). Behandlingen med febuxostat bör avbrytas omedelbart om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat aldrig återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker

Febuxostatbehandling bör inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyranivåer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt 4.8 och 5.1). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med NSAID eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt 4.8).

Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat bör det inte sättas ut. Giktattacken bör behandlas samtidigt, på ett sätt som är lämpligt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

Xantinfällning

Hos patienter vars uratbildningshastighet är kraftigt förhöjd (t.ex. vid malign sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta xantinkoncentrationen i urinen i sällsynta fall stiga tillräckligt mycket för att det ska ske en utfällning i urinvägarna. Detta har inte observerats i den pivotala studien med febuxostat vid tumörlyssyndrom. På grund av att erfarenhet saknas, rekommenderas inte användning av febuxostat till patienter med Lesch-Nyhans syndrom.

Merkaptopurin/azatioprin

Febuxostat rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med merkaptopurin/azatioprin eftersom hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av merkaptopurin/azatioprin vilket kan leda till svår toxicitet. Inga interaktionsstudier har utförts hos människa.

Där kombinationen inte kan undvikas rekommenderas en dosreducering av merkaptopurin/azatioprin. Utgående från modellerings- och simuleringsanalyser av data från en preklinisk studie med råttor ska dosen av merkaptopurin/azatioprin, vid samtidig administrering av febuxostat, reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.5 och 5.3).

Patienter ska följas upp noggrant och dosen av merkaptopurin/azatioprin ska senare justeras efter hand baserat på bedömningar av det terapeutiska svaret och uppkomsten av eventuella toxiska effekter.

Organtransplanterade patienter

Febuxostat rekommenderas inte till dessa patienter eftersom erfarenhet från organtransplanterade patienter saknas (se avsnitt 5.1).

Teofyllin

Samtidig administrering av febuxostat 80 mg och en engångsdos teofyllin 400 mg hos friska försökspersoner visade avsaknad av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Febuxostat 80 mg kan användas hos patienter som samtidigt behandlas med teofyllin utan risk för ökade plasmanivåer av teofyllin.

Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Leverstörningar

Under de kombinerade kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0%). Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling med febuxostat påbörjas och därefter regelbundet baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Sköldkörtelstörningar

Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med febuxostat (5,5%) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna. Försiktighet ska iakttas när febuxostat används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion (se avsnitt 5.1).

Laktos

Febuxostattabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte användas detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Merkaptopurin/azatioprin

På grund av febuxostats verkningsmekanism när det gäller hämning av xantinoxidas, rekommenderas inte samtidig användning. Hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel vilket leder till toxicitet. Interaktionsstudier med febuxostat med läkemedel (förutom teofyllin) som metaboliseras av xantinoxidas har inte utförts hos människa. Modellerings- och simuleringsanalyser av data från en preklinisk studie med råttor indikerar att dosen av merkaptopurin/azatioprin, vid samtidig administrering av febuxostat, ska reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Det har inte genomförts några läkemedelsinteraktionsstudier på febuxostat och annan cytotoxisk kemoterapi.

I den pivotala studien vid tumörlyssyndrom administrerades febuxostat 120 mg dagligen till patienter som genomgick flera kemoterapikurer, inklusive monoklonala antikroppar. Emellertid utforskades inte interaktioner mellan läkemedel och mellan läkemedel och sjukdom under denna studie. Därför kan möjliga interaktioner med något cytotoxiskt läkemedel som tillförs samtidigt inte uteslutas.

Rosiglitazone/CYP2C8-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friska försökspersoner med samtidig administrering av 120 mg febuxostat dagligen och en oral engångsdos av rosiglitazon 4 mg hade ingen effekt på rosiglitazons farmakokinetik och dess metabolit N-desmetyl rosiglitazon,

vilket indikerar att febuxostat inte är en CYP 2C8- enzymhämmare *in vivo*. Således förväntas samtidig administrering av febuxostat och rosiglitazon eller andra CYP2C8-substrat inte kräva någon dosjustering för dessa ämnen.

Teofyllin

En interaktionsstudie med friska försökspersoner har genomförts med febuxostat, för att utvärdera om hämning av xantinoxidas kan ge en förhöjd nivå cirkulerande teofyllin såsom har rapporterats med andra xantinoxidashämmare. Resultaten av studien visar att samtidig administrering av febuxostat 80 mg dagligen med en engångsdos teofyllin 400 mg inte har effekt på teofyllins farmakokinetik eller säkerhet. Särskild försiktighet behöver därför inte iaktas när febuxostat 80 mg och teofyllin ges samtidigt. Inga data finns tillgängliga för febuxostat 120 mg.

Naproxen och andra hämmare av glukuronidering

Febuxostatmetabolismen är beroende av uridinglukuronosyltransferas (UGT) enzymer. Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom NSAID och probenecid, kan teoretiskt påverka elimineringen av febuxostat. Hos friska försökspersoner var samtidig användning av febuxostat och naproxen 250 mg två gånger dagligen förknippad med ökad febuxostatexponering (C_{max} 28%, AUC 41% och $t_{1/2}$ 26%). I kliniska studier var inte användning av naproxen eller andra NSAID/Cox-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

Febuxostat kan administreras samtidigt som naproxen utan att någon dosjustering av febuxostat eller naproxen behövs.

Inducerare av glukuronidering

Potenta inducerare av UGT-enzymen kan eventuellt medföra ökad metabolism och minskad effekt av febuxostat. Därför rekommenderas övervakning av urinsyrnivåerna i serum under 1–2 veckor efter att behandling med en potent inducerare av glukuronidering har påbörjats. Omvänt kan avbrytande av behandling med en inducerare leda till förhöjda plasmanivåer av febuxostat.

Kolkicin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuxostat kan administreras samtidigt som kolkicin eller indometacin utan att någon dosjustering av febuxostat eller den samtidigt administrerade aktiva substansen behövs.

Det behövs ingen dosjustering av febuxostat när det administreras tillsammans med hydroklortiazid.

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det administreras tillsammans med febuxostat. Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin har ingen påverkan på warfarins farmakokinetik hos friska personer. Aktiviteterna för INR och faktor VII påverkas inte heller av samtidig administreringen av febuxostat.

Desipramin/CYP2D6-substrat

Febuxostat visades vara en svag hämmare av CYP2D6 *in vitro*. I en studie på friska försökspersoner gav 120 mg febuxostat dagligen en genomsnittlig ökning på 22% av AUC för desipramin, ett CYP2D6-substrat, vilket indikerar en möjlig, svagt hämmande effekt av febuxostat på CYP2D6-enzym *in vivo*. Alltså förväntas inte samtidig administrering av febuxostat och andra CYP2D6-substrat kräva någon dosjustering av dessa substanser.

Antacida

Samtidigt intag av ett antacidum innehållande magnesiumhydroxid och aluminiumhydroxid har visats fördröja absorptionen av febuxostat (ungefär 1 timme) och orsaka 32% minskning av C_{max} , men ingen signifikant förändring av AUC observerades. Febuxostat kan därför tas utan hänsyn till användning av

antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett mycket begränsat antal graviditeter tyder inte på några skadliga effekter av febuxostat på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Febuxostat skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att denna aktiva substans utsöndras i modersmjolk och försämrade utveckling hos diande ungar. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Febuxostat skall inte användas under amning.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur upp till 48 mg/kg/dag visade inga dosberoende negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av febuxostat på human fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somnolens, yrsel, parestesi och dimsyn har rapporterats vid användning av febuxostat. Patienterna bör iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner eller delta i farliga aktiviteter tills de är tämligen säkra på att febuxostat inte har någon negativ inverkan på den egna prestationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier (4 072 patienter behandlade med en dos på minst 10 mg till 300 mg) och efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt var giktanfall, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, utslag och ödem. Dessa biverkningar svårighetsgrad var mestadels lindriga till måttliga. Sällsynta alvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, har inträffat efter marknadsföring.

Lista över biverkningar i tabellform

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) biverkningar, förekom hos patienter som behandlats med febuxostat anges nedan. Frekvenserna är baserade på studier och erfarenheter efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i kombinerade, långsiktiga förlängda fas 3-studier och efter marknads lansering av produkten hos patienter med gikt.

Blodet och lymfsystemet	<u>Sällsynta</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion*, läkemedelsöverkänslighet*
Endokrina systemet	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet.

Ögon	<u>Sällsynta</u> Dimsyn
Metabolism och nutrition	<u>Vanliga</u> Giktanfall*** <u>Mindre vanliga</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, minskad aptit, viktökning <u>Sällsynta</u> Viktminskning, ökad aptit, anorexi
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> Sänkt libido, insomni <u>Sällsynta</u> Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Huvudvärk <u>Mindre vanliga</u> Yrsel, parestesi, hemipares, somnolens, förändrat smaksinne, hypoestesi, hyposmi
Öron och balansorgan	<u>Sällsynta</u> Tinnitus
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Förmaksflimmer, palpitationer, onormalt EKG, vänstersidigt grenblock (se Tumörlyssyndrom), sinustakykardi (se Tumörlyssyndrom)
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypertoni, rodnad, blodvallning, blödning (se Tumörlyssyndrom)
Andningsvägar	<u>Mindre vanliga</u> Dyspné, bronkit, övre luftvägsinfektion, hosta
Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> Diarré**, illamående <u>Mindre vanliga</u> Buksmärta, utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmbesvär <u>Sällsynta</u> Pankreatit, sår i munnen
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Avvikande leverfunktionstest** <u>Mindre vanliga</u> Gallsten <u>Sällsynta</u> Hepatit, gulsot*, leverskada*
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan) <u>Mindre vanliga</u> Dermatit, urtikaria, pruritus, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag <u>Sällsynta</u> Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnson syndrom*, angioödem*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom*, generaliserade utslag (allvarliga)*, erytem, exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, kliande utslag*, erytematösa utslag, morbilliforma utslag, alopeci, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mindre vanliga</u> Artralgi, artrit, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelsvagheter, muskelspasm, muskelspänning, bursit

	<u>Sällsynta</u> Rabdomyolys*, ledstelhet, muskuloskeletal stelhet
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga</u> Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri <u>Sällsynta</u> tubulointerstitiell nefrit*, urinträngningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Mindre vanliga</u> Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> Ödem <u>Mindre vanliga</u> Trötthet, bröstsmärta, obehag i bröstet <u>Sällsynta</u> Törst
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> Förhöjd amylasnivå i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal lymfocyter, förhöjd kreatininnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet, sänkt hemoglobinnivå, förhöjd ureanivå i blodet, förhöjda triglyceridnivåer i blodet, förhöjd kolesterolhalt i blodet, minskad hematokrit, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet, förhöjt kalium i blodet <u>Sällsynta</u> Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt kreatinfosfokinase i blodet*

* Biverkningar från erfarenhet efter marknadsföring.

** Under behandling ses icke infektiös diarré och onormal leverfunktionstest i de kombinerade fas 3 studierna oftare hos patienter som samtidigt behandlas med kolkicin.

*** Se avsnitt 5.1 för förekomst av giktanfäll i de enskilda randomiserade kontrollerade fas 3 studierna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sällsynt har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, inklusive Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och anafylaktisk reaktion/chock, inträffat efter marknadsföring. Stevens Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys kännetecknas av progressivt hudutslag förenat med blåser eller slemhinnesår och ögonirritation. Överkänslighetsreaktioner mot febuxostat kan sättas i samband med följande symtom: hudreaktioner kännetecknade av infiltrerade makulopapulösa utslag, generaliserade eller exfoliativa utslag, men även hudskador, ansiktsödem, feber, hematologiska störningar såsom trombocytopeni och eosinofili samt enstaka eller multipelt organengagemang (lever och njure inklusive tubulointerstitiell nefrit) (se avsnitt 4.4).

Giktanfäll var vanligt förekommande strax efter behandlingsstart och under de första månaderna. Därefter avtog frekvensen av giktanfäll med tiden. Profylax mot giktanfäll rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tumörlyssyndrom

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den pivotala, randomiserade, dubbelblinda fas 3 FLORENCE-studien (FLO-01) där man jämförde febuxostat med allopurinol (346 patienter som genomgick kemoterapi för hematologiska maligniteter och hade medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom), drabbades endast 22 (6,4%) av patienterna av biverkningar, det vill säga 11 (6,4%) patienter i varje behandlingsgrupp. Flertalet av biverkningarna var lindriga eller måttliga.

Generellt påvisade FLORENCE-studien inte någon särskild säkerhetsrisk utöver tidigare erfarenheter med febuxostat vid gikt, förutom följande tre biverkningar (se tabell 1 ovan).

Hjärtat:

Mindre vanliga: Vänstersidigt grenblock, sinustakykardi

Blodkärl:

Mindre vanliga: Blödning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Patienter som fått en överdos ska behandlas med symtomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra, ATC-kod: M04AA03

Verkningsmekanism

Urinsyra är slutprodukten i purinmetabolism hos människa och bildas i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyra. Båda stegen i ovanstående omvandlingar katalyseras av xantinoxidas. Febuxostat är ett 2-aryltiazolderivat som uppnår den terapeutiska effekten att minska urinsyra i serum genom att selektivt hämma xantinoxidas. Febuxostat är en potent, icke-purinselektiv hämmare av xantinoxidas (NP-SIXO) med ett K_i -värde för hämning *in vitro* på mindre än en nanomolar. Febuxostat har visats ge en potent hämning av både de oxiderade och reducerade formerna av xantinoxidas. Vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte febuxostat andra enzymer som är involverade i purin- eller pyrimidinmetabolismen, såsom guanindeaminas, hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, orotatfosforibosyltransferas, orotidinmonofosfatdekarboxylas eller purinnukleosidfosforylas.

Klinisk effekt och säkerhet

Gikt

Effekten av febuxostat visades i tre pivotala fas 3-studier (de två pivotala APEX och FACT-studierna och den ytterligare CONFIRMS-studien beskriven nedan), som genomfördes på 4 101 patienter med hyperurikemi och gikt. I varje pivotal fas 3-studie visade febuxostat bättre förmåga att sänka och bibehålla urinsyranivåerna i serum jämfört med allopurinol. Det primära effektmåttet i APEX och FACT-studierna var andelen patienter vars 3 sista månatliga urinsyranivåer i serum var <6,0 mg/dl (357 mikromol/l). I den ytterligare fas 3-studien CONFIRMS, vars resultat blev tillgängliga först efter det att försäljningstillståndet för febuxostat var utfärdat, var det primära effektmåttet andelen patienter vars urinsyranivå i serum var <6,0 mg/dl vid sista besöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa studier (se avsnitt 4.2).

APEX-studien: Den allopurinol- och placebokontrollerade effektstudien på febuxostat (APEX) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterstudie i fas 3. Ettusensjuttio två (1 072) patienter randomiserades: placebo (n=134), febuxostat 80 mg dagligen (n=267), febuxostat 120 mg dagligen

(n=269), febuxostat 240 mg dagligen (n=134) eller allopurinol (300 mg dagligen [n=258] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på $\leq 1,5$ mg/dl, eller 100 mg dagligen [n=10] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på $> 1,5$ mg/dl och $\leq 2,0$ mg/dl). För säkerhetsutvärdering användes en dos om 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

APEX-studien visades vara statistiskt signifikant bättre i båda behandlingsarmarna med febuxostat 80 mg dagligen och febuxostat 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med de konventionellt använda allopurinoldoserna 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) när det gällde att sänka urinsyranivån i serum till under 6 mg/dl (357 mikromol/l) (se tabell 2 och figur 1).

FACT-studien: Den febuxostat- och allopurinolkontrollerade prövningen (FACT) var en randomiserad, dubbelblind, 52-veckors multicenterstudie i fas 3. Sjuhundrasextio (760) patienter randomiserades: febuxostat 80 mg dagligen (n=256), febuxostat 120 mg dagligen (n=251) eller allopurinol 300 mg dagligen (n=253).

FACT-studien visade statistiskt signifikant överlägsenhet i båda behandlingsarmarna med febuxostat 80 mg och febuxostat 120 mg dagligen jämfört med behandlingsarmen med den konventionellt använda allopurinoldosen 300 mg när det gällde att sänka och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

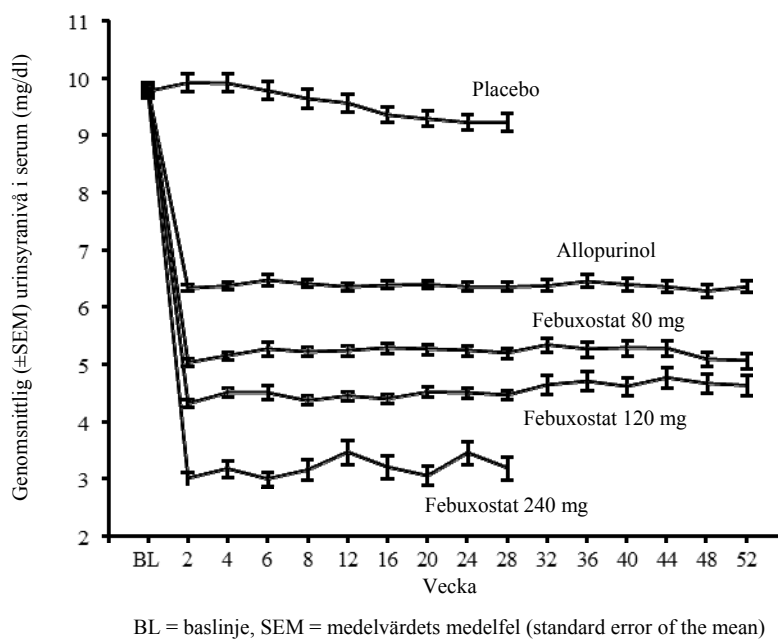
Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet:

Tabell 2
Andel patienter med urinsyranivåer i serum $< 6,0$ mg/dl (357 mikromol/l) de tre sista månatliga besöken

Studie	Febuxostat Mylan 80 mg dagligen	Febuxostat Mylan 120 mg dagligen	Allopurinol 300/100 mg dagligen ¹
APEX (28 veckor)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 veckor)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinerade resultat	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ resultat från patienter som fått antingen 100 mg dagligen (n=10: patienter med serumkreatinin $> 1,5$ och $\leq 2,0$ mg/dl) eller 300 mg dagligen (n=509) poolades för analyser. * p<0,001 mot allopurinol, # p<0,001 mot 80 mg			

Förmågan hos febuxostat att sänka urinsyranivåerna i serum var snabb och kvarstående. En sänkning av urinsyranivån i serum till $< 6,0$ mg/dl (357 mikromol/l) noterades vid besöket vecka 2 och kvarstod under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyranivåerna i serum över tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-studierna visas i figur 1.

Figur 1 Genomsnittliga urinsyranivåer i serum i kombinerade pivotala fas 3-studier



Observera: 509 patienter fick 300 mg allopurinol dagligen; 10 patienter med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl fick dosen 100 mg dagligen. (10 av 268 patienter i APEX-studien). 240 mg febuxostat användes för att utvärdera säkerheten hos febuxostat vid dubbla rekommenderad högsta dos.

CONFIRMS studien: CONFIRMS studien var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors studie för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostat 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. Två tusentvåhundrasextionio (2 269) patienter randomiserades: febuxostat 40 mg dagligen (n = 757), febuxostat 80 mg dagligen (n = 756) eller allopurinol 300/200 mg dagligen (n = 756). Minst 65% av patienterna hade lindrig till måttlig njurinsufficiens (med kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylax mot giktanfall var obligatoriskt under 26-veckors perioden.

Andelen patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var 45% för febuxostat 40 mg, 67% för febuxostat 80 mg, respektive 42% för allopurinol 300/200 mg.

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med nedsatt njurfunktion

APEX-studien utvärderade effekten hos 40 patienter med nedsatt njurfunktion (dvs. utgångsnivå av serumkreatinin >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). Hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka randomiserades till att få allopurinol, var högsta tillåtna dos 100 mg dagligen. Febuxostat uppnådde det primära effektmåttet hos 44% (80 mg dagligen), 45% (120 mg dagligen) och 60% (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 0% i grupperna med allopurinol 100 mg dagligen och placebo.

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum hos friska försökspersoner oavsett njurfunktion (58% i gruppen med normal njurfunktion och 55% i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion).

En analys hos patienter med gikt och nedsatt njurfunktion var prospektivt definierad i CONFIRMS-studien och visade att febuxostat var signifikant mer effektivt att sänka nivån av urinsyra i serum till <6 mg/dl jämfört med allopurinol 300 mg/200 mg hos patienter som hade gikt med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (65% av studerade patienter).

Primärt effektmått i subgruppen med patienter med urinsyranivå i serum ≥ 10 mg/dl

Ungefär 40% av patienterna (kombinerad APEX och FACT) hade en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥10 mg/dl. I denna subgrupp uppnådde febuxostat det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum

<6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41% (80 mg dagligen), 48% (120 mg dagligen) och 66% (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 9% i gruppen med allopurinol 300 mg/100 mg dagligen och 0% i placebogruppen.

I CONFIRMS-studien var andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum < 6,0 mg/dl vid sista besöket) för patienter med en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥ 10 mg/dl vilka behandlades med febuxostat 40 mg en gång dagligen 27% (66/249), med febuxostat 80 mg en gång dagligen 49% (125/254), respektive med allopurinol 300 mg/200 mg en gång dagligen 31% (72/230).

Kliniska resultat: andel patienter som behövde få behandling för en giktattack

APEX studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36%) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) och placebo (20%). Anfällen ökade efter profylaktiska perioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan 46% och 55% av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under studiens sista 4 veckor (veckor 24-28) observerades giktanfall hos 15% (febuxostat 80, 120 mg), respektive 14% (allopurinol 300 mg) och 20% (placebo) av patienterna.

FACT studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36%) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (22%) och allopurinol 300 mg (21%). Efter 8 veckors profylax ökade incidenten av giktanfall och minskade därefter gradvist med tiden (64% respektive 70% av patienter behandlades mot giktanfall i perioden vecka 8 - 52). Under studiens sista 4 veckor (veckor 49-52) observerades giktanfall hos 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg och 11% (allopurinol 300 mg) av patienterna.

Andelen patienter som behövde få behandling för en giktattack (APEX- och FACT-studien) var numeriskt lägre i grupperna som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl jämfört med gruppen som uppnådde en genomsnittlig uratnivå i serum på $\geq 6,0$ mg/dl under de sista 32 veckorna av behandlingsperioden (intervallen vecka 20–24 till vecka 49–52).

Under CONFIRMS-studien var andelen patienter som behövde behandling för giktattacker (Dag 1 till månad 6) 31% och 25% för febuxostat 80 mg- respektive allopurinolgrupperna. Ingen skillnad sågs mellan febuxostat 80 mg och 40 mg grupperna i andelen patienter som behövde behandling för giktattacker.

Långsiktiga, öppna förlängningsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsstudie för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3-studierna (APEX eller FACT). Totalt 1086 patienter inkluderades: febuxostat 80 mg dagligen (n = 649), febuxostat 120 mg dagligen (n = 292) och allopurinol 300/100 mg dagligen (n = 145). Cirka 69% av patienterna krävde ingen behandlingsförändring för att uppnå en final stabil behandling. Patienter som hade 3 på varandra följande urinsyranivåer i serum > 6,0 mg/dl togs ur studien.

Urinsyranivån i serum kvarstod över tid (dvs. 91% och 93% av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg, hade en urinsyranivå i serum < 6 mg/dl vid månad 36).

Tre års data visade en sänkning av incidensen av giktattacker så att mindre än 4% av patienterna behövde få behandling för en attack (dvs. mer än 96% av patienterna behövde inte få behandling för en attack) vid månad 16-24 och vid månad 30-36.

46% och 38% av patienterna med en final stabil behandling med febuxostat 80 respektive 120 mg en gång dagligen, hade en fullständig upplösning av den primära, palperbara tofin från baslinjen till sista besök.

FOCUS studie (TMX-01-005) var en 5 årig, fas 2, öppen, multicenter, utökad säkerhetsstudie för patienter som slutfört febuxostat 4 veckors dubbelblinddosering i studie TMX-00-004. 116 patienter rekryterades och fick initialt febuxostat 80 mg dagligen. 62% av patienterna krävde ingen dosjustering för att bibehålla urinsyranivån i serum < 6 mg/dl, och 38% av patienterna krävde en dosjustering för att uppnå en final stabil dos.

Andelen patienter med urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var större än 80% (81-100%) vid varje febuxostatdos.

Under de kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat (5,0%). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2%) (se avsnitt 4.4). Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter som stod på långtidsbehandling med febuxostat (5,5%) och hos patienter som stod på allopurinol (5,8%) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna (se avsnitt 4.4).

Tumörlyssyndrom

Effekten och säkerheten hos febuxostat vid förebyggande och behandling av tumörlyssyndrom utvärderades i FLORENCE-studien (FLO-01). Febuxostat C visade en överlägsen och snabbare uratsänkande aktivitet jämfört med allopurinol.

FLORENCE var en randomiserad (1:1), dubbelblind, fas 3 pivotal studie där man jämförde febuxostat 120 mg en gång per dag med allopurinol mellan 200 och 600 mg per dag (genomsnittlig daglig dos av allopurinol [\pm standardavvikelse]: 349,7 \pm 112,90 mg) med avseende på kontroll av nivån för serumurinsyra. Lämpliga patienter var de som var kandidater för allopurinolbehandling eller inte hade någon möjlighet att få rasburikas. De primära effektmåtten var att nivån för serumurinsyra låg under kurvan (AUC sUA₁₋₈) och en förändring i serumkreatininnivån (sC) från utgångsvärdet till dag 8.

Totalt 346 patienter med hematologiska maligniteter som genomgick kemoterapi och som hade medelhög eller hög risk för tumörlyssyndrom (TLS) inkluderades. Den genomsnittliga AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) var signifikant lägre med febuxostat (514,0 \pm 225,71 jfr 708,0 \pm 234,42; den minsta medeldifferensen i kvadrat: -196,794 [95% konfidensintervall: -238,600 ; -154,988]; p < ,0001). Dessutom var den genomsnittliga nivån för serumurinsyra signifikant lägre med febuxostat efter de första 24 timmarna av behandlingen och vid alla senare tidpunkter. Ingen signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen av serumkreatinin (%) skedde mellan febuxostat och allopurinol (-0,83 \pm 26,98 jfr -4,92 \pm 16,70; den minsta medeldifferensen i kvadrat: 4,0970 [95% konfidensintervall: -0,6467; 8,8406]; p = 0,0903). Med avseende på sekundära effektmått kunde ingen signifikant skillnad konstateras med hänsyn till incidensen av laboratorieverifierad TLS (8,1% i febuxostat behandlingsarmen och 9,2% i allopurinolarmen; relativ risk: 0,875 [95% konfidensintervall: 0,4408; 1,7369]; p = 0,8488) eller kliniskt verifierad TLS (1,7% febuxostat behandlingsarmen och 1,2% i allopurinolarmen; relativ risk: 0,994 [95% konfidensintervall: 0,9691; 1,0199]; p = 1,0000). Den totala incidensen för behandlingsrelaterade tecken och symptom var 67,6% för febuxostat och 64,7% för allopurinol, och den totala incidensen för biverkningar var 6,4% för febuxostat och 6,4% för allopurinol. I FLORENCE-studien påvisades överlägsen kontroll av nivåerna för serumurinsyra med febuxostat jämfört med allopurinol hos patienter som var inplanerade för det senare läkemedlet. För tillfället finns det inga tillgängliga data som jämför febuxostat med rasburikas. Effekten och säkerheten för febuxostat har inte fastställts hos patienter med akut svår TLS, t.ex. hos patienter där behandling med andra uratsänkande läkemedel misslyckats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska försökspersoner ökade de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och arean under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) för febuxostat på ett dosproportionellt sätt efter engångsdoser och upprepade doser på 10 mg till 120 mg. För doser mellan 120 mg och 300 mg observerades en mer än dosproportionell ökning av AUC för febuxostat. Det förekommer ingen märkbar ackumulering när doser på 10 mg till 240 mg administreras var 24:e timme. Febuxostat har en synbar, genomsnittlig terminal elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) på ungefär 5 till 8 timmar.

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med febuxostat 40–240 mg dagligen. Generellt sett överensstämmer de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat med dem som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att friska försökspersoner är representativa för farmakokinetiska/farmakodynamiska utvärderingar i patientpopulationen med gikt.

Absorption

Febuxostat absorberas snabbt (t_{\max} på 1,0–1,5 timmar) och väl (minst 84%). Efter engångsdoser eller upprepade orala doser på 80 och 120 mg dagligen, är C_{\max} ca 2,8–3,2 mikrog/ml respektive 5,0–5,3 mikrog/ml. Absolut biotillgänglighet för febuxostats tablettformulering har inte studerats.

Efter upprepade orala doser på 80 mg en gång dagligen eller en engångsdos på 120 mg tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, sänktes C_{\max} med 49% respektive 38% och AUC med 18% respektive 16%. Ingen kliniskt signifikant förändring i procentuell sänkning av urinsyrakoncentrationen i serum observerades dock när detta testades (80 mg upprepad dos). Febuxostat kan alltså tas utan hänsyn till mat.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}/F) för febuxostat varierar mellan 29 och 75 l efter orala doser på 10–300 mg. Febuxostats plasmaproteinbindning är ca 99,2% (främst till albumin) och är konstant i det koncentrationsområde som uppnås med doserna 80 och 120 mg. Plasmaproteinbindningen av aktiva metaboliter varierar mellan ca 82% och 91%.

Metabolism

Febuxostat metaboliseras i stor omfattning genom konjugering via enzymsystemet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT) och oxideras via cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fyra farmakologiskt aktiva hydroxylmetaboliter har identifierats, av vilka tre förekommer i plasma hos människa. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer visade att dessa oxidativa metaboliter främst bildades av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9 och febuxostatglukuronid bildades främst av UGT 1A1, 1A8 och 1A9.

Eliminering

Febuxostat elimineras via såväl lever som njurar. Efter en 80 mg oral dos av ^{14}C -märkt febuxostat, återfanns ca 49% av dosen i urinen som oförändrat febuxostat (3%), acylglukuroniden av den aktiva substansen (30%), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (13%) och andra okända metaboliter (3%). Förutom urinutsöndring återfanns ca 45% av dosen i feces som oförändrat febuxostat (12%), acylglukuroniden av den aktiva substansen (1%), dess kända oxidativa metaboliter och deras konjugat (25%) och andra okända metaboliter (7%).

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion förändrades inte C_{\max} för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8 gånger från 7,5 mikrog/h/ml i gruppen med normal njurfunktion till 13,2 mikrog/h/ml i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion. C_{\max} och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2 respektive 4 gånger. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser på 80 mg febuxostat hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion, förändrades inte C_{\max} och AUC för febuxostat och

dess metaboliter signifikant, jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har genomförts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Ålder

Inga signifikanta förändringar av AUC för febuxostat eller dess metaboliter observerades efter upprepade orala doser av febuxostat hos äldre jämfört med yngre friska försökspersoner.

Kön

Efter upprepade orala doser av febuxostat var C_{max} och AUC 24% respektive 12% högre hos kvinnor än hos män. Viktkorrigerade C_{max} och AUC var dock likartade mellan könen. Ingen dosjustering för kön behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades i allmänhet vid exponeringar som låg klart över maximal exponering hos människa.

Farmakokinetisk modellering och simulering av data från råttor indikerar att vid samtidig administrering med febuxostat ska den kliniska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Karcinogenicitet, mutagenicitet och försämrad fertilitet

Hos hanrättor fann man en statistiskt signifikant ökad frekvens av tumörer i urinblåsan (papillom och karcinom i övergångsepitel) endast i samband med xantinstenar i högdosgruppen, vid ungefär 11 gånger human exponering. Det noterades ingen signifikant ökning av några andra tumörer hos vare sig han- eller honmöss eller rättor. Dessa fynd anses bero på artspecifik purinmetabolism och urinsammansättning, och har ingen relevans för klinisk användning.

Gångse studier avseende gentoxicitet visade inte några biologiskt relevanta gentoxiska effekter av febuxostat.

Febuxostat i orala doser på upp till 48 mg/kg/dag visade sig inte ha någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honrättor.

Det fanns inga tecken på försämrad fertilitet, teratogena effekter eller fosterskador orsakade av febuxostat. I höga doser förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt överlevnadsindex och reducerad utveckling hos avkomman hos råttor vid ca 4,3 gånger den humana exponeringen. Teratologiska studier som genomförts på dräktiga råttor vid ca 4,3 gånger, och dräktiga kaniner, vid ca 13 gånger human exponering visade inte några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Koloidal hydratiserad kiseldioxid

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon
Talk

Tablettdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Etylcellulosa
Järnoxid, gul (E172)
Triacetin
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

För burkar: Använd inom 180 dagar från första öppningstillfället

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

(PVC/oPA/Alu)/Alu (inbyggt torkmedel) blisterförpackning om 14, 28, 84 tabletter, kalenderblisterförpackning om 28, 84 tabletter och perforerade endosblisterförpackningar om 28 × 1 tabletter.

(PVC/oPA/Alu)/Alu-blistersförpackning om 14, 28, 42 tabletter, kalenderblisterförpackning om 28 tabletter och perforerade endosblisterförpackningar om 28 × 1 tabletter samt flerpack om 84 (2 förpackningar om 42) tabletter.

HDPE-burk med skruvkork av polypropen (PP) med torkmedel som innehåller 28 eller 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H2900 Komárom
Ungern

McDermott Laboratories Limited med bifirma Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BLISTER OCH BURKAR)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 80 mg filmdragerade tabletter
febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 80 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

[Blister]

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
28 × 1 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter (kalenderförpackning)
84 filmdragerade tabletter (kalenderförpackning)

[Burkar]

28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

För burkar: Använd inom 180 dagar från första öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Febuxostat Mylan 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FLERPACK (MED BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 80 mg filmdragerade tabletter

febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 80 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flerpack: 84 (2 förpackningar med 42) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1194/022

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Febuxostat Mylan 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
INNERKARTONG FÖR FLERPACK (UTAN BLÅ BOX)**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Febuxostat Mylan 80 mg filmdragerade tabletter

febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 80 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

Delar av flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1194/022

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Febuxostat Mylan 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 80 mg filmdragerade tabletter
febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 80 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd inom 180 dagar från första öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 80 mg filmdragerade tabletter
febuxostat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

[Endast för kalenderblisterförpackningar]:

MÅN
TIS
ONS
TORS
FRE
LÖR
SÖN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BLISTER OCH BURKAR)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 120 mg filmdragerade tabletter
febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 tablett innehåller 120 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

[Blister]

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
28 × 1 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter (kalenderförpackning)
84 filmdragerade tabletter (kalenderförpackning)

[Burkar]

28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

För burkar: Använd inom 180 dagar från första öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Febuxostat Mylan 120 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FLERPACK (MED BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Febuxostat Mylan 120 mg filmdragerade tabletter

febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 120 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flerpack: 84 (2 förpackningar med 42) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1194/028

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Febuxostat Mylan 120 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
INNERKARTONG FÖR FLERPACK (UTAN BLÅ BOX)**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Febuxostat Mylan 120 mg filmdragerade tabletter

febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 120 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter

Delar av flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1194/028

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Febuxostat Mylan 120 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Febuxostat Mylan 120 mg filmdragerade tabletter
febuxostat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 tablett innehåller 120 mg febuxostat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd inom 180 dagar från första öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Febuxostat Mylan 120 mg filmdragerade tabletter
febuxostat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

[Endast för kalenderblisterförpackningar]:

MÅN
TIS
ONS
TORS
FRE
LÖR
SÖN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Febuxostat Mylan 80 mg, filmdragerade tabletter **Febuxostat Mylan 120 mg, filmdragerade tabletter** febuxostat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Febuxostat Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Febuxostat Mylan
3. Hur du tar Febuxostat Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Febuxostat Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Febuxostat Mylan är och vad det används för

Febuxostat Mylan tabletter innehåller den aktiva substansen febuxostat och används för att behandla gikt, som är förknippad med ett överskott i kroppen av en kemisk substans som kallas urinsyra (urat). Hos en del människor byggs mängden urinsyra upp i blodet och kan bli för hög för att fortfarande vara lösligt. När detta inträffar kan det bildas uratkristaller i och runt leder och njurar. Dessa kristaller kan orsaka plötslig, kraftig smärta, rodnad, värme och svullnad i en led (detta kallas för en giktattack). Om man inte behandlar kan större utfällningar som kallas tofi bildas i och runt leder. Dessa tofi kan skada leder och benvävnad.

Febuxostat Mylan verkar genom att sänka urinsyranivåerna. Genom att ta Febuxostat Mylan en gång varje dag hålls urinsyranivåerna låga, vilket förhindrar att det bildas kristaller, och med tiden minskar symtomen. Genom att urinsyranivåerna hålls tillräckligt låga under lång tid kan även tofus minskas.

Febuxostat Mylan 120 mg tabletter används också för att behandla och förebygga höga urinsyranivåer i blodet som kan förekomma när din cytostatikabehandling mot blodcancer inleds. Kemoterapin förstör cancercellerna och därför stiger urinsyranivåerna i blodet om inte produktionen av urinsyra förhindras.

Febuxostat Mylan används till vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Febuxostat Mylan

Ta inte Febuxostat Mylan

- om du är allergisk mot febuxostat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Febuxostat Mylan:

- om du har eller har haft hjärtsvikt eller hjärtproblem
- om du har eller har haft njursjukdom och/eller en allvarlig allergisk reaktion mot allopurinol (ett läkemedel som används för behandling av gikt)
- om du har eller har haft leversjukdom eller avvikande levervärden
- om du behandlas för höga urinsyranivåer till följd av Lesch-Nyghans syndrom (ett sällsynt ärftligt tillstånd då det finns för mycket urinsyra i blodet)
- om du har sköldkörtelproblem.

Om du får en allergisk reaktion mot Febuxostat Mylan ska du sluta ta detta läkemedel (se också avsnitt 4).

Möjliga symtom på en allergisk reaktion är:

- svåra former av utslag (t.ex. blåsor, knutor, kliande- och fjällande utslag), klåda
- svullnad i ben och ansikte
- andningssvårigheter
- feber med förstörade lymfkörtlar
- men också allvarliga livshotande allergiska tillstånd med hjärt- och cirkulationsstillstånd.

Din läkare kan besluta att permanent avsluta behandlingen med Febuxostat Mylan.

Det har förekommit sällsynta rapporter om livshotande hudutslag (Stevens-Johnson syndrom) i samband med användning av febuxostat. Dessa visar sig först som rödaktiga prickar eller runda fläckar, ofta med en blåsa i mitten, på bålén. Det kan också omfatta sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögoninflammation (röda och svullna ögon). Utslagen kan utvecklas till blåsor över stora områden eller hudavlossning.

Om du har drabbats av Stevens-Johnson syndrom när du använt Febuxostat Mylan får du aldrig använda febuxostat igen. Om du får hudutslag eller dessa hudsymtom ska du omedelbart kontakta läkare och berätta att du tar detta läkemedel.

Om du har en giktattack just nu (plötsligt insättande svår smärta, ömhet, rodnad, värme och svullnad i en led), vänta tills giktattacken har avklingat innan du börjar behandlingen med Febuxostat Mylan första gången.

Hos en del personer kan giktattacker blossa upp när de börjar ta vissa läkemedel som kontrollerar nivåerna av urinsyra. Alla får inte attacker, men du kan få en attack även om du tar Febuxostat Mylan, och särskilt under de första veckorna eller månaderna av behandlingen. Det är viktigt att du fortsätter att ta Febuxostat Mylan även om du får en attack, eftersom Febuxostat Mylan fortfarande verkar genom att sänka urinsyranivån. Med tiden kommer giktattackerna att inträffa mindre ofta och vara mindre smärtsamma om du fortsätter att ta Febuxostat Mylan varje dag.

Din läkare ordinerar ofta andra läkemedel, om det behövs, för att hjälpa till att förhindra eller behandla symtomen vid attacker (såsom smärta och svullnad i en led).

Behandling av patienter med mycket höga uratnivåer (t.ex. patienter som genomgår kemoterapi mot cancer) med urinsyrasänkande läkemedel kan leda till ökning av xantin i urinvägarna och eventuella stenar, även om detta inte har observerats hos patienter som behandlas med febuxostat för tumörlyssyndrom.

Din läkare kan be dig att lämna blodprover för att kontrollera att din lever fungerar normalt.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts.

Andra läkemedel och Febuxostat Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare eller apotekspersonal om du tar läkemedel som innehåller någon av följande substanser, eftersom de kan påverka eller påverkas av Febuxostat Mylan och din läkare kan vilja överväga nödvändiga åtgärder:

- Merkaptopurin (används för att behandla cancer)
- Azatioprin (används för att minska immunsvaret)
- Teofyllin (används för att behandla astma)

Graviditet och amning

Det är inte känt om febuxostat kan skada ditt ofödda barn. Febuxostat Mylan skall inte användas under graviditet. Det är inte känt om febuxostat utsöndras i bröstmjolk. Du skall inte använda Febuxostat Mylan om du ammar eller om du planerar att amma.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör vara medveten om att du kan känna yrsel, sömnhet, dimsyn och domningar eller stickningar under behandling och ska inte framföra fordon eller använda maskiner om du är påverkad.

Febuxostat Mylan innehåller laktos

Febuxostat Mylan tabletter innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Febuxostat Mylan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är en tablett dagligen. Baksidan på kalenderblisterförpackningen är märkt med veckans dagar för att hjälpa dig att kontrollera att du har tagit en dos varje dag.
- Tabletterna ska intas via munnen och kan tas med eller utan mat.

Gikt

Febuxostat Mylan finns som 80 mg tablett eller 120 mg tablett. Din läkare har ordinerat den styrka som passar dig bäst.

Fortsätt att ta Febuxostat Mylan varje dag även när du inte har någon giktattack.

Förebyggande och behandling av höga urinsyranivåer hos patienter som genomgår kemoterapi mot cancer

Febuxostat Mylan finns som 120 mg tablett.

Börja ta Febuxostat Mylan två dagar före kemoterapi och fortsätt att använda Febuxostat Mylan enligt läkarens anvisningar. Behandlingen är vanligtvis kortvarig.

Om du har tagit för stor mängd av Febuxostat Mylan

Om du oavsiktligt har tagit en överdos, fråga din läkare vad du ska göra eller kontakta närmaste akutmottagning.

Om du har glömt att ta Febuxostat Mylan

Om du missat en dos Febuxostat Mylan, ta den så snart du kommer ihåg, om det inte nästan är dags för

nästa dos. Hoppa i så fall över den glömda dosen och ta nästa dos i normal tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Febuxostat Mylan

Sluta inte att ta Febuxostat Mylan, utom på uppmaning från din läkare, även om du mår bättre. Om du slutar att ta Febuxostat Mylan kan dina urinsyranivåer börja stiga och dina symtom förvärras på grund av bildning av nya uratkristaller i och runt lederna och njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta detta läkemedel och kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning om följande sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 1000 användare) biverkningar inträffar, eftersom en allvarlig allergisk reaktion kan uppkomma:

- Svåra allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner), läkemedelsöverkänslighet (se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet")
- potentiellt livshotande hudutslag som kännetecknas av bildning av blåsor och fjällning av huden och insidan av kroppens håligheter, t ex. mun och könsorgan, smärtsamma sår i munnen och/eller områden i och omkring könsorganen, tillsammans med feber, halsont och trötthet (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys) eller genom förstörade lymfkörtlar, förstörd lever, gulstot (upp till leversvikt), förhöjda nivåer av vita blodkroppar i blodet (en reaktion på läkemedlet med eosinofili och systemiska symtom) (se avsnitt 2).
- allmänna hudutslag

Andra biverkningar som inte nämns ovan är listade nedan.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) är:

- onormala resultat från levertester
- diarré
- huvudvärk
- utslag (inkluderar olika typer av utslag, se nedan under avsnitten "mindre vanliga" och "sällsynta")
- illamående
- ökade giktsymtom
- lokal svullnad p.g.a. vätskeansamlingar i vävnaden (ödem)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) är:

- minskat aptit, förändrade blodsockernivåer (diabetes) med symtom som överdriven törst, ökade blodfettnivåer, viktökning
- förlorad sexualdrift
- sömnsvårigheter, sömnighet
- yrsel, domningar, stickningar, minskad eller förändrad känsel (hypoestesi, hemipares eller parestesier), förändrat smaksinne, försämrat luktsinne (hyposmi)
- onormal EKG-kurva, oregelbundna eller snabba hjärtslag, känna dina hjärtslag (palpitation)
- värmevallningar eller rodnad (t.ex. rodnad i ansikte eller på halsen), förhöjt blodtryck, blödning (endast hos patienter som får kemoterapi för blodsjukdomar)
- hosta, andfåddhet, obehag i bröstet eller smärta, inflammation i näsa och/eller svalg (övre luftvägsinfektion), bronkit
- muntorrhet, smärta/obehag i buken eller gaser, halsbränna/matsmältningsbesvär, förstoppning, tätare avföringar, kräkningar, magbesvär

- klåda, nässelfeber, hudinflammation, missfärgning av huden, små röda eller lila prickar på huden, små platta röda fläckar på huden, platta röda hudområden som är täckt med små sammanlöpande knölar, utslag, röda hudområden och fläckar på huden, andra typer av hudbesvär
- muskelkramp, muskelsvaghet, smärta/värk i muskler/leder, bursit eller artrit (inflammation i leder vanligtvis åtföljd av smärta, svullnad och/eller stelhet), smärtor i armar och ben, ryggont, muskelspasm
- blod i urinen, onormalt täta urineringar, onormala urinprov (förhöjd proteinnivå i urinen), nedsatt förmåga hos njurarna att fungera ordentligt
- trötthet, bröstsmärta, obehag i bröstet
- stenar i gallblåsan eller i gallgångarna (kolelithiasis)
- förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i blodet
- förändringar i blodkemin eller i mängden blodkroppar eller blodplättar (onormala blodprovresultat)
- njursten
- potensproblem

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) är:

- muskelskada, ett tillstånd som i sällsynta fall kan vara allvarligt. Det kan orsaka muskelproblem, speciellt om du samtidigt känner dig dålig eller har hög feber eftersom det kan orsakas av en onormal muskelnedbrytning. Kontakta din läkare omedelbart om du upplever muskelsmärta, ömhet eller svaghet
- kraftig svullnad i de djupare hudlagren, speciellt runt läppar, ögon, könsorgan, händer, fötter eller tunga, eventuellt med plötslig svårighet att andas
- hög feber i kombination med mässlingsliknande hudutslag, förstörade lymfkörtlar, förstörad lever, gulsot (upp till leversvikt), förhöjda nivåer vita blodkroppar i blodet (leukocytos, med eller utan eosinofili)
- hudrodnad (erytem), olika typer av utslag (t.ex. kliande utslag med vita fläckar, med blåsor, var-innehållande blåsor, fjällande hud, mässlingsliknande utslag), utbredd hudrodnad (erytem), vävnadsdöd och avlossning av överhuden med blåsor och slemhinnor vilket resulterar i fjällande hud och eventuell blodförgiftning (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- nervositet
- törst
- ringningar i öronen
- dimsyn, synförändringar
- håravfall
- sår i munnen
- inflammation i bukspottkörteln: vanliga symtom är buksmärter, illamående och kräkningar
- ökad svettning
- viktminskning, ökad aptit, okontrollerad aptitlöshet (anorexi)
- muskel- och/eller ledstelhet
- onormalt lågt antal blodkroppar (vita eller röda blodkroppar eller blodplättar)
- akut behov av att urinera
- förändringar eller minskning av urin mängden p.g.a. inflammation i njurarna (tubulointerstitiell nefrit)
- inflammation i levern (hepatit)
- guldfärgad hud (gulsot)
- leverskada
- förhöjda kreatinkinasnivåer i blodet (tecken på muskelskada)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Febuxostat Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Burk: Använd inom 180 dagar från första öppningstillfället.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är febuxostat.

Varje tablett innehåller 80 mg eller 120 mg febuxostat.

Tablettkärna: laktos (se avsnitt 2, ”Febuxostat Mylan innehåller laktos”), mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal hydratiserad kiseldioxid och kolloidal vattenfri kiseldioxid, kros повідon, talk.

Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), etylcellulosa, järnoxid gul (E172), triacetin och järnoxid svart (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Febuxostat Mylan filmdragerade tabletter är gula, kapselformade, bikonvexa tabletter. Tabletterna om 80 mg är präglade med M på ena sidan och FX3 på andra sidan. Tabletterna om 120 mg är präglade med M på ena sidan och FX4 på andra sidan.

Febuxostat Mylan 80 mg och 120 mg filmdragerade tabletter finns i blisterförpackningar om 14, 28 och 84 tabletter, kalenderblisterförpackningar om 28 och 84 tabletter och perforerade endosblisterförpackningar om 28 × 1 tabletter.

Febuxostat Mylan 80 mg och 120 mg filmdragerade tabletter är tillgängliga i blisterförpackningar om 14, 28, 42 och 84 tabletter, kalenderblisterförpackningar om 28 och 84 tabletter och perforerade endosblisterförpackningar om 28 × 1 tabletter samt i flerpäck om 84 filmdragerade tabletter fördelade på 2 förpackningar (42 filmdragerade tabletter i vardera).

Febuxostat Mylan 80 mg och 120 mg filmdragerade tabletter finns i plastburkar om 28 och 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69 800 Saint Priest

Frankrike

Tillverkare

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungern

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Ireland

Mylan Ireland

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

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.