

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 236,0 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Febuxostat Viatris verkar nægilega hratt til þess að tilefni sé til að endurmæla þvagsýru í sermi eftir 2 vikur. Markmið meðferðar er að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl ($357 \mu\text{mól/l}$).

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar

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

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

Gæta skal varúðar við meðferð þessa hóps sjúklinga og fylgjast með þeim reglulega. Nánari upplýsingar um hjarta- og æðaöryggi febúxóstats er að finna í kafla 4.8 og kafla 5.1.

Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

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

Bráð þvagsýrugigtarköst

Ekki skal hefja meðferð með febúxóstat fyrir en brátt þvagsýrugigtarköst hefur hjaðnað að fullu. Þvagsýrugigtarköst geta komið fyrir á upphafsstigum meðferðar vegna breytinga á þéttni þvagsýru í sermi sem veldur því að úrat losnar úr vefjaútfellingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Við upphaf meðferðar

með febúxóstatu er mælt með fyrirbyggjandi meðferð við köstum í að minnsta kosti 6 mánuði með bólgueyðandi gigtarlyfi eða colchicíni (sjá kafla 4.2).

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

Útfelling xantíns

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

Merkaptópúrín/azatíoprín

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

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

Líffæraþegar

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

Teófýllín

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

Lifrartruflanir

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

Skjaldkirtill

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

Laktósi

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

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíoprín

Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantínóxídas (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmabættni þessara lyfja og þannig valdið eiturverkunum á merg.

Við samhliða gjöf með febúxóstat ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatíopríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3). Nægjanleiki ráðlagðrar skammtaaðlögunar, sem byggðist á líkanagerð og hermigreiningu á gögnum úr forkínískri rannsókn á rottum, var staðfestur með niðurstöðum úr klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem fengu azatíoprín 100 mg eitt sér og minnkaðan skammt af azatíopríni (25 mg) samhliða febúxóstat (40 eða 120 mg).

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

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

Teófýllín

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

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

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

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

Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu

Lyf sem hafa öflug örvandi áhrif á UGT-ensím gætu hugsanlega leitt til aukinna umbrota og minnkaðrar verkunar febúxóstats. Því er mælt með að fylgjast með þvagsýru í sermi 1-2 vikum eftir að

hafin er meðferð með lyfi sem hefur öflug örvandi áhrif á glúkúróníðsamtengingu. Sé meðferð með slíkum örva hætt gæti það á hinn bóginn leitt til hækkaðrar þéttni febúxóstats í plasma.

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

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

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

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

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.

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

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

Sýrubindandi lyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3.001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifr starfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot, kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, bjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstat, sem sum tengdust altækum einkennum og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauða hafa átt sér stað eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningahrap*, blóðleysi [#]
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, vanstarfsemi í skjaldkirtli [#]
Augu	<u>Sjaldgæfar</u> Þokusýn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Sjónhimnuslagæðarlokun (retinal artery occlusion) [#]
Efnaskipti og næring	<u>Algengar</u> *** Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun, depurð [#] , svefntruflanir [#]
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur, sundl <u>Sjaldgæfar</u> Náladofi, helftarslekja, svefnhöfði (somnolence, lethargy)*, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Bragðleysi [#] , sviðatilfinning [#]
Eyru og vöndurhús	<u>Sjaldgæfar</u> Eyrnasuð

	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Svimi [#]
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttartruflanir [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Skyndilegur hjartadauði*
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háþrýstingur, roði, hitakóf <u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðrásarbilun [#]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u> Mæði <u>Sjaldgæfar</u> Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, sýking í neðri hluta öndunarvegjar [#] , hósti, nefrennsli [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lungnabólga [#]
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur ^{**} , ógleði <u>Sjaldgæfar</u> : Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið [#] , þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir [#] , brisbólga <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rof í meltingarfærum [#] , munnbólga [#]
Lifur og gall	<u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarstarfsemi ^{**} <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula*, lifrarskemmdir*, gallblöðrubólga [#]
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði <u>Sjaldgæfar</u> Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlos, exem [#] , roðapöt, nætursviti [#] , psoriasis [#] , kláðaútbrot [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Húðþekjudrepslos*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)*, útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Algengar</u> Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum [#] <u>Sjaldgæfar</u> Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum [#] , bakverkur [#] , stirðleiki í stoðkerfi [#] , stirðleiki í liðum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rákvöðvalýsa*, snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome) [#] , fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica) [#]
Nýru og þvægfæri	<u>Sjaldgæfar</u> Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvægi, tíð þvæglát, prótein í þvægi, bráð þvæglátþörf, þvægfærasýking [#]

	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Píplumillivefsbólga nýra
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Sjaldgæfar</u> Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Algengar</u> Bjúgur, þreyta <u>Sjaldgæfar</u> Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur [#] , lasleiki [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þorsti, hitatilfinning [#]
Rannsóknaniðurstöður	<u>Sjaldgæfar</u> Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þriglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfataasa í blóði, hækkun kreatínkínasa í blóði*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	<u>Sjaldgæfar</u> Mar [#]

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

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

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

Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunar

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Klínísk verkun og öryggi

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

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

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

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

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

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

Tafla 2

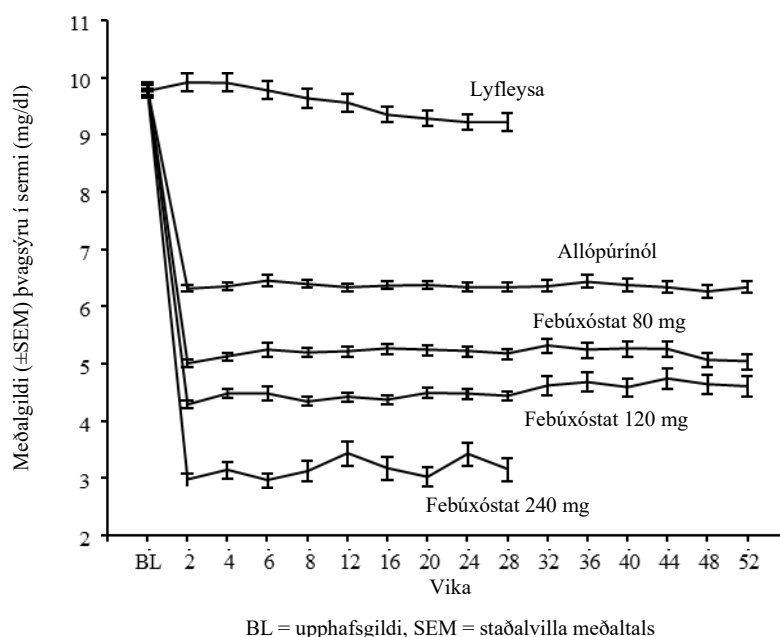
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 µmol/l) – síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	Febúxóstat 80 mg 1x á dag	Febúxóstat 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 /100 mg 1x á dag ¹
APEX (28 vikur)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annað hvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu.
* p <0,001 á móti allópúrínóli, # p <0,001 á móti 80 mg

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

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



Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni).
240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS rannsókn: CONFIRMS rannsóknin var slembuð 3. stigs, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvö þúsund tvö hundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: febúxóstat 40 mg einu sinni á dag (n=757), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=756) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag (n=756). A.m.k. 65%

sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.

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

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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

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

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti

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

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

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

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

Opnar langtímaframhaldsrannsóknir

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

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

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

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

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

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

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

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu

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

Aðalendapunktur CARES rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrsta alvarlega tilviki sem tengdist hjarta- og æðakerfi (MACE), og var samsett úr hjartadrepi sem ekki var banvænt, heilaslagi sem ekki

var banvænt, dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng sem krafðist bráðrar kransæðahjáveituaðgerðar.

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

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

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

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

Í greiningu á einstökum þáttum MACE var tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma hærri með febúxóstat en allópúrínóli (4,3% samanborið við 3,2% sjúklinga; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tíðni annarra MACE-tilvika var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-hópnum, þ.e. hjartadrep sem ekki var banvænt (3,6% samanborið við 3,8% sjúklinga; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), heilaslag sem ekki var banvænt (2,3% samanborið við 2,3% sjúklinga; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) og bráð

kransæðahjáveituaðgerð vegna hvikullar hjartaöngvar (1,6% samanborið við 1,8% sjúklinga; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem er var einnig hærri með febúxóstat en allópúrínóli (7,8% samanborið við 6,4% sjúklinga; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), sem var aðallega vegna hærri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í þeim hópi (sjá kafla 4.4).

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

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

Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3.063 til að fá febúxóstat og 3.065 til að fá allópúrínól.

Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstat samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagð hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagð hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74; 1,42); $p = 0,202$.

Meðferð með febúxóstat var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem

er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).

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

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Frásog

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

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldur

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

Kyn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

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

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

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

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

við u.þ.b. 4,3 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum og þunguðum kaninum við u.þ.b. 13 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum, leiddu ekki í ljós nein vansköpunarvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

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

Töfluhúð

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júní 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 120 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstatí.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 354,0 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

Febuxostat Viatris er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Þvagsýrugigt

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

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

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

Æxlislýsuheilkenni

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

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifrastarfsemi

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

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar

Meðferð við langvinnum þvagsýrudreyra

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

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

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

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

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

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

Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

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

Bráð þvagsýrugigtarköst

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

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

Útfelling xantíns

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

Merkaptópúrín/azatíoprín

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

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

Líffæraþegar

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

Teófýllín

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

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstat.

Lifrartruflanir

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

Skjaldkirtill

Hækkuð þéttni skjaldvakakveikju ($TSH > 5,5 \mu\text{e./ml}$) sáust hjá sjúklingum á langtíma meðferð með febúxóstat (5,5%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum. Gæta þarf varúðar þegar febúxóstat er gefið sjúklingum með breytta skjaldkirtilsstarfsemi (sjá kafla 5.1).

Laktósi

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

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíoprín

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

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

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

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

Í lykilrannsókninni á æxlislysuheilkenni var 120 mg dagskammtur af febúxóstat gefinn sjúklingum með margar lyfjameðferðaráætlanir, þ.á.m. einstofna mótefni. Milliverkanir milli lyfja og milliverkanir milli lyfja og sjúkdóma voru þó ekki kannaðar í þessari rannsókn. Því er ekki hægt að útiloka milliverkanir við samhliða notkun frumudrepandi lyfja.

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

Teófýllín

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

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

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

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

Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu

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

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

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

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

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

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.

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

Sýrubindandi lyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3.001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og í þvagsýrugigtarsjúklingum eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, gjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstatu, sem sum tengdust altækum einkennum og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauða hafa átt sér stað eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningahrap*, blóðleysi [#]
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðafnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, vanstarfsemi í skjaldkirtli [#]
Augu	<u>Sjaldgæfar</u> Þokusýn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Sjónhimnuslagæðarlokun (retinal artery occlusion) [#]
Efnaskipti og næring	<u>Algengar</u> ^{***} Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun, depurð [#] , svefntruflanir [#]
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur, sundl <u>Sjaldgæfar</u> Náladofi, helftarslekja, svefnhöfgi, svefnhöfgi (somnolence, lethargy) [#] , breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn <u>Mjög sjaldgæfar</u> Bragðleysi [#] , sviðatilfinning [#]
Eyru og völundarhús	<u>Sjaldgæfar</u> Eyrnasuð <u>Mjög sjaldgæfar</u> Svimi [#]
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, vinstra greinrof (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni), skútahraðtaktur (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni, hjartsláttartruflanir [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Skyndilegur hjartadauði*
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háþrýstingur, roði, hitakóf, blæðing (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni) <u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðrásarbilun [#]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u> Mæði <u>Sjaldgæfar</u> Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarveg, sýking í neðri hluta öndunarveg [#] , hósti, nefrennsli [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lungnabólga [#]
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur ^{**} , ógleði <u>Sjaldgæfar</u> : Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið [#] , þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir,

	vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir [#] , brisbólga <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rof í meltingarfærum [#] , munnbólga [#]
Lifur og gall	<u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarstarfsemi ^{***} <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula [*] , lifrarskemmdir [*] , gallblöðrubólga [#]
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði <u>Sjaldgæfar</u> Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlos, exem [#] , roðapöt, nætursviti [#] , psoriasis [#] , kláðaútbrot [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Húðþekjudrepslos [*] , Stevens-Johnson heilkenni [*] , ofsabjúgur [*] , lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum [*] , útbreidd útbrot (alvarleg) [*] , útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Algengar</u> Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím [#] <u>Sjaldgæfar</u> Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum [#] , bakverkur [#] , stirðleiki í stoðkerfi [#] , stirðleiki í liðum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Rákvöðvalýsa [*] , snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome) [#] , fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica) [#]
Nýru og þvágfæri	<u>Sjaldgæfar</u> Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvaglát, prótein í þvagi, bráð þvaglátsþörf, þvagfærasýking [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Píplumillivefsbólga nýra
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Sjaldgæfar</u> Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Algengar</u> Bjúgur, þreyta <u>Sjaldgæfar</u> Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur [#] , lasleiki [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þorsti, hitatilfinning [#]
Rannsóknaniðurstöður	<u>Sjaldgæfar</u> Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þriglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR [#] <u>Mjög sjaldgæfar</u> Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínínasa í blóði [*]
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	<u>Sjaldgæfar</u> Mar [#]

- * Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir að lyfið kom á markað
- ** Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum 3. stigs rannsóknum eru algengari hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með colchicíni
- *** Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum 3. stigs samanburðarrannsóknum í kafla 5.1
- # Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunar

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

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

Æxlislýsuheilkenni

Yfirlit yfir aukaverkanir

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

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

Hjarta:

Sjaldgæfar: vinstra greinrof, skútahraðtaktur

Æðar:

Sjaldgæf: blæðing

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Klínísk verkun og öryggi

Þvagsýrugigt

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

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

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

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

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

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

Tafla 2

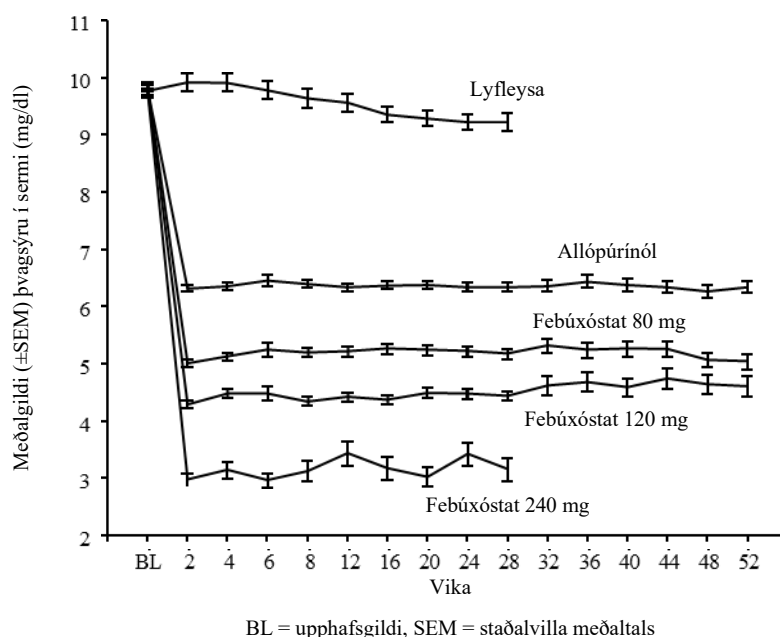
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 µmol/l) – síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	Febúxóstat 80 mg 1x á dag	Febúxóstat 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 /100 mg 1x á dag ¹
APEX (28 vikur)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annað hvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu.
* p <0,001 á móti allópúrínóli, # p <0,001 á móti 80 mg

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

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



Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni).
240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS rannsókn: CONFIRMS rannsóknin var slembuð 3. stigs, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvö þúsund tvö hundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: febúxóstat 40 mg einu sinni á dag (n=757), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=756) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag (n=756). A.m.k. 65%

sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.

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

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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

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

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti

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

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

Hlutfall einstaklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti (APEX- og FACT-rannsóknir) var tölulega lægra hjá hópnum þar sem náðist að lækka meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsókn var hafin <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eða <4,0 mg/dl samanborið við hópinn þar sem meðalgildi úrats í sermi

eftir að rannsóknin var hafin var $\geq 6,0$ mg/dl síðustu 32 vikur meðferðartímabilsins (tímabil frá 20. viku-24. viku til 49. viku-52. viku).

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

Opnar langtímaframhaldsrannsóknir

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

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

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

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

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

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

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

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3.063 til að fá febúxóstat og 3.065 til að fá allópúrínól.

Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstat samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagð hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagð hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74; 1,42); $p = 0,202$.

Meðferð með febúxóstat var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi

meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).

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

Æxlislýsuheilkenni

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

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

Þátttakendur voru alls 346 sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem voru í lyfjameðferð og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni. Meðalgildi AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) var umtalsvert lægra með febúxóstat ($514,0 \pm 225,71$ á móti $708,0 \pm 234,42$; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): $-196,794$ [95% öryggisbil: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ennfremur var meðalgildi þvagsýru í sermi umtalsvert lægra með febúxóstat frá fyrstu 24 stundum meðferðar og á hverjum tímapunkti upp frá því. Enginn umtalsverður munur kom fram á meðalgildi kreatíníns í sermi (%) milli febúxóstats og allópúrínóls ($-0,83 \pm 26,98$ á móti $-4,92 \pm 16,70$ í sömu röð; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): $4,0970$ [95% öryggisbil: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Hvað aðra endapunkta varðar greindist enginn umtalsverður munur varðandi nýgengi æxlislýsuheilkennis á rannsóknastofu (8,1% og 9,2% í armi með febúxóstat og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: $0,875$ [95% öryggisbil: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) eða klíníks æxlislýsuheilkennis (1,7% og 1,2% í armi með febúxóstat og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: $0,994$ [95% öryggisbil: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). Nýgengi einkenna og aukaverkana lyfja af völdum meðferðar almennt var 67,6% á móti 64,7% og 6,4% á móti 6,4% með febúxóstat og allópúrínóli, í sömu röð. Í FLORENCE-rannsókninni kom betri stjórn á þvagsýrugildi í sermi fram með febúxóstat en allópúrínóli í sjúklingum sem til stóð að fengju síðarnefnda lyfið. Sem stendur liggja engin gögn fyrir til samanburðar á febúxóstat og rasburicase. Verkun og öryggi febúxóstats hefur ekki verið staðfest í sjúklingum með alvarleg bráðatilfelli æxlislýsuheilkennis, t.d. þar sem mistókst að lækka þvagsýru með öðrum aðferðum.

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Frásög

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldur

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

Kyn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

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

Töfluhúð

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júní 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungverjaland

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 80 mg filmhúðaðar töflur
febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur (töflur)

[Þynnur]

14 filmhúðaðar töflur (töflur)

28 filmhúðaðar töflur (töflur)

42 filmhúðaðar töflur (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (töflur)

28 x 1 filmhúðaðar töflur (töflur)

28 filmhúðaðar töflur (dagatal) (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (dagatal) (töflur)

[Glös]

28 filmhúðaðar töflur (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

[Fyrir glös eingöngu]

Ekki gleypa þurrkhylið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

[Fyrir glös eingöngu]

Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga

Dagsetning opnunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Febuxostat Viatris 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}

SN {númer}

NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Febuxostat Viatris 80 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 84 (2 þakkingar með 42) filmhúðaðar töflur (töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/022

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Viatris 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 80 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmhúðaðar töflur (töflur)

Hlutar fjölpakkningar, sem ekki má selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/022

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Viatris 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 80 mg
filmhúðaðar töflur
febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur (töflur)

28 filmhúðaðar töflur (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

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

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 80 mg filmhúðaðar töflur
febúxóstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

[Aðeins fyrir dagatalsþynnur]:

MÁN.

ÞRI.

MIÐ.

FIM.

FÖS.

LAU.

SUN.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 120 mg filmhúðaðar töflur
febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur (töflur)

[Þynnur]

14 filmhúðaðar töflur (töflur)

28 filmhúðaðar töflur (töflur)

42 filmhúðaðar töflur (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (töflur)

28 x 1 filmhúðaðar töflur (töflur)

28 filmhúðaðar töflur (dagatal) (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (dagatal) (töflur)

[Glös]

28 filmhúðaðar töflur (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

[Fyrir glös eingöngu]

Ekki gleypa þurrkhylið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fyrnist

[Fyrir glöð eingöngu]

Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga.

Dagsetning opunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/009

EU/1/17/1194/010

EU/1/17/1194/011

EU/1/17/1194/012

EU/1/17/1194/013

EU/1/17/1194/014

EU/1/17/1194/015

EU/1/17/1194/016

EU/1/17/1194/023

EU/1/17/1194/024

EU/1/17/1194/025

EU/1/17/1194/026

EU/1/17/1194/027

EU/1/17/1194/031

EU/1/17/1194/032

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Febuxostat Viatris 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}

SN {númer}

NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 120 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 84 (2 þakkingar með 42) filmhúðaðar töflur (töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/028

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Viatris 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 120 mg filmhúðaðar töflur

febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmhúðaðar töflur (töflur)

Hlutar fjölpakkningar, sem ekki má selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1194/028

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Febuxostat Viatris 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 120 mg filmhúðaðar töflur
febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur (töflur)

28 filmhúðaðar töflur (töflur)

84 filmhúðaðar töflur (töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir opnun skal nota lyfið innan 180 daga,

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

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

1. HEITI LYFS

Febuxostat Viatris 120 mg filmhúðaðar töflur
febúxóstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

[Aðeins fyrir dagatalsþynnur]:

MÁN.

ÞRI.

MIÐ.

FIM.

FÖS.

LAU.

SUN.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Febuxostat Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur Febuxostat Viatris 120 mg filmuhúðaðar töflur febúxóstat

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

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

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

Febuxostat Viatris er ætlað fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Febuxostat Viatris

Ekki má nota Febuxostat Viatris

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Febuxostat Viatris er notað:

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

Ef þú færð ofnæmisviðbrögð við Febuxostat Viatris skalt þú hætta að taka þetta lyf (sjá einnig kafla 4).

Hugsanleg einkenni ofnæmisviðbragða geta verið:

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

Læknirinn gæti ákveðið að hætta endanlega meðferð með Febuxostat Viatris.

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

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

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

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

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

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

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Febuxostat Viatris

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

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

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

Febuxostat Viatris inniheldur laktósa

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

Febuxostat Viatris inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Febuxostat Viatris

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

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

Þvagsýrugigt

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

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

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

Febuxostat Viatris fæst sem 120 mg tafla.

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Febuxostat Viatris

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

Ef hætt er að nota Febuxostat Viatris

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- bráðafnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi (sjá einnig kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- hugsanlega lífshættuleg húðútbrot sem eikennast af myndun blaðra og flögnun húðar og innri yfirborða líkamans, t.d. í munni og kynfærum, aumum sárnum í munni og/eða á kynfærum, ásamt hita, sárindum í hálsi og þreytu (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos), eða eitlastækkun, lifrastækkun, lifrabólgu (allt að lifrabílu), fjölgun hvítra blóðkorna (lyfjaofnæmi með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum) (sjá kafla 2).
- útbreidd húðútbrot

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

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

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

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

- minnkuð matarlyst, breytt blóðsykurgildi (sykursýki) en einkenni þeirra geta verið óhóflegur þorsti, aukin blóðfitugildi, þyngdaraukning

- tap á kynhvöt
- svefnörðugleikar, syfja
- dofi, náladofi, minnkað eða breytt snertiskyn, helftarslekja, breytt bragðskyn, skert lyktarskyn
- óeðlilegt hjartalínurit, óreglulegur eða hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- hitakóf eða roði (t.d. roði á andliti eða hálsi), hækkaður blóðþrýstingur, blæðing (hefur aðeins komið fram í sjúklingum sem eru í lyfjameðferð við blóðsjúkdómum)
- hósti, óþægindi eða verkur fyrir brjósti, bólga í nösnum og/eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarvegjar), berkjubólga, sýking í neðri hluta öndunarvegjar
- munnþurrkur, kviðverkir/óþægindi eða vindgangur, verkur ofarlega í kvið, brjóstsviði/meltingartregða, hægðatregða, tíðari hægðir, uppköst, óþægindi í maga
- kláðaútbrot, ofsakláði, húðbólga, litarbreyting í húð, litlir rauðir eða fjólubláir blettir á húðinni, litlir flatir rauðir blettir á húðinni, flöt rauð svæði á húðinni sem eru þakin litlum samvöxnum bóllum, útbrot, roði og deplar á húðsvæðum, aukin svitamyndun, nætursviti, hárlos, húðroði, psoriasis, exem, aðrir húðkvillar
- vöðvakrampi, máttleysi í vöðvum, belgbólga eða liðbólga (bólga í liðamótum, sem venjulega hefur í för með sér verki, þrota og/eða stirðleika), bakverkur, vöðvakrampar, stífleiki í vöðvum og/eða liðum
- blóð í þvagi, óeðlilega tíð þvaglát, óeðlilegar niðurstöður úr þvagrannsóknum (aukið prótein í þvagini), minnkuð hæfni nýrna til þess að starfa eins og best verður á kosið, þvagfærasýking
- brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti
- steinar í gallblöðru eða gallrás (gallsteinaveiki)
- hækkun skjaldkirtilörvandi hormóns í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs eða fjölda blóðfrumna eða blóðflagna (óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknum).
- nýrnasteinar
- stinningarvandamál
- minnkuð virkni skjaldkirtils, þokusýn, breyting á sjón
- eyrnasuð
- nefrennsli
- munnangur
- brisbólga: algeng einkenni eru kviðverkir, ógleði og uppköst
- bráð þvaglátaþörf
- verkir
- lasleiki
- hækkun INR-gildis (mæling á blóðstorknun)
- mar
- bólgnað varir

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

- vöðvaskemmdir, ástand sem getur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið alvarlegt. Það getur valdið vöðvavandamálum og einkum, ef þú á sama tíma finnur fyrir vanlíðan eða færð háan hita, getur það verið af völdum óeðlilegs niðurbrots vöðva. Hafðu samband við lækinn án tafar ef þú finnur fyrir verk, eymslum eða máttleysi í vöðva
- mikill þroti í dýpri húðlögum, sérstaklega í kringum augu, á kynfærum, höndum, fótum eða tungu, ásamt skyndilegum öndunarerfiðleikum
- hár hiti ásamt útbrotum er líkjast mislingum, eitlastækkun, lifrastækkun, lifrabólga (allt að lifrabilun), fjölgun hvítra bóðkorna (hvítkornafjölgun með eða án fjölgunar rauðkyrninga)
- ýmis konar útbrot (t.d. með hvítum deplum, með blöðrum, með blöðrum sem innihalda gröft, með flögnun, útbrot sem líkjast mislingum), útbreidd roðapöt, drep og blöðrulíkt los í húðþekju og slímhúð, sem valda flögnun og hugsanlega blóðeitrun (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos)
- taugaóstyrkur
- þorstatilfinning
- þyngdarminnkun, aukin matarlyst, óviðráðanlegt lystarleysi
- óeðlilega fáar blóðfrumur (hvítar eða rauðar blóðfrumur eða blóðflögur)

- breytingar eða minnkun á þvagmagni vegna bólgu í nýrum (píplumillivefsbólga nýra)
- lifrabólga
- gulnun húðar (gula)
- sýking í þvagblöðru
- lifrarskemmdir
- hækkuð gildi kreatínínasa í blóði (sem er vísbending um vöðvaskemmdir)
- skyndilegur hjartadauði
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- þunglyndi
- svefntruflanir
- bragðskynsmissir
- sviðatilfinning
- svimi
- blóðrásarbilun
- lungnasýking (lungnabólga)
- munnangur; munnbólga
- rof í meltingarfærum
- snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome)
- fjölvöðvagigt
- hitatilfinning
- skyndilegur sjónmissir vegna slagæðarstíflu í auga

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Febuxostat Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eftir opnun glasa skal nota lyfið innan 180 daga

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Febuxostat Viatris inniheldur

Virka innihaldsefnið er febúxóstat.

Hver tafla inniheldur 80 mg eða 120 mg af febúxóstat.

Önnur innihaldsefni eru:

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

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

Lýsing á útliti Febuxostat Viatris og pakkningastærðir

Febuxostat Viatris filmhúðaðar töflur eru gular, hylkisлага, tvíkúptar töflur. 80 mg töflurnar eru merktar með „M“ á annarri hliðinni og „FX3“ á hinni hliðinni. 120 mg töflur eru merktar með „M“ á annarri hliðinni og „FX4“ á hinni.

Febuxostat Viatris 80 mg og 120 mg filmhúðaðar töflur fást í þynnupakkningum með 14, 28, 42 og 84 töflum, dagatalsþynnum með 28 og 84 töflum, rifgötuðum stakskammtaþynnum með 28 × 1 töflum og fjölpakkningum með 84 filmhúðuðum töflum í 2 pakkningum sem hver inniheldur 42 filmhúðaðar töflur..

Febuxostat Viatris 80 mg og 120 mg filmhúðaðar töflur fást í plastglösum með 28 og 84 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungverjaland

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

ViatriS Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: ++353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

ViatriS Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

ViatriS Healthcare d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

ViatriS AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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