

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg febuxostat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 236,0 mg laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

En gul, kapselformet, bikonveks tablett på ca. 16 x 7 mm med M preget på den ene siden av tablett og FX3 på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av kronisk hyperurikemi der uratavsetninger allerede har oppstått (inkludert tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyregikt). Febuxostat Viatris er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte orale dosen av Febuxostat Viatris er 80 mg én gang daglig uavhengig av matinntak. Hvis serumurinsyre er > 6 mg/dl (357 µmol/l) etter 2–4 uker, kan Febuxostat Viatris 120 mg én gang daglig vurderes.

Febuxostat Viatris virker så raskt at det er mulig å teste urinsyrenivået i serum på nytt etter 2 uker. Det terapeutiske målet er å redusere og opprettholde et urinsyrenivå i serum på under 6 mg/dl (375 µmol/l).

Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales i minst 6 måneder (se pkt. 4.4).

Eldre

Dosejustering hos eldre personer er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten og sikkerheten er ikke fullstendig undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt, se pkt. 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten og sikkerheten av febuxostat er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-klasse C).

Anbefalt dose hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon er 80 mg. Det er begrenset informasjon vedrørende pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av febuxostat hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Febuxostat Viatris skal inntas via munnen og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hjerte- og karsykdommer

Hos pasienter med allerede eksisterende alvorlig hjertekarsykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag eller ustabil angina pectoris), ble det under utviklingen av legemidlet og i en studie som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (CARES), observert et høyere antall fatale, kardiovaskulære hendelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Imidlertid, i en etterfølgende studie som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (FAST), var febuxostat ikke underlegen allopurinol i forekomsten av fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hendelser.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av denne pasientgruppen og pasientene bør monitoreres regelmessig. For ytterligere detaljer om kardiovaskulær sikkerhet ved febuxostat, se pkt. 4.8 og 5.1.

Legemiddelallergi/overfølsomhet

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne, alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert livstruende tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutt anafylaktisk reaksjon/sjokk. I de fleste tilfellene forekom disse reaksjonene i løpet av den første behandlingsmåned med febuxostat. Noen av disse pasientene, men ikke alle, rapporterte nedsatt nyrefunksjon og/eller tidligere overfølsomhet overfor allopurinol. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), var i noen tilfeller forbundet med feber, hematologisk, nyre- eller leverpåvirkning.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for symptomer på allergiske/overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8). Febuxostatbehandling bør seponeres omgående dersom det oppstår alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, da tidlig seponering er forbundet med bedre prognose. Hvis en pasient har fått allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og akutt anafylaktisk reaksjon/sjokk, skal denne pasienten aldri få febuxostat igjen.

Akutte anfall av urinsyregikt (oppblussing)

Febuksostatbehandlingen bør ikke begynne før et akutt anfall av urinsyregikt har gått helt tilbake. Urinsyregikten kan blusse opp ved oppstart av behandlingen på grunn av endringer i urinsyrenivåene i serum som fører til mobilisering av urat fra avsetninger i vevet (se pkt. 4.8 og 5.1). Ved oppstart av febuksostatbehandling anbefales NSAID eller kolkisin som profylakse mot oppblussing i minst 6 måneder (se pkt. 4.2).

Hvis urinsyregikt blusser opp under febuksostatbehandling, bør behandlingen ikke stanses. Oppblussingen bør behandles samtidig, tilpasset den enkelte pasient. Fortsett behandling med febuksostat reduserer hyppigheten og intensiteten ved oppblussing av urinsyregikt.

Xantinavsetning

Hos pasienter med svært forhøyet uratdannelse (f.eks. malign sykdom og behandling av denne, Lesch-Nyhan-syndrom), kan den absolutte konsentrasjonen av xantin i urinen i sjeldne tilfeller øke så mye at det forekommer avsetninger i urinveiene. Det er ingen erfaring fra bruk av febuksostat hos disse populasjonene, og bruk anbefales derfor ikke.

Merkaptopurin/azatioprin

Febuksostat anbefales ikke til pasienter som samtidig behandles med merkaptopurin/azatioprin ettersom febuksostats hemming av xantinoksidase (XO) kan gi økt plasmakonsentrasjon av merkaptopurin/azatioprin, noe som kan føre til alvorlig toksisitet. I de tilfeller kombinasjonen ikke kan unngås, anbefales at dosen merkaptopurin/azatioprin reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen for å unngå eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

Pasienten bør overvåkes nøye og dosen merkaptopurin/azatioprin bør så justeres på grunnlag av behandlingsrespons og debut av etterfølgende toksiske virkninger.

Mottakere av organtransplantat

Bruk av febuksostat er ikke anbefalt til mottakere av organtransplantat på grunn av manglende erfaring hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Teofyllin

Samtidig bruk av febuksostat 80 mg og teofyllin 400 mg enkeltdose hos friske forsøkspersoner viste fravær av farmakokinetiske interaksjoner (se pkt. 4.5). Febuksostat 80 mg kan brukes hos pasienter som behandles samtidig med teofyllin uten risiko for økende teofyllinnivå i plasma. Det finnes ingen tilgjengelige data for febuksostat 120 mg.

Leversykdom

I kombinerte fase 3-studier ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter som ble behandlet med febuksostat (5,0%). Leverfunksjonsprøver anbefales før behandlingen med febuksostat starter og deretter regelmessig basert på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

Sykdom i tyreoida

I de langvarige, åpne oppfølgingsstudiene ble det observert økte TSH-verdier (>5,5 mikroe/ml) hos pasienter som fikk langvarig behandling med febuksostat (5,5%). Det må utvises forsiktighet når febuksostat brukes til pasienter med endret tyreoidafunksjon (se pkt. 5.1).

Hjelpestoffer

Febuxostat Viatris tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Febuxostat Viatris tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merkaptopurin/azatioprin

På grunnlag av virkningsmekanismen til febuxostat med xantinoksidase (XO)-hemming, anbefales ikke samtidig bruk. Febuksostats hemming av XO kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene som medfører ryggmargstoksisitet.

Ved samtidig administrasjon av febuxostat og merkaptopurin/azatioprin, bør dosen merkaptopurin/azatioprin reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen (se pkt. 4.4 og 5.3). Tilstrekkeligheten til den foreslåtte dosejusteringen, som var basert på modellering og simulasjonsanalyse av data fra en preklinisk studie i rotter, er blitt bekreftet av resultatene fra en klinisk studie som undersøkte interaksjon mellom legemidlene blant friske frivillige som fikk kun 100 mg azatioprin eller en redusert dose azatioprin (25 mg) sammen med febuxostat (40 eller 120 mg).

Interaksjonsstudier av febuxostat med annen cytotoksisk kjemoterapi er ikke utført. Det finnes ingen sikkerhetsdata for febuxostat under annen cytotoksisk behandling.

Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

Febuxostat er vist å være en svak hemmer av CYP2C8 in vitro. I en studie med friske forsøkspersoner påvirket ikke samtidig bruk av febuxostat 120 mg daglig og en 4 mg oral enkeltdose av rosiglitazon farmakokinetikken til rosiglitazon og metabolitten N-desmetylrosiglitazon. Dette indikerer at febuxostat ikke er en CYP2C8-enzymhemmer in vivo. Samtidig bruk av febuxostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater forventes derfor ikke å kreve dosejustering av disse forbindelsene.

Teofyllin

Det er utført en interaksjonsstudie for febuxostat hos friske forsøkspersoner for å vurdere om hemming av XO kan forårsake en økning i sirkulerende teofyllinnivå, som rapportert for andre XO-hemmere. Resultatene fra studien viste at samtidig bruk av febuxostat 80 mg daglig og teofyllin 400 mg enkeltdose ikke påvirker teofyllins farmakokinetikk eller sikkerhet. Spesiell forsiktighet anbefales derfor ikke når febuxostat 80 mg og teofyllin gis samtidig. Det finnes ingen tilgjengelige data for febuxostat 120 mg.

Naproksen og andre glukuronideringshemmere

Febuksostatmetabolismen er avhengig av uridylglukuronosyltransferase (UGT)-enzym. Legemidler som hemmer glukuronidering, som NSAID og probenecid, kan i teorien påvirke eliminering av febuxostat. Hos friske forsøkspersoner ble samtidig bruk av febuxostat og naproksen 250 mg to ganger daglig forbundet med en økning i febuxostateksponeringen (C_{max} 28%, AUC 41% og $t_{1/2}$ 26%). I kliniske studier ble ikke bruk av naproksen eller andre NSAID/COX-2-hemmere relatert til noen klinisk signifikant økning i bivirkninger.

Febuxostat kan administreres samtidig med naproksen uten at dosejustering av febuxostat eller naproksen er nødvendig.

Indusere av glukuronidering

Det er mulighet for at potente indukere av UGT-enzymmer kan føre til økt metabolisme og redusert effekt av febeksostat. Overvåking av urinsyrenivået i serum anbefales derfor 1–2 uker etter behandlingsstart med en potent induker av glukuronidering. Omvendt, kan avbrutt behandling med en induker av glukuronidering føre til økte plasmanivåer av febeksostat.

Kolkisin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febeksostat kan administreres samtidig med kolkisin eller indometacin uten at det er nødvendig å justere dosen av febeksostat eller legemidlet som administreres samtidig.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av febeksostat ved samtidig administrasjon av hydroklortiazid.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av warfarin ved samtidig administrasjon av febeksostat. Bruk av febeksostat (80 mg eller 120 mg én gang daglig) sammen med warfarin påvirket ikke warfarins farmakokinetikk hos friske forsøkspersoner. INR og faktor VII-aktivitet ble heller ikke påvirket ved samtidig bruk av febeksostat.

Desipramin/CYP2D6-substrater

Det er vist at febeksostat er en svak hemmer av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner førte 120 mg febeksostat daglig til en gjennomsnittlig økning på 22% i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, noe som indikerer en potensiell svakt hemmende effekt av febeksostat på CYP2D6-enzymet *in vivo*.

Samtidig administrasjon av febeksostat og andre CYP2D6-substrater forventes derfor ikke å kreve noen dosejustering av disse forbindelsene.

Antacida

Det er vist at samtidig inntak av antacida som inneholder magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid forsinker absorpsjonen av febeksostat (ca. 1 time) og forårsaker en reduksjon i C_{max} på 32%, men det ble ikke observert noen signifikant endring i AUC. Febeksostat kan derfor brukes uten hensyn til bruk av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk hos et svært begrenset antall gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av febeksostat på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Febeksostat bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om febeksostat utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist at dette virkestoffet går over i brystmelk og at utviklingen til diende avkom hemmes. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Febeksostat bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Hos dyr viste reproduksjonsstudier med inntil 48 mg/kg/døgn ingen doseavhengige bivirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3). Effekten av febeksostat på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Søvnighet, svimmelhet, parestesi og tåkesyn har blitt rapportert ved bruk av febuksostat. Pasientene bør utvise forsiktighet ved bilkjøring, bruk av maskiner eller deltakelse i farlige aktiviteter til de er rimelig sikre på at febuksostat ikke påvirker ytelsen negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier (4072 personer behandlet med minst én dose på 10 mg til 300 mg), sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelsen (FAST-studien: 3001 pasienter behandlet med minst en dose fra 80 mg til 120 mg) og etter markedsføring var oppblussing av urinsyregikt, leverfunksjonsforstyrrelser, diaré, kvalme, hodepine, svimmelhet, dyspné, utslett, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremitetene, ødem og fatigue. Disse bivirkningene var hovedsakelig av lett eller moderat alvorlighetsgrad. Sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febuksostat, noen forbundet med systemiske symptomer, og sjeldne hendelser med plutselig hjertedød har forekommet etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) bivirkninger som oppsto hos pasienter behandlet med febuksostat, er oppført nedenfor.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i kombinerte, langvarige, fase 3-oppfølgingsstudier, sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelse og etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Sjeldne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anemi [#]
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Sjeldne</u> Anafylaktisk reaksjon*, legemiddeloverfølsomhet*
Endokrine sykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon, hypotyreose [#]
Øyesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Tåkesyn <u>Sjeldne</u> Retinal arteriell okklusjon [#]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Vanlige***</u> Oppblussing av urinsyregikt <u>Mindre vanlige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, redusert appetitt, vektøkning <u>Sjeldne</u> Vekttap, økt appetitt, anoreksi
Psykiatriske lidelser	<u>Mindre vanlige</u> Redusert libido, søvnløshet <u>Sjeldne</u> Nervøsitet, nedsatt stemningsleie [#] , søvnforstyrrelser [#]
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Hodepine, svimmelhet <u>Mindre vanlige</u> Parestesi, hemiparese, søvnighet, letargi [#] , smaksforstyrrelser, hypestesi, hyposmi <u>Sjeldne</u> Ageusi [#] , brennende følelse [#]

Sykdommer i øre og labyrint	<u>Mindre vanlige</u> Tinnitus <u>Sjeldne</u> Vertigo [#]
Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Atrieflimmer, palpitasjoner, EKG-forandringer, arytm ⁱ <u>Sjeldne</u> Plutselig hjertedød*
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Hypertensjon, rødming, hetetokter <u>Sjeldne</u> Sirkulatorisk kollaps [#]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Vanlige</u> Dyspné <u>Mindre vanlige</u> Bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, nedre luftveisinfeksjon [#] , hoste, rhinoré [#] <u>Sjeldne</u> Pneumoni [#]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Vanlige</u> Diaré ^{**} , kvalme <u>Mindre vanlige</u> Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter [#] , abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, munntørrehet, dyspepsi, forstoppelse, hyppig avføring, flatulens, gastrointestinalt ubehag, munnsår, hevelse i lepper [#] , pankreatitt <u>Sjeldne</u> Gastrointestinal perforasjon [#] , stomatitt [#]
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Leverfunksjonsforstyrrelser ^{**} <u>Mindre vanlige</u> Gallestein <u>Sjeldne</u> Hepatitt, gulsott*, leverskade*, kolecystitt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett (inkludert forskjellige typer utslett rapportert med lavere frekvens, se nedenfor), pruritus <u>Mindre vanlige</u> Dermatitt, urtikaria, hudmisfarging, hudlesjoner, petekkie, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, hyperhidrose, alopeci, eksem [#] , erytem, nattesvette [#] , psoriasis [#] , kløende utslett [#] <u>Sjeldne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, generalisert utslett (alvorlig)*, eksfoliativt utslett, follikulært utslett, vesikulært utslett, pustulært utslett, erytematøst utslett, morbilliformt utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Vanlige</u> Artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene [#] <u>Mindre vanlige</u> Artritt, smerter i muskler og skjelett, muskelsvakhet, muskelspasmer, stramme muskler, bursitt, hevelser i ledd [#] , ryggsmarter [#] , stivhet i muskler og skjelett [#] , leddstivhet <u>Sjeldne</u> Rabdomyolyse*, skade i rotatorkappen [#] , polymyalgia revmatika [#]

Sykdommer i nyrer og urinveier	<u>Mindre vanlige</u> Nyresvikt, nyrestein, hematuri, pollakisuri, proteinuri, påtrengende vannlatingsbehov, urinveisinfeksjon [#] <u>Sjeldne</u> Tubulointerstitiell nefritt*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Vanlige</u> Ødem, fatigue <u>Mindre vanlige</u> Brystmerter, ubehag i brystet, smerter [#] , ubehag [#] <u>Sjeldne</u> Tørste, føle seg varm [#]
Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> Økt blodamylase, redusert trombocytall, redusert leukocytall, redusert lymfocytall, økt blodkreatin, økt blodkreatinin, redusert hemoglobin, økt blodurea, økte triglyserider i blod, økt blodkolesterol, redusert hematokritt, økt laktatdehydrogenase i blod, økt blodkalium, økt INR [#] <u>Sjeldne</u> Økt blodglukose, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert antall røde blodceller, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinfosfokinase i blod*
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<u>Sjeldne</u> Kontusjon [#]

* Bivirkninger basert på erfaring etter markedsføring

** Ikke-infeksiøs diaré som følge av behandling og unormale leverfunksjonsprøver i kombinerte fase 3-studier oppstår hyppigere hos pasienter som samtidig behandles med kolkisin.

*** Se pkt. 5.1 for forekomst av oppblussing av urinsyregikt i individuelle, randomiserte, kontrollerte fase 3-studier.

Bivirkninger fra sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelsen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febuxostat, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaktisk reaksjon/sjokk. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kjennetegnes ved progressive hudutslett forbundet med blemmer eller slimhinnelesjoner og øyeirritasjon.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor febuxostat kan være forbundet med følgende symptomer: hudreaksjoner kjennetegnet ved infiltrert makulopapulær erupsjon, generaliserte eller eksfoliative utslett, men også hudlesjoner, ansiktsødem, feber, hematologiske forstyrrelser som trombocytopeni og eosinofili, samt involvering av ett eller flere organer (lever og nyre, inkludert tubulointerstitiell nefritt) (se pkt. 4.4).

Oppblussing av urinsyregikt ble også hyppig observert rett etter behandlingsstart og i løpet av de første månedene med behandling. Deretter avtok frekvensen av oppblussing av urinsyregikt med tiden. Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og med støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som hemmer urinsyreproduksjon, ATC-kode: M04A A03

Virkningsmekanisme

Urinsyre er sluttproduktet av purinmetabolismen hos mennesker og dannes i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyre. Begge trinnene i denne omdannelsen katalyseres av xantinoksidase (XO). Febuksostat er et 2-aryltiazolderivat som utøver sin terapeutiske effekt ved å redusere urinsyre i serum ved selektiv hemming av XO. Febuksostat er en potent, ikke-purinselektiv hemmer av XO (NP-SIXO) med en K_i -verdi for hemming *in vitro* på under én nanomolar. Det er vist at febeksostat hemmer både de oksiderte og reduserte formene av XO kraftig. Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer ikke febeksostat andre enzymer som er involvert i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanindeaminase, hypoxantinguaninfosforibosyltransferase, orotatfosforibosyltransferase, orotidinmonofosfatdekarboksylase eller purinnukleosidfosforylase.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til febeksostat ble vist i tre pivotale fase 3-studier (de to pivotale APEX- og FACT-studiene samt CONFIRMS-studien beskrevet nedenfor), som ble utført hos 4101 pasienter med hyperurikemi og urinsyregikt. I begge de pivotale fase 3-studier viste febeksostat en bedre evne til å senke og opprettholde urinsyrenivåene i serum sammenlignet med allopurinol. Det primære effektendepunktet i APEX- og FACT-studiene var andelen pasienter som i de siste 3 månedene hadde urinsyrenivåer i serum $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). I fase 3-studien CONFIRMS, hvor resultatene ble tilgjengelige etter at febeksostat ble gitt markedsføringstillatelse, var det primære effektendepunktet andelen av pasienter som hadde serumuratsnivåer $<6,0$ mg/dl ved siste besøk. Ingen pasienter med organtransplantat har deltatt i disse studiene (se pkt. 4.2).

APEX-studien: APEX-studien (Allopurinol and Placebo-controlled Efficacy study of Febuxostat) var en randomisert, dobbeltblindet, fase 3, multisenterstudie med varighet 28 uker. 1072 pasienter ble randomisert: placebo ($n=134$), febeksostat 80 mg daglig ($n=267$), febeksostat 120 mg daglig ($n=269$), febeksostat 240 mg daglig ($n=134$) eller allopurinol (300 mg daglig [$n=258$] til pasienter med serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl ved baseline eller 100 mg daglig [$n=10$] til pasienter med serumkreatinin $>1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl ved baseline). 240 mg febeksostat (2 ganger anbefalt høyeste dose) ble brukt som sikkerhetsvurderingsdose.

APEX-studien viste at effekten av behandling med både febeksostat 80 mg daglig og febeksostat 120 mg daglig var statistisk signifikant bedre i forhold til behandlingsarmen med de konvensjonelle dosene av allopurinol 300 mg ($n=258$)/100 mg ($n=10$) med hensyn til reduksjon av serumurinsyre til under 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (se tabell 2 og figur 1).

FACT-studien: FACT-studien (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var en randomisert, dobbeltblindet, fase 3, multisenterstudie med varighet 52 uker. 760 pasienter ble randomisert: febeksostat 80 mg daglig ($n=256$), febeksostat C 120 mg daglig ($n=251$) eller allopurinol 300 mg daglig ($n=253$).

FACT-studien viste at både febeksostat 80 mg og febeksostat 120 mg var statistisk signifikant bedre i forhold til den konvensjonelle dosen av allopurinol 300 mg med hensyn til reduksjon av og opprettholdelse av serumurinsyre på under 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Tabell 2 gir en oppsummering av resultatene for de primære effektendepunktene:

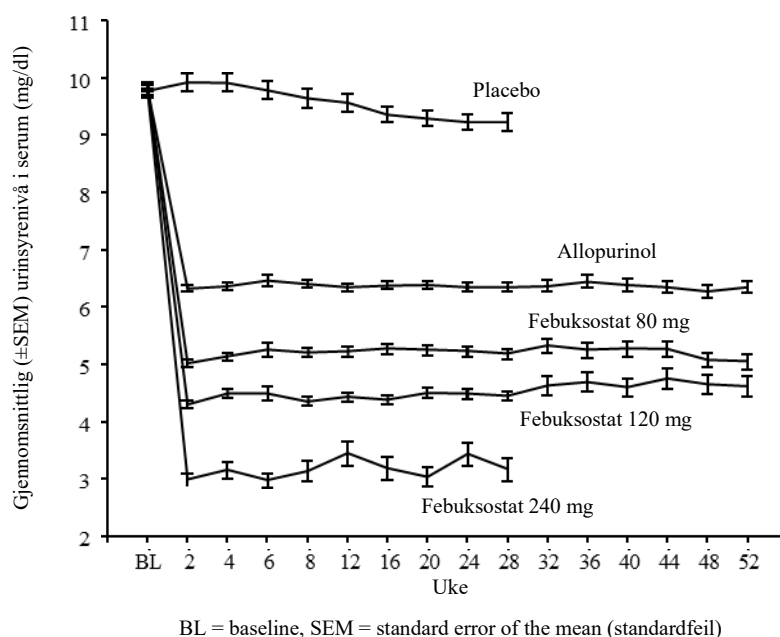
Tabell 2

Andel pasienter med urinsyrenivå i serum <6,0 mg/dl (357 µmol/l) Siste tremånedersbesøk

Studie	Febuksostat 80 mg daglig	Febuksostat 120 mg daglig	Allopurinol 300/ 100 mg daglig ¹
APEX (28 uker)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 uker)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinerte resultater	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ resultater fra personer som fikk enten 100 mg daglig (n=10: pasienter med serumkreatinin >1,5 og ≤2,0 mg/dl) eller 300 mg daglig (n=509) ble lagt sammen for analyser. * p < 0,001 mot allopurinol, # p < 0,001 mot 80 mg			

Febuksostat senket urinsyrenivået i serum raskt og dette vedvarte. En reduksjon i urinsyrenivået i serum til <6,0 mg/dl (357 µmol/l) ble registrert ved besøket i uke 2, og ble opprettholdt gjennom behandlingen. Gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum over tid for hver behandlingsgruppe i de to pivotale fase 3-studiene er vist i figur 1.

Figur 1 Gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum, kombinasjon av pivotale fase 3-studier



Merk: 509 pasienter fikk allopurinol 300 mg daglig, 10 pasienter med serumkreatinin >1,5 og ≤2,0 mg/dl fikk doser med 100 mg daglig. (10 av 268 pasienter i APEX-studien). 240 mg febuksostat ble brukt til å evaluere sikkerheten til febuksostat ved to ganger anbefalt høyeste dose.

CONFIRMS-studien: CONFIRMS-studien var en randomisert, kontrollert, fase 3-studie med varighet 26 uker for vurdering av sikkerhet og effekt av febuksostat 40 mg og 80 mg sammenlignet med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos pasienter med urinsyregikt og hyperurikemi. 2269 pasienter ble randomisert: febuksostat 40 mg daglig (n=757), febuksostat 80 mg daglig (n=756) eller allopurinol

300/200 mg daglig (n=756). Minst 65% av pasientene hadde lett-moderat nedsatt nyrefunksjon (med kreatininclearance 30-89 ml/minutt). Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt var obligatorisk i perioden på 26 uker.

Andelen av pasienter med serumuratnivåer $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) ved siste besøk var henholdsvis 45% for 40 mg febeksostat, 67% for febeksostat 80 mg og 42% for allopurinol 300/200 mg.

Primært endepunkt i undergruppen av pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I APEX-studien ble effekt vurdert hos 40 pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dvs. serumkreatinin ved baseline $>1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl). Personer med nedsatt nyrefunksjon som ble randomisert til allopurinol fikk ikke høyere dose enn 100 mg daglig. I gruppen som fikk febeksostat ble primært effektendepunkt oppnådd hos 44% (80 mg daglig), 45% (120 mg daglig) og 60% (240 mg daglig) av pasientene sammenlignet med 0% for gruppene som ble behandlet med allopurinol 100 mg daglig og placebo.

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i prosentvis reduksjonen i urinsyrekonsentrasjonen i serum hos friske forsøkspersoner uavhengig av nyrefunksjon (58% i gruppen med normal nyrefunksjon og 55% i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon).

En analyse hos pasienter med urinsyregikt og nedsatt nyrefunksjon ble definert prospektivt i CONFIRMS-studien, og viste at febeksostat var signifikant mer effektivt med hensyn til reduksjon av serumuratnivåer til $<6,0$ mg/dl sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg hos pasienter med urinsyregikt og lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (65% av de undersøkte pasientene).

Primært endepunkt i undergruppen av pasienter med serumurinsyre ≥ 10 mg/dl

Ca. 40% av pasientene (kombinasjon av APEX og FACT) hadde en serumurinsyre på ≥ 10 mg/dl ved baseline. I denne undergruppen som fikk febeksostat ble det primære effektendepunktet (serumurinsyre $<6,0$ mg/dl ved siste 3 besøk) oppnådd hos 41% (80 mg daglig), 48% (120 mg daglig) og 66% (240 mg daglig) av pasientene sammenlignet med 9% hos gruppene som ble behandlet med allopurinol 300 mg/100 mg daglig og 0% hos gruppen som fikk placebo.

I CONFIRMS-studien var andelen av pasienter som oppnådde det primære effektendepunktet (serumurinsyre $<6,0$ mg/dl ved siste besøk) henholdsvis 27% (66/249) med febeksostat 40 mg daglig, 49% (125/254) med febeksostat 80 mg daglig og 31% (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg daglig, hos pasienter med et serumuratnivå ≥ 10 mg/dl ved baseline.

Kliniske resultater: endring i andelen pasienter som trenger behandling for oppblussing av urinsyregikt

APEX-studien: I løpet av den 8-ukers profylakseperioden hadde en større andel av pasientene i febeksostat 120 mg gruppen (36%) behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt sammenlignet med febeksostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) og placebo (20%). Oppblussingen økte etter profylakseperioden og ble gradvis redusert over tid. Mellom 46% og 55% av pasientene fikk behandling for oppblussing av urinsyregikt fra uke 8 til uke 28. Oppblussing av urinsyregikt i de 4 siste ukene av studien (ukene 24-28) ble observert hos 15% (febeksostat 80 mg, 120 mg), 4% (allopurinol 300 mg) og 20% (placebo) av pasientene.

FACT-studien: I løpet av den 8-ukers profylakseperioden hadde en større andel av pasientene i febeksostat 120 mg gruppen (36%) behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt sammenlignet med febeksostat 80 mg (22%) og allopurinol 300 mg (21%) behandlingsgruppene. Etter den 8-ukers profylakseperioden økte forekomsten av oppblussing og ble gradvis redusert over tid (64% og 70% av pasientene fikk behandling for oppblussing av urinsyregikt i uke 8-52). Oppblussing av urinsyregikt i de 4 siste ukene av studien (ukene 49-52) ble observert hos 6-8% (febeksostat 80 mg, 120 mg) og 11% (allopurinol 300 mg) av pasientene.

Andelen av personer som trengte behandling for oppblussing av urinsyregikt (APEX- og FACT-studiene) var tallmessig lavere i gruppene som oppnådde et gjennomsnittlig uratnivå i serum etter baseline på $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl eller $<4,0$ mg/dl sammenlignet med gruppen som oppnådde et

gjennomsnittlig serumuratnivå etter baseline på $\geq 6,0$ mg/dl i løpet av de siste 32 ukene av behandlingsperioden (intervall uke 20–24 til uke 49–52).

I CONFIRMS-studien var andelen av pasienter med behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt (dag 1 t.o.m. måned 6) henholdsvis 31% og 25% for febeksostat 80 mg og allopurinol. Det ble ikke observert noen forskjell mellom febeksostat 80 mg og 40 mg i andelen av pasienter med behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt.

Langvarige åpne oppfølgingsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fase 3, åpen, multisenter, randomisert, allopurinolkontrollert, sikkerhetsoppfølgingsstudie med pasienter som hadde fullført de pivotale fase 3-studiene (APEX eller FACT). Totalt 1086 pasienter ble inkludert: febeksostat 80 mg daglig (n=649), febeksostat 120 mg daglig (n=292) og allopurinol 300/100 mg daglig (n=145). Ca. 69% av pasientene trengte ingen behandlingsendring for å oppnå stabil behandling. Pasienter som hadde 3 påfølgende serumurinsyrenivåer $>6,0$ mg/dl ble tatt ut av studien.

Serumuratnivåer ble opprettholdt over tid (dvs. henholdsvis 91% og 93% av pasientene på opprinnelig behandling med febeksostat 80 mg og 120 mg hadde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl ved måned 36).

Data etter tre år viste en reduksjon i insidensen av oppblussing av urinsyregikt. Mindre enn 4% av pasientene trengte behandling for oppblussing (dvs. mer enn 96% av pasientene trengte ikke behandling for oppblussing) ved måned 16-24 og måned 30-36.

Henholdsvis 46% og 38% av pasientene på stabil behandling med febeksostat 80 eller 120 mg daglig hadde komplett bedring av primær, følbar tofus fra baseline til siste besøk.

FOCUS-studien (TMX-01-005) var en 5-årig, fase 2, åpen, multisenter, sikkerhetsoppfølgingsstudie med pasienter som hadde fullført 4 ukers dobbeltblindet dosering med febeksostat i TMX-00-004-studien.

116 pasienter ble inkludert og fikk febeksostat 80 mg daglig. 62% av pasientene trengte ingen dosejustering for å opprettholde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl, og 38% av pasientene trengte en dosejustering for å oppnå en stabil dose.

Andelen av pasienter med serumuratnivåer $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) ved siste besøk var over 80% (81-100%) ved hver febeksostatdose.

I løpet av de kliniske fase-3-studiene ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter behandlet med febeksostat (5,0%). Disse verdiene var de samme som ble rapportert for allopurinol (4,2%) (se pkt. 4.4). Økte TSH-verdier ($>5,5$ mikroIE/ml) ble observert hos pasienter ved langtidsbehandling med febeksostat (5,5%) og pasienter som fikk allopurinol (5,8%) i langvarige, åpne oppfølgingsstudier (se pkt. 4.4).

Langtidsstudier etter markedsføring

CARES-studien var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, non-inferiority studie som sammenliknet kardiovaskulære resultater med febeksostat kontra allopurinol hos pasienter med urinsyregikt og en historie med alvorlig kardiovaskulær sykdom, inkludert hjerteinfarkt, sykehusinnleggelse pga. ustabil angina pectoris, revaskulariserende behandling i kransårene eller hjernen, slag, sykehusinnleggelse for transitorisk iskemisk anfall (TIA), perifer karsykdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sykdom. For å oppnå en sUA på under 6 mg/dl, ble dosen febeksostat titrert fra 40 mg opp til 80 mg (uavhengig av nyrefunksjon) og dosen allopurinol ble titrert med økning på 100 mg omgangen, fra 300 til 600 mg, hos pasienter med normal nyrefunksjon og lett nedsatt nyrefunksjon og fra 200 til 400 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det primære endepunktet i CARES var tiden til første gang MACE oppsto, hvor MACE er en sammensetning av ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, kardiovaskulære dødsfall og ustabil angina pectoris med akutt koronar revaskularisering.

Endepunktene (både primære og sekundære) ble analysert ut fra intention-to-treat (ITT) analyse, inkludert alle subjekter som ble randomisert og fikk minst en dose av legemidlet brukt i den dobbeltblinde studien.

Til sammen avsluttet 56,6 % av pasientene behandling tidligere enn planlagt og 45 % av pasientene fullførte ikke alle studiebesøkene.

Til sammen, ble 6190 pasienter fulgt opp i median 32 måneder og median eksponeringsvarighet var 728 dager for pasienter i febuksostatgruppen (n=3098) og 719 dager i gruppen som fikk allopurinol (n=3092).

Prosentatsen for det primære MACE-endepunktet var tilsvarende for behandlingsgruppene uansett om disse fikk febuksostat eller allopurinol (henholdsvis 10,8 % mot 10,4 % av pasientene), hazard ratio [HR] 1,03; tosidig repetert 95 % konfidensintervall [CI] 0,89-1,21).

I analysen av de individuelle MACE-komponentene var prosenten kardiovaskulære dødsfall høyere ved behandling med febuksostat enn med allopurinol (4,3 % mot 3,2 % av pasienter; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Prosentatsene med andre MACE-hendelser var tilsvarende for febuksostat- og allopurinol-gruppene, dvs. ikke-dødelig hjerteinfarkt (3,6 % mot 3,8 % av pasienter; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-dødelig slag (2,3 % mot 2,3 % av pasienter; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akutt revaskularisering pga. ustabil angina pectoris (1,6 % mot 1,8 % av pasienter; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Prosentatsen for dødelighet uansett årsak var også høyere med febuksostat enn med allopurinol (7,8 % mot 6,4 % av pasienter; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hovedsakelig grunnet den høyere prosentatsen med kardiovaskulære dødsfall i denne gruppen (se pkt. 4.4).

Prosentatsen for bekreftede sykehusinnleggelser grunnet hjertesvikt, sykehusinnleggelse for arytmier uten sammenheng med iskemi, venøs tromboembolisk hendelse og sykehusinnleggelse for transitorisk iskemisk anfall (TIA) var sammenliknbar for febuksostat og allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomisert, åpen, blindt-endepunkt studie som sammenliknet kardiovaskulær sikkerhetsprofil ved febuksostat versus allopurinol hos pasienter med kronisk hyperurikemi (der uratavsetninger allerede hadde oppstått) og kardiovaskulære risikofaktorer (det vil si pasienter 60 år og eldre og med minst en annen kardiovaskulær risikofaktor). Pasienter som skulle delta i studien fikk behandling med allopurinol i forkant av randomisering, og dosejustering ble foretatt ved behov i henhold til klinisk vurdering, EULAR-anbefalinger og godkjent dosering. Etter den innledende allopurinol fasen, ble pasienter med en sUA på <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) eller som fikk maksimal tolerert dose eller maksimalt tillatt dose av allopurinol, randomisert med en ratio på 1:1 for å behandles med enten febuksostat eller allopurinol. Det primære endepunktet i FAST-studien var tiden frem til det første gang oppsto en hendelse som inngår i endepunktet i Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC) sammensatte endepunkt, herunder: i) sykehusinnleggelse på grunn av ikke-fatal hjerteinfarkt eller positiv biomarkør for akutt koronarsyndrom (AKS); ii) ikke-fatal slag; iii) død forårsaket av en kardiovaskulær hendelse. Den primære analysen var basert på en per protocol tilnærming.

Til sammen ble 6128 pasienter randomisert, 3063 til febuksostat og 3065 til allopurinol.

I den primære per protocol analysen var febuksostat ikke underlegen allopurinol i forekomsten av det primære endepunkt, som oppsto hos 172 pasienter (1,72 hendelser per 100 pasientår) som sto på febuksostat sammenliknet med 241 pasienter (2,05 hendelser per 100 pasientår) som sto på allopurinol, med en justert HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Per protocol analysen av det primære endepunktet hos undergruppen med pasienter med en sykehistorie med hjerteinfarkt, slag eller akutt koronarsyndrom viste ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene: det oppsto hendelser hos 65 pasienter (9,5%) i febuksostatgruppen og hos 83 pasienter (11,8%) i allopurinolgruppen; justert HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Behandling med febuksostat var ikke assosiert med en økning i kardiovaskulære dødsfall eller dødelighet uansett årsak, til sammen eller i undergruppen med pasienter med en sykehistorie med hjerteinfarkt, slag eller akutt koronarsyndrom på baseline. Til sammen var det færre dødsfall i febuksostatgruppen (62 kardiovaskulære dødsfall og 108 dødsfall uansett årsak) enn i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulære dødsfall og 174 dødsfall uansett årsak).

Det var en større reduksjon i urinsyrenivåene ved behandling med febeksostat sammenliknet med behandling med allopurinol.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske forsøkspersoner økte de maksimale plasmakonsentrasjonene (C_{max}) og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for febeksostat proporsjonalt med dosen etter enkle og gjentatte doser på 10–120 mg. For doser mellom 120 mg og 300 mg ble det observert en økning i AUC for febeksostat som var større enn doseproporsjonal. Det er ingen merkbar akkumulering når doser på 10–240 mg administreres hver 24. time. Febeksostat har en tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 5–8 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske populasjonsanalyser ble utført hos 211 pasienter med hyperurikemi og urinsyregikt som ble behandlet med febeksostat 40–240 mg daglig. Generelt er de farmakokinetiske parametrene for febeksostat beregnet ut fra disse analysene, konsistente med de som er målt hos friske forsøkspersoner. Dette indikerer at friske forsøkspersoner er representative for farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering av pasientpopulasjonen med urinsyregikt.

Absorpsjon

Febeksostat absorberes raskt (t_{max} på 1,0–1,5 t) og godt (minst 84%). Etter enkle eller gjentatte orale doser på 80 og 120 mg én gang daglig, er C_{max} henholdsvis ca. 2,8–3,2 µg/ml og 5,0–5,3 µg/ml. Absolutt biotilgjengelighet av febeksostat i tablettform er ikke undersøkt.

Etter gjentatte orale doser på 80 mg én gang daglig eller en enkeltdose på 120 mg sammen med et måltid med høyt fettinnhold, var det en reduksjon på henholdsvis 49% og 38% i C_{max} og på 18% og 16% i AUC. Det ble imidlertid ikke sett noen klinisk signifikante endringer i prosentvis reduksjon i urinsyre konsentrasjonen i serum der dette ble testet (80 mg, gjentatte doser). Febeksostat kan derfor tas uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}/F) for febeksostat er i området 29 til 75 liter etter orale doser på 10–300 mg. Plasmaproteinbindingen av febeksostat er ca. 99,2% (primært til albumin) og er konstant i konsentrasjonsområdet som oppnås med doser på 80 og 120 mg. Plasmaproteinbindingen av de aktive metabolittene er i området fra ca. 82% til 91%.

Biotransformasjon

Febeksostat metaboliseres i høy grad ved konjugering *via* enzymsystemet uridindifosfatglukuronyltransferase (UDPGT) og oksidering *via* cytokrom P450(CYP)-systemet. Fire farmakologisk aktive hydroksylmetabolitter er identifisert. Av disse ble tre funnet i plasma hos mennesker. Studier *in vitro* med humane levermikrosomer viste at disse oksidative metabolittene ble dannet primært av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9, og febeksostatglukuronid ble hovedsakelig dannet av UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Eliminasjon

Febeksostat elimineres både via lever og nyrer. Etter en oral dose på 80 mg med ^{14}C -merket febeksostat ble ca. 49% av dosen gjenfunnet i urinen som uendret febeksostat (3%), acylglukuronidet til virkestoffet (30%), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (13%) og andre ukjente metabolitter (3%). I tillegg til utskilling via urinen, ble ca. 45% av dosen gjenfunnet i fæces som uendret febeksostat (12%), acylglukuronidet til virkestoffet (1%), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (25%) og andre ukjente metabolitter (7%).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatte doser med febeksostat på 80 mg hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, ble ikke $C_{\max}$ for febeksostat endret i forhold til hos personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig total AUC for febeksostat økte ca. 1,8 ganger fra 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ i gruppen med normal nyrefunksjon til 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. $C_{\max}$ og AUC for de aktive metabolittene økte opptil henholdsvis 2 og 4 ganger. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatte doser med febeksostat på 80 mg hos pasienter med lett (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsatt leverfunksjon ble ikke $C_{\max}$ og AUC for febeksostat og dets metabolitter signifikant endret sammenlignet med hos personer med normal leverfunksjon. Ingen studier er utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).

Alder

Det ble ikke observert signifikante endringer i AUC for febeksostat eller dets metabolitter etter gjentatte orale doser av febeksostat hos eldre, sammenlignet med yngre, friske personer.

Kjønn

Etter gjentatte orale doser med febeksostat var $C_{\max}$ og AUC henholdsvis 24% og 12% høyere hos kvinner enn hos menn. Vektkorrigert $C_{\max}$ og AUC var imidlertid like for kjønnene. Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det vanligvis observert effekter ved doser over den maksimale humane eksponering.

Farmakokinetisk modellering og simulering av data fra rotter antyder at den kliniske dosen merkaptopurin/azatioprin bør reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen når den administreres samtidig med febeksostat for å hindre eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

Karsinogenese, mutagenese, nedsatt fertilitet

Hos hannrotter ble det påvist en signifikant økning i urinblæretumorer (papillomer og karsinomer i overgangsepitelet) kun i forbindelse med xantinavleiring (calculi) i høydosegruppen, ved omtrent 11 ganger human eksponering. Det var ingen signifikant økning i noen andre tumortyper, verken hos hann- eller hunnmus eller hann- eller hunnrotter. Disse funnene antas å skyldes artsspesifikk purinmetabolisme og urinsammensetning og antas å ikke være relevante for klinisk bruk.

Standardtester for gentoksisitet viste ingen biologisk relevante gentoksiske effekter for febeksostat.

Febeksostat i orale doser på opptil 48 mg/kg/dag hadde ingen effekt på fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter.

Det var ingen tegn til nedsatt fertilitet, teratogene effekter eller fosterskade på grunn av febeksostat. Det forekom maternal toksisitet ved høye doser fulgt av en reduksjon i ablaktasjonsindeks og redusert utvikling av avkommet hos rotter ved ca. 4,3 ganger human eksponering. Teratologistudier utført hos drektige rotter ved ca. 4,3 ganger og drektige kaniner ved ca. 13 ganger human eksponering viste ingen teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannholdig silika
Kolloidal vannfri silika
Krysspovidon
Talkum

Tablettdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Etylcellulose
Gult jernoksid (E172)
Triacetin
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
For flasker: Brukes innen 180 dager etter anbrudd

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

(PVC/oPA/Alu)/Alu-blisterpakninger (med tørkemiddel) med 14, 28, 84 tabletter, kalenderblisterpakninger med 28, 84 tabletter og perforerte endoseblisterpakninger med 28 × 1 tabletter.

(oPA/Alu/PVC)/Alu-blisterpakninger med 14, 28, 42, 84 tabletter, kalenderblisterpakninger med 28, 84 tabletter og perforerte endoseblisterpakninger med 28 x 1 tabletter og flerpakninger med 84 (2 pakninger à 42) tabletter.

HDPE-flaske med lukkemekanisme bestående av skrulokk i polypropylen (PP) med tørkemiddel og inneholdende 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juni 2017
Dato for siste fornyelse: 16. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 120 mg febuxostat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 354,0 mg laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

En gul, kapselformet, bikonveks tablett på ca. 18 x 8 mm med M preget på den ene siden av tablett og FX4 på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Febuxostat Viatris er indisert for behandling av kronisk hyperurikemi der uratavsetninger allerede har oppstått (inkludert tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyregikt).

Febuxostat Viatris er også indisert til forebygging og behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske malignitet med middels-til-høy risiko for tumorlysesyndrom (TLS).

Febuxostat Viatris er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Urinsyregikt

Den anbefalte orale dosen av Febuxostat Viatris er 80 mg én gang daglig uavhengig av matinntak. Hvis serumurinsyre er >6 mg/dl (357 µmol/l) etter 2–4 uker, kan Febuxostat Viatris 120 mg én gang daglig vurderes.

Febuxostat Viatris virker så raskt at det er mulig å teste urinsyrenivået i serum på nytt etter 2 uker. Det terapeutiske målet er å redusere og opprettholde et urinsyrenivå i serum på under 6 mg/dl (375 µmol/l).

Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales i minst 6 måneder (se pkt. 4.4).

Tumorlysesyndrom

Den anbefalte orale dosen av Febuxostat Viatris er 120 mg én gang daglig uavhengig av matinntak.

Febuxostat Viatris-behandling bør igangsettes to dager før oppstart av kjemoterapi og vare i minst 7 dager; men, kan forlenges i inntil 9 dager om klinisk vurdering av kjemoterapiens varighet tilsier det.

Eldre

Dosejustering hos eldre personer er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten og sikkerheten er ikke fullstendig undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt, se pkt. 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten og sikkerheten av febuxostat er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-klasse C).

Urinsyregikt: Anbefalt dose hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon er 80 mg. Det er begrenset informasjon vedrørende pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Tumorlysesyndrom: i den pivotale fase 3-studien (FLORENCE) ble bare individer med alvorlig leverinsuffisiens ekskludert fra studiedeltagelse. Ingen dosejustering på grunnlag av leverfunksjon var nødvendig for inkluderte pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av febuxostat hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Febuxostat Viatrix skal inntas via munnen og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hjerte- og karsykdommer

Behandling av kronisk hyperurikemi

Hos pasienter med allerede eksisterende alvorlig hjertekarsykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag eller ustabil angina pectoris), ble det under utviklingen av legemidlet og i en studie som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (CARES), observert et høyere antall fatale, kardiovaskulære hendelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Imidlertid, i en etterfølgende studie som ble gjennomført etter markedsføringstillatelsen (FAST), var febuxostat ikke underlegen allopurinol i forekomsten av fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hendelser.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av denne pasientgruppen og pasientene bør monitoreres regelmessig.

For ytterligere detaljer om kardiovaskulær sikkerhet ved febuxostat, se pkt. 4.8 og 5.1.

Forebygging og behandling av hyperurikemi hos pasienter utsatt for TLS

For pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologisk malignitet med middels-til-høy risiko for tumorlysesyndrom behandlet med febeksostat, bør hjertefunksjon monitoreres slik det kliniske bildet tilsier.

Legemiddelallergi/overfølsomhet

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne, alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert livstruende tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutt anafylaktisk reaksjon/sjokk. I de fleste tilfellene forekom disse reaksjonene i løpet av den første behandlingsmåned med febeksostat. Noen av disse pasientene, men ikke alle, rapporterte nedsatt nyrefunksjon og/eller tidligere overfølsomhet overfor allopurinol. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), var i noen tilfeller forbundet med feber, hematologisk, nyre- eller leverpåvirkning.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for symptomer på allergiske/overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8). Febeksostatbehandling bør seponeres omgående dersom det oppstår alvorlige allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, da tidlig seponering er forbundet med bedre prognose. Hvis en pasient har fått allergiske/overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og akutt anafylaktisk reaksjon/sjokk, skal denne pasienten aldri få febeksostat igjen.

Akutte anfall av urinsyregikt (oppblussing)

Febeksostatbehandlingen bør ikke begynne før et akutt anfall av urinsyregikt har gått helt tilbake. Urinsyregikten kan blusse opp ved oppstart av behandlingen på grunn av endringer i urinsyrenivåene i serum som fører til mobilisering av urat fra avsetninger i vevet (se pkt. 4.8 og 5.1). Ved oppstart av febeksostatbehandling anbefales NSAID eller kolkisin som profylakse mot oppblussing i minst 6 måneder (se pkt. 4.2).

Hvis urinsyregikt blusser opp under febeksostatbehandling, bør behandlingen ikke stanses. Oppblussingen bør behandles samtidig, tilpasset den enkelte pasient. Fortsatt behandling med febeksostat reduserer hyppigheten og intensiteten ved oppblussing av urinsyregikt.

Xantinavsetning

Hos pasienter med svært forhøyet uratdannelse (f.eks. malign sykdom og behandling av denne, Lesch-Nyhan-syndrom), kan den absolutte konsentrasjonen av xantin i urinen i sjeldne tilfeller øke så mye at det forekommer avsetninger i urinveiene. Dette er ikke observert i den pivotale kliniske studien med febeksostat i tumorlysesyndromet. P.g.a manglende erfaring med bruk av febeksostat, anbefales det ikke til bruk hos pasienter med Lesch-Nyhan-syndromet.

Merkaptopurin/azatioprin

Febeksostat anbefales ikke til pasienter som samtidig behandles med merkaptopurin/azatioprin ettersom febeksostats hemming av xantinoksidase (XO) kan gi økt plasmakonsentrasjon av merkaptopurin/azatioprin, noe som kan føre til alvorlig toksisitet.

I de tilfeller kombinasjonen ikke kan unngås, anbefales at dosen merkaptopurin/azatioprin reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen for å unngå eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

Pasienten bør overvåkes nøye og dosen merkaptopurin/azatioprin bør så justeres på grunnlag av behandlingsrespons og debut av etterfølgende toksiske virkninger.

Mottakere av organtransplantat

Bruk av febeksostat er ikke anbefalt til mottakere av organtransplantat på grunn av manglende erfaring hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Teofyllin

Samtidig bruk av febeksostat 80 mg og teofyllin 400 mg enkeltdose hos friske forsøkspersoner viste fravær av farmakokinetiske interaksjoner (se pkt. 4.5). Febeksostat 80 mg kan brukes hos pasienter som behandles samtidig med teofyllin uten risiko for økende teofyllinnivå i plasma.

Det finnes ingen tilgjengelige data for febeksostat 120 mg.

Leversykdom

I kombinerte fase 3-studier ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter som ble behandlet med febeksostat (5,0%). Leverfunksjonsprøver anbefales før behandlingen med febeksostat starter og deretter regelmessig basert på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

Sykdom i tyreoida

I de langvarige, åpne oppfølgingsstudiene ble det observert økte TSH-verdier ($>5,5$ mikroIE/ml) hos pasienter som fikk langvarig behandling med febeksostat (5,5%). Det må utvises forsiktighet når febeksostat brukes til pasienter med endret tyreoidafunksjon (se pkt. 5.1).

Hjelpestoffer

Febuxostat Viatrix tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Febuxostat Viatrix tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merkaptopurin/azatioprin

På grunnlag av virkningsmekanismen til febeksostat med xantinoksidase (XO)-hemming, anbefales ikke samtidig bruk. Febeksostats hemming av XO kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene som medfører ryggmargstoksisitet.

Ved samtidig administrasjon av febeksostat og merkaptopurin/azatioprin, bør dosen merkaptopurin/azatioprin reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen (se pkt. 4.4 and 5.3).

Tilstrekkeligheten til den foreslåtte dosejusteringen, som var basert på modellering og simulasjonsanalyse av data fra en preklinisk studie i rotter, er blitt bekreftet av resultatene fra en klinisk studie som undersøkte interaksjon mellom legemidlene blant friske frivillige som fikk kun 100 mg azatioprin eller en redusert dose azatioprin (25 mg) sammen med febeksostat (40 eller 120 mg).

Interaksjonsstudier av febeksostat med annen cytotoxisk kjemoterapi er ikke utført.

I den pivotale studien av tumorlysesyndrom, ble febeksostat 120 mg daglig tilført pasienter som gjennomgikk flere ulike kjemoterapiregimer, inkludert monoklonale antistoffer. I og med at interaksjoner mellom legemidler og mellom legemidlet og sykdom ikke er undersøkt i denne studien, kan ikke mulige interaksjoner ved samtidig bruk av cytotoxiske legemidler utelukkes.

Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

Febuksostat er vist å være en svak hemmer av CYP2C8 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner påvirket ikke samtidig bruk av febuksostat 120 mg daglig og en 4 mg oral enkeltdose av rosiglitazon farmakokinetikken til rosiglitazon og metabolitten N-desmetylrosiglitazon. Dette indikerer at febuksostat ikke er en CYP2C8-enzymhemmer *in vivo*. Samtidig bruk av febuksostat og rosiglitazon eller andre CYP2C8-substrater forventes derfor ikke å kreve dosejustering av disse forbindelsene.

Teofyllin

Det er utført en interaksjonsstudie for febuksostat hos friske forsøkspersoner for å vurdere om hemming av XO kan forårsake en økning i sirkulerende teofyllinnivå, som rapportert for andre XO-hemmere. Resultatene fra studien viste at samtidig bruk av febuksostat 80 mg daglig og teofyllin 400 mg enkeltdose ikke påvirker teofyllins farmakokinetikk eller sikkerhet. Spesiell forsiktighet anbefales derfor ikke når febuksostat 80 mg og teofyllin gis samtidig. Det finnes ingen tilgjengelige data for febuksostat 120 mg.

Naproxen og andre glukuronideringshemmere

Febuksostatmetabolismen er avhengig av uridylglukuronosyltransferase (UGT)-enzym. Legemidler som hemmer glukuronidering, som NSAID og probenecid, kan i teorien påvirke eliminering av febuksostat. Hos friske forsøkspersoner ble samtidig bruk av febuksostat og naproxen 250 mg to ganger daglig forbundet med en økning i febuksostateksponeringen ($C_{\max}$ 28%, AUC 41% og $t_{1/2}$ 26%). I kliniske studier ble ikke bruk av naproxen eller andre NSAID/COX-2-hemmere relatert til noen klinisk signifikant økning i bivirkninger.

Febuksostat kan administreres samtidig med naproxen uten at dosejustering av febuksostat eller naproxen er nødvendig.

Indusere av glukuronidering

Det er mulighet for at potente inducere av UGT-enzym kan føre til økt metabolisme og redusert effekt av febuksostat. Overvåking av urinsyrenivået i serum anbefales derfor 1–2 uker etter behandlingsstart med en potent inducer av glukuronidering. Omvendt, kan avbrutt behandling med en inducer av glukuronidering føre til økte plasmanivåer av febuksostat.

Kolkisin/indometacin/hydroklortiazid/warfarin

Febuksostat kan administreres samtidig med kolkisin eller indometacin uten at det er nødvendig å justere dosen av febuksostat eller legemidlet som administreres samtidig.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av febuksostat ved samtidig administrasjon av hydroklortiazid.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av warfarin ved samtidig administrasjon av febuksostat. Bruk av febuksostat (80 mg eller 120 mg én gang daglig) sammen med warfarin påvirket ikke warfarins farmakokinetikk hos friske forsøkspersoner. INR og faktor VII-aktivitet ble heller ikke påvirket ved samtidig bruk av febuksostat.

Desipramin/CYP2D6-substrater

Det er vist at febuksostat er en svak hemmer av CYP2D6 *in vitro*. I en studie med friske forsøkspersoner førte 120 mg febuksostat daglig til en gjennomsnittlig økning på 22% i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, noe som indikerer en potensiell svakt hemmende effekt av febuksostat på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Samtidig administrasjon av febuksostat og andre CYP2D6-substrater forventes derfor ikke å kreve noen dosejustering av disse forbindelsene.

Antacida

Det er vist at samtidig inntak av antacida som inneholder magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid forsinket absorpsjonen av febeksostat (ca. 1 time) og forårsaker en reduksjon i $C_{\max}$ på 32%, men det ble ikke observert noen signifikant endring i AUC. Febeksostat kan derfor brukes uten hensyn til bruk av antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk hos et svært begrenset antall gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av febeksostat på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Febeksostat bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om febeksostat utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist at dette virkestoffet går over i brystmelk og at utviklingen til diende avkom hemmes. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Febeksostat bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Hos dyr viste reproduksjonsstudier med inntil 48 mg/kg/døgn ingen doseavhengige bivirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3). Effekten av febeksostat på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Søvnhighet, svimmelhet, parestesi og tåkesyn har blitt rapportert ved bruk av febeksostat. Pasientene bør utvise forsiktighet ved bilkjøring, bruk av maskiner eller deltakelse i farlige aktiviteter til de er rimelig sikre på at febeksostat ikke påvirker ytelsen negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier (4072 personer behandlet med minst én dose på 10 mg til 300 mg), sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelsen (FAST-studien: 3001 pasienter behandlet med minst en dose fra 80 mg til 120 mg), og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt var oppblussing av urinsyregikt, leverfunksjonsforstyrrelser, diaré, kvalme, hodepine, svimmelhet, dyspné, utslett, pruritus, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, ødem og fatigue. Disse bivirkningene var hovedsakelig av lett eller moderat alvorlighetsgrad. Sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febeksostat, noen forbundet med systemiske symptomer, og sjeldne hendelser med plutselig hjertedød har forekommet etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) bivirkninger som oppsto hos pasienter behandlet med febeksostat, er oppført nedenfor. Frekvensene er basert på studier før og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i kombinerte, langvarige, fase 3-oppfølgingsstudier, sikkerhetsstudier gjennomført etter markedsføringstillatelse og etter markedsføring hos pasienter med urinsyregikt.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Sjeldne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anemi [#]
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Sjeldne</u> Anafylaktisk reaksjon*, legemiddeloverfølsomhet*
Endokrine sykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon, hypotyreose [#]
Øyesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Tåkesyn <u>Sjeldne</u> Retinal arteriell okklusjon [#]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Vanlige***</u> Oppblussing av urinsyregikt <u>Mindre vanlige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemi, redusert appetitt, vektøkning <u>Sjeldne</u> Vekttap, økt appetitt, anoreksi
Psykiatriske lidelser	<u>Mindre vanlige</u> Redusert libido, søvnløshet <u>Sjeldne</u> Nervøsitet, nedsatt stemningsleie [#] , søvnforstyrrelser [#]
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Hodepine, svimmelhet <u>Mindre vanlige</u> Parestesi, hemiparese, søvnighet, letargi [#] , smaksforstyrrelser, hypestesi, hyposmi <u>Sjeldne</u> Ageusi [#] , brennende følelse [#]
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Mindre vanlige</u> Tinnitus <u>Sjeldne</u> Vertigo [#]
Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Atrieflimmer, palpitasjoner, EKG-forandringer, venstre greinblokk (se pkt. om tumorlysesyndrom), sinustakykardi (se pkt. om tumorlysesyndrom), arytmi [#] <u>Sjeldne</u> Plutselig hjertedød*
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Hypertensjon, rødming, hetetokter, indre blødninger (se pkt. om tumorlysesyndrom) <u>Sjeldne</u> Sirkulatorisk kollaps [#]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Vanlige</u> Dyspné <u>Mindre vanlige</u> Bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, nedre luftveisinfeksjon [#] , hoste, rhinoré [#] <u>Sjeldne</u> Pneumoni [#]

Gastrointestinale sykdommer	<u>Vanlige</u> Diaré**, kvalme <u>Mindre vanlige</u> Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter [#] , abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, munntørrehet, dyspepsi, forstoppelse, hyppig avføring, flatulens, gastrointestinalt ubehag, munnsår, hevelse i lepper [#] , pankreatitt <u>Sjeldne</u> Gastrointestinal perfusjon [#] , stomatitt [#]
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Leverfunksjonsforstyrrelser** <u>Mindre vanlige</u> Gallestein <u>Sjeldne</u> Hepatitt, gulsott*, leverskade*, kolecystitt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> Utslett (inkludert forskjellige typer utslett rapportert med lavere frekvens, se nedenfor), pruritus <u>Mindre vanlige</u> Dermatitt, urtikaria, hudmisfarging, hudlesjoner, petekkie, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, hyperhidrose, alopeci, eksem [#] , erytem, nattesvette [#] , psoriasis [#] , kløende utslett [#] <u>Sjeldne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, generalisert utslett (alvorlig)*, eksfoliativt utslett, follikulært utslett, vesikulært utslett, pustulært utslett, erytematøst utslett, morbilliformt utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Vanlige</u> Artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene [#] <u>Mindre vanlige</u> Artritt, smerter i muskler og skjelett, muskelsvakhet, muskelspasmer, stramme muskler, bursitt, hevelser i ledd [#] , ryggsmarter [#] , stivhet i muskler og skjelett [#] , leddstivhet <u>Sjeldne</u> Rabdomyolyse*, skade i rotatorkappen [#] , polymyalgia revmatika [#]
Sykdommer i nyrer og urinveier	<u>Mindre vanlige</u> Nyresvikt, nyrestein, hematuri, pollakisuri, proteinuri, påtrengende vannlatingsbehov, urinveisinfeksjon [#] <u>Sjeldne</u> Tubulointerstitiell nefritt*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Erektile dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Vanlige</u> Ødem, fatigue <u>Mindre vanlige</u> Brystsmarter, ubehag i brystet, smerter [#] , ubehag [#] <u>Sjeldne</u> Tørste, føle seg varm [#]

Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> Økt blodamylase, redusert trombocytaltall, redusert leukocytaltall, redusert lymfocytaltall, økt blodkreatin, økt blodkreatinin, redusert hemoglobin, økt blodurea, økte triglyserider i blod, økt blodkolesterol, redusert hematokritt, økt laktatdehydrogenase i blod, økt blodkalium, økt INR [#] <u>Sjeldne</u> Økt blodglukose, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert antall røde blodceller, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinfosfokinase i blod*
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<u>Sjeldne</u> Kontusjon [#]

* Bivirkninger basert på erfaring etter markedsføring

** Ikke-infeksiøs diaré som følge av behandling og unormale leverfunksjonsprøver i kombinerte fase 3-studier oppstår hyppigere hos pasienter som samtidig behandles med kolkisin.

*** Se pkt. 5.1 for forekomst av oppblussing av urinsyregikt i individuelle, randomiserte, kontrollerte fase 3-studier.

Bivirkninger fra studier gjennomført etter markedsføringstillatelsen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor febeksostat, inkludert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og anafylaktisk reaksjon/sjokk. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse kjennetegnes ved progressive hudutslett forbundet med blemmer eller slimhinnelesjoner og øyeirritasjon.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor febeksostat kan være forbundet med følgende symptomer: hudreaksjoner kjennetegnet ved infiltrert makulopapulær erupsjon, generaliserte eller eksfoliative utslett, men også hudlesjoner, ansiktsødem, feber, hematologiske forstyrrelser som trombocytopeni og eosinofili, samt involvering av ett eller flere organer (lever og nyre, inkludert tubulointerstitiell nefritt) (se pkt. 4.4).

Oppblussing av urinsyregikt ble også hyppig observert rett etter behandlingsstart og i løpet av de første månedene med behandling. Deretter avtok frekvensen av oppblussing av urinsyregikt med tiden. Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tumorlysesyndrom

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I den randomiserte, dobbeltblinde, fase 3 pivotale FLORENCE (FLO-01)-studien som sammenligner febeksostat med allopurinol (346 pasienter med intermediaær risiko for TLS og som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske maligniteter), ble bivirkninger rapportert hos bare 22 (6,4%) pasienter – 11 (6,4%) i hver gruppe. De fleste bivirkningene var enten milde eller moderate.

FLORENCE studien avdekket ingen spesielle problemer med sikkerhet utover det som allerede var dokumentert for febeksostat ved urinsyregikt, med unntak av de tre bivirkninger som er beskrevet tidligere i tabell 1.

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: Venstre greinblokk, sinus takykardi

Karsykdommer:

Mindre vanlige: indre blødning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og med støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som hemmer urinsyreproduksjon, ATC-kode: M04A A03

Virkningsmekanisme

Urinsyre er sluttproduktet av purinmetabolismen hos mennesker og dannes i kaskaden hypoxantin → xantin → urinsyre. Begge trinnene i denne omdannelsen katalyseres av xantinoksidase (XO). Febuksostat er et 2-aryltiazolderivat som utøver sin terapeutiske effekt ved å redusere urinsyre i serum ved selektiv hemming av XO. Febuksostat er en potent, ikke-purinselektiv hemmer av XO (NP-SIXO) med en K_i -verdi for hemming *in vitro* på under én nanomolar. Det er vist at febuksostat hemmer både de oksiderte og reduserte formene av XO kraftig. Ved terapeutiske konsentrasjoner hemmer ikke febuksostat andre enzymer som er involvert i purin- eller pyrimidinmetabolismen, dvs. guanindeaminase, hypoxantinguaninfosforibosyltransferase, orotatfosforibosyltransferase, orotidinmonofosfatdekarboksylase eller purinnukleosidfosforylase.

Klinisk effekt og sikkerhet

Urinsyregikt

Effekten til febuksostat ble vist i tre pivotale fase 3-studier (de to pivotale APEX- og FACT-studiene samt CONFIRMS-studien beskrevet nedenfor), som ble utført hos 4101 pasienter med hyperurikemi og urinsyregikt. I begge de pivotale fase 3-studier viste febuksostat en bedre evne til å senke og opprettholde urinsyrenivåene i serum sammenlignet med allopurinol. Det primære effektendepunktet i APEX- og FACT-studiene var andelen pasienter som i de siste 3 månedene hadde urinsyrenivåer i serum $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). I fase 3-studien CONFIRMS, hvor resultatene ble tilgjengelige etter at febuksostat ble gitt markedsføringstillatelse, var det primære effektendepunktet andelen av pasienter som hadde serumuratsnivåer $<6,0$ mg/dl ved siste besøk. Ingen pasienter med organtransplantat har deltatt i disse studiene (se pkt. 4.2).

APEX-studien: APEX-studien (Allopurinol and Placebo-controlled Efficacy study of Febuxostat) var en randomisert, dobbeltblindet, fase 3, multisenterstudie med varighet 28 uker. 1072 pasienter ble randomisert: placebo ($n=134$), febuksostat 80 mg daglig ($n=267$), febuksostat 120 mg daglig ($n=269$), febuksostat 240 mg daglig ($n=134$) eller allopurinol (300 mg daglig [$n=258$] til pasienter med serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl ved baseline eller 100 mg daglig [$n=10$] til pasienter med serumkreatinin $>1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl ved baseline). 240 mg febuksostat (2 ganger anbefalt høyeste dose) ble brukt som sikkerhetsvurderingsdose.

APEX-studien viste at effekten av behandling med både febuksostat 80 mg daglig og febuksostat 120 mg daglig var statistisk signifikant bedre i forhold til behandlingsarmen med de konvensjonelle dosene av allopurinol 300 mg ($n=258$)/100 mg ($n=10$) med hensyn til reduksjon av serumurinsyre til under 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (se tabell 2 og figur 1).

FACT-studien: FACT-studien (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) var en randomisert, dobbeltblindet, fase 3, multisenterstudie med varighet 52 uker. 760 pasienter ble randomisert: febuxostat 80 mg daglig (n=256), febuxostat 120 mg daglig (n=251) eller allopurinol 300 mg daglig (n=253).

FACT-studien viste at både febuxostat 80 mg og febuxostat 120 mg var statistisk signifikant bedre i forhold til den konvensjonelle dosen av allopurinol 300 mg med hensyn til reduksjon av og opprettholdelse av serumurinsyre på under 6 mg/dl (357 µmol/l).

Tabell 2 gir en oppsummering av resultatene for de primære effektendepunktene:

Tabell 2

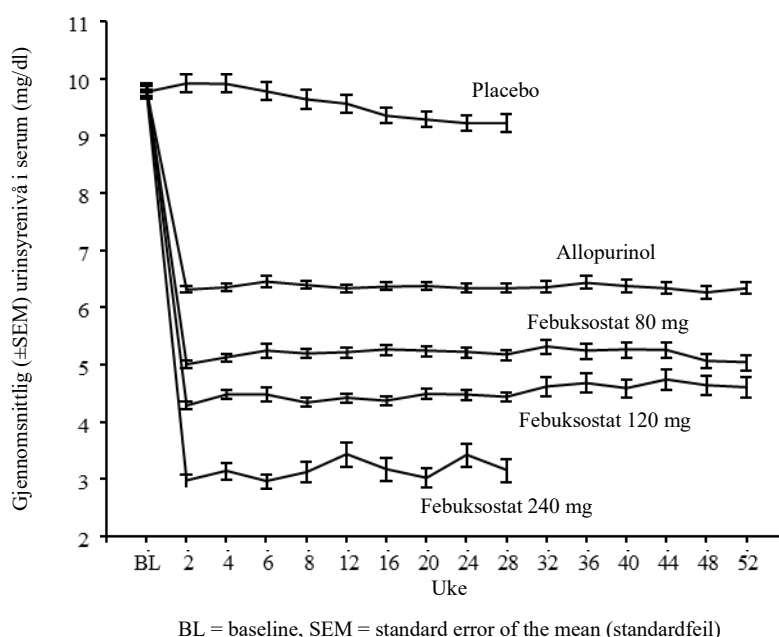
Andel pasienter med urinsyrenivå i serum <6,0 mg/dl (357 µmol/l) Siste tremånedersbesøk

Studie	Febuksostat 80 mg daglig	Febuksostat 120 mg daglig	Allopurinol 300/100 mg daglig ¹
APEX (28 uker)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 uker)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinerte resultater	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ resultater fra personer som fikk enten 100 mg daglig (n=10: pasienter med serumkreatinin >1,5 og ≤2,0 mg/dl) eller 300 mg daglig (n=509) ble lagt sammen for analyser.
* p < 0,001 mot allopurinol, # p < 0,001 mot 80 mg

Febuksostat senket urinsyrenivået i serum raskt og dette vedvarte. En reduksjon i urinsyrenivået i serum til <6,0 mg/dl (357 µmol/l) ble registrert ved besøket i uke 2, og ble opprettholdt gjennom behandlingen. Gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum over tid for hver behandlingsgruppe i de to pivotale fase 3-studiene er vist i figur 1.

Figur 1 Gjennomsnittlig urinsyrenivå i serum, kombinasjon av pivotale fase 3-studier



Merk: 509 pasienter fikk allopurinol 300 mg daglig, 10 pasienter med serumkreatinin $>1,5$ og $\leq 2,0$ mg/dl fikk doser med 100 mg daglig. (10 av 268 pasienter i APEX-studien). 240 mg febeksostat ble brukt til å evaluere sikkerheten til febeksostat ved to ganger anbefalt høyeste dose.

CONFIRMS-studien: CONFIRMS-studien var en randomisert, kontrollert, fase 3-studie med varighet 26 uker for vurdering av sikkerhet og effekt av febeksostat 40 mg og 80 mg sammenlignet med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos pasienter med urinsyregikt og hyperurikemi. 2269 pasienter ble randomisert: febeksostat 40 mg daglig ($n=757$), febeksostat 80 mg daglig ($n=756$) eller allopurinol 300/200 mg daglig ($n=756$). Minst 65% av pasientene hadde lett-moderat nedsatt nyrefunksjon (med kreatininclearance 30-89 ml/minutt). Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt var obligatorisk i perioden på 26 uker.

Andelen av pasienter med serumuratnivåer $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) ved siste besøk var henholdsvis 45% for 40 mg febeksostat, 67% for febeksostat 80 mg og 42% for allopurinol 300/200 mg.

Primært endepunkt i undergruppen av pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I APEX-studien ble effekt vurdert hos 40 pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dvs. serumkreatinin ved baseline $>1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl). Personer med nedsatt nyrefunksjon som ble randomisert til allopurinol fikk ikke høyere dose enn 100 mg daglig. I gruppen som fikk febeksostat ble primært effektendepunkt oppnådd hos 44% (80 mg daglig), 45% (120 mg daglig) og 60% (240 mg daglig) av pasientene sammenlignet med 0% for gruppene som ble behandlet med allopurinol 100 mg daglig og placebo.

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i prosentvis reduksjonen i urinsyre konsentrasjonen i serum hos friske forsøkspersoner uavhengig av nyrefunksjon (58% i gruppen med normal nyrefunksjon og 55% i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon).

En analyse hos pasienter med urinsyregikt og nedsatt nyrefunksjon ble definert prospektivt i CONFIRMS-studien, og viste at febeksostat var signifikant mer effektivt med hensyn til reduksjon av serumuratnivåer til $<6,0$ mg/dl sammenlignet med allopurinol 300 mg/200 mg hos pasienter med urinsyregikt og lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (65% av de undersøkte pasientene).

Primært endepunkt i undergruppen av pasienter med serumurinsyre ≥ 10 mg/dl

Ca. 40% av pasientene (kombinasjon av APEX og FACT) hadde en serumurinsyre på ≥ 10 mg/dl ved baseline. I denne undergruppen som fikk febeksostat ble det primære effektendepunktet (serumurinsyre $<6,0$ mg/dl ved siste 3 besøk) oppnådd hos 41% (80 mg daglig), 48% (120 mg daglig) og 66% (240 mg daglig) av pasientene sammenlignet med 9% hos gruppene som ble behandlet med allopurinol 300 mg/100 mg daglig og 0% hos gruppen som fikk placebo.

I CONFIRMS-studien var andelen av pasienter som oppnådde det primære effektendepunktet (serumurinsyre $<6,0$ mg/dl ved siste besøk) henholdsvis 27% (66/249) med febeksostat 40 mg daglig, 49% (125/254) med febeksostat 80 mg daglig og 31% (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg daglig, hos pasienter med et serumuratnivå ≥ 10 mg/dl ved baseline.

Kliniske resultater: endring i andelen pasienter som trenger behandling for oppblussing av urinsyregikt

APEX-studien: I løpet av den 8-ukers profylakseperioden hadde en større andel av pasientene i febeksostat 120 mg gruppen (36%) behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt sammenlignet med febeksostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) og placebo (20%). Oppblussingen økte etter profylakseperioden og ble gradvis redusert over tid. Mellom 46% og 55% av pasientene fikk behandling for oppblussing av urinsyregikt fra uke 8 til uke 28. Oppblussing av urinsyregikt i de 4 siste ukene av studien (ukene 24-28) ble observert hos 15% (febeksostat 80 mg, 120 mg), 4% (allopurinol 300 mg) og 20% (placebo) av pasientene.

FACT-studien: I løpet av den 8-ukers profylakseperioden hadde en større andel av pasientene i febeksostat 120 mg gruppen (36%) behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt

sammenlignet med febeksostat 80 mg (22%) og allopurinol 300 mg (21%) behandlingsgruppene. Etter den 8-ukers profylakseperioden økte forekomsten av oppblussing og ble gradvis redusert over tid (64% og 70% av pasientene fikk behandling for oppblussing av urinsyregikt i uke 8-52). Oppblussing av urinsyregikt i de 4 siste ukene av studien (ukene 49-52) ble observert hos 6-8% (febeksostat 80 mg, 120 mg) og 11% (allopurinol 300 mg) av pasientene.

Andelen av personer som trengte behandling for oppblussing av urinsyregikt (APEX- og FACT-studiene) var tallmessig lavere i gruppene som oppnådde et gjennomsnittlig uratnivå i serum etter baseline på <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eller <4,0 mg/dl sammenlignet med gruppen som oppnådde et gjennomsnittlig serumuratnivå etter baseline på ≥6,0 mg/dl i løpet av de siste 32 ukene av behandlingsperioden (intervall uke 20–24 til uke 49–52).

I CONFIRMS-studien var andelen av pasienter med behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt (dag 1 t.o.m. måned 6) henholdsvis 31% og 25% for febeksostat 80 mg og allopurinol. Det ble ikke observert noen forskjell mellom febeksostat 80 mg og 40 mg i andelen av pasienter med behov for behandling av oppblussing av urinsyregikt.

Langvarige åpne oppfølgingsstudier

EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fase 3, åpen, multisenter, randomisert, allopurinolkontrollert, sikkerhetsoppfølgingsstudie med pasienter som hadde fullført de pivotale fase 3-studiene (APEX eller FACT). Totalt 1086 pasienter ble inkludert: febeksostat 80 mg daglig (n=649), febeksostat 120 mg daglig (n=292) og allopurinol 300/100 mg daglig (n=145). Ca. 69% av pasientene trengte ingen behandlingsendring for å oppnå stabil behandling. Pasienter som hadde 3 påfølgende serumurinsyrenivåer >6,0 mg/dl ble tatt ut av studien.

Serumuratnivåer ble opprettholdt over tid (dvs. henholdsvis 91% og 93% av pasientene på opprinnelig behandling med febeksostat 80 mg og 120 mg hadde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl ved måned 36).

Data etter tre år viste en reduksjon i insidensen av oppblussing av urinsyregikt. Mindre enn 4% av pasientene trengte behandling for oppblussing (dvs. mer enn 96% av pasientene trengte ikke behandling for oppblussing) ved måned 16-24 og måned 30-36.

Henholdsvis 46% og 38% av pasientene på stabil behandling med febeksostat 80 eller 120 mg daglig hadde komplett bedring av primær, følbart tofus fra baseline til siste besøk.

FOCUS-studien (TMX-01-005) var en 5-årig, fase 2, åpen, multisenter, sikkerhetsoppfølgingsstudie med pasienter som hadde fullført 4 ukers dobbeltblindet dosering med febeksostat i TMX-00-004-studien. 116 pasienter ble inkludert og fikk febeksostat 80 mg daglig. 62% av pasientene trengte ingen dosejustering for å opprettholde serumurinsyrenivåer <6 mg/dl, og 38% av pasientene trengte en dosejustering for å oppnå en stabil dose.

Andelen av pasienter med serumuratnivåer <6,0 mg/dl (357 µmol/l) ved siste besøk var over 80% (81-100%) ved hver febeksostaddose.

I løpet av de kliniske fase-3-studiene ble det observert lette leverfunksjonsforstyrrelser hos pasienter behandlet med febeksostat (5,0%). Disse verdiene var de samme som ble rapportert for allopurinol (4,2%) (se pkt. 4.4). Økte TSH-verdier (>5,5 mikroIE/ml) ble observert hos pasienter ved langtidsbehandling med febeksostat (5,5%) og pasienter som fikk allopurinol (5,8%) i langvarige, åpne oppfølgingsstudier (se pkt. 4.4).

Langtidsstudier etter markedsføring

CARES-studien var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, non-inferiority studie som sammenliknet kardiovaskulære resultater med febeksostat kontra allopurinol hos pasienter med urinsyregikt og en historie med alvorlig kardiovaskulær sykdom, inkludert hjerteinfarkt, sykehusinnleggelse pga. ustabil angina pectoris, revaskulariserende behandling i kransårene eller hjernen, slag, sykehusinnleggelse for transitorisk iskemisk anfall (TIA), perifer karsykdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sykdom. For å oppnå en sUA på

under 6 mg/dl, ble dosen feboksostat titrert fra 40 mg opp til 80 mg (uavhengig av nyrefunksjon) og dosen allopurinol ble titrert med økning på 100 mg omgangen, fra 300 til 600 mg, hos pasienter med normal nyrefunksjon og lett nedsatt nyrefunksjon og fra 200 til 400 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det primære endepunktet i CARES var tiden til første gang MACE oppsto, hvor MACE er en sammensetning av ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, kardiovaskulære dødsfall og ustabil angina pectoris med akutt koronar revaskularisering.

Endepunktene (både primære og sekundære) ble analysert ut fra intention-to-treat (ITT) analyse, inkludert alle subjekter som ble randomisert og fikk minst en dose av legemidlet brukt i den dobbeltblinde studien.

Til sammen avsluttet 56,6 % av pasientene behandling tidligere enn planlagt og 45 % av pasientene fullførte ikke alle studiebesøkene.

Til sammen, ble 6190 pasienter fulgt opp i median 32 måneder og median eksponeringsvarighet var 728 dager for pasienter i feboksostatgruppen (n=3098) og 719 dager i gruppen som fikk allopurinol (n=3092).

Prosentatsen for det primære MACE-endepunktet var tilsvarende for behandlingsgruppene uansett om disse fikk feboksostat eller allopurinol (henholdsvis 10,8 % mot 10,4 % av pasientene), hazard ratio [HR] 1,03; tosidig repetert 95 % konfidensintervall [CI] 0,89-1,21).

I analysen av de individuelle MACE-komponentene var prosenten kardiovaskulære dødsfall høyere ved behandling med feboksostat enn med allopurinol (4,3 % mot 3,2 % av pasienter; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Prosentatsene med andre MACE-hendelser var tilsvarende for feboksostat- og allopurinol-gruppene, dvs. ikke-dødelig hjerteinfarkt (3,6 % mot 3,8 % av pasienter; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-dødelig slag (2,3 % mot 2,3 % av pasienter; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akutt revaskularisering pga. ustabil angina pectoris (1,6 % mot 1,8 % av pasienter; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Prosentatsen for dødelighet uansett årsak var også høyere med feboksostat enn med allopurinol (7,8 % mot 6,4 % av pasienter; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hovedsakelig grunnet den høyere prosentatsen med kardiovaskulære dødsfall i denne gruppen (se pkt. 4.4).

Prosentatsen for bekreftede sykehusinnleggelser grunnet hjertesvikt, sykehusinnleggelse for arytmier uten sammenheng med iskemi, venøs tromboembolisk hendelse og sykehusinnleggelse for transitorisk iskemisk anfall (TIA) var sammenliknbar for feboksostat og allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomisert, åpen, blindt-endepunkt studie som sammenliknet kardiovaskulær sikkerhetsprofil ved feboksostat versus allopurinol hos pasienter med kronisk hyperurikemi (der uratavsetninger allerede hadde oppstått) og kardiovaskulære risikofaktorer (det vil si pasienter 60 år og eldre og med minst en annen kardiovaskulær risikofaktor). Pasienter som skulle delta i studien fikk behandling med allopurinol i forkant av randomisering, og dosejustering ble foretatt ved behov i henhold til klinisk vurdering, EULAR-anbefalinger og godkjent dosering. Etter den innledende allopurinol fasen, ble pasienter med en sUA på <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) eller som fikk maksimal tolerert dose eller maksimalt tillatt dose av allopurinol, randomisert med en ratio på 1:1 for å behandles med enten feboksostat eller allopurinol. Det primære endepunktet i FAST-studien var tiden frem til det første gang oppsto en hendelse som inngår i endepunktet i Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC) sammensatte endepunkt, herunder: i) sykehusinnleggelse på grunn av ikke-fatal hjerteinfarkt eller positiv biomarkør for akutt koronarsyndrom (AKS); ii) ikke-fatal slag; iii) død forårsaket av en kardiovaskulær hendelse. Den primære analysen var basert på en per protocol tilnærming.

Til sammen ble 6128 pasienter randomisert, 3063 til feboksostat og 3065 til allopurinol.

I den primære per protocol analysen var feboksostat ikke underlegen allopurinol i forekomsten av det primære endepunkt, som oppsto hos 172 pasienter (1,72 hendelser per 100 pasientår) som sto på feboksostat sammenliknet med 241 pasienter (2,05 hendelser per 100 pasientår) som sto på allopurinol, med en justert HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), p<0,001. Per protocol analysen av det primære endepunktet hos undergruppen med pasienter med en sykehistorie med hjerteinfarkt, slag eller akutt koronarsyndrom viste ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene: det oppsto hendelser hos 65 pasienter (9,5%) i feboksostatgruppen og hos 83 pasienter (11,8%) i allopurinolgruppen; justert HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); p=0,202.

Behandling med febeksostat var ikke assosiert med en økning i kardiovaskulære dødsfall eller dødelighet uansett årsak, til sammen eller i undergruppen med pasienter med en sykehistorie med hjerteinfarkt, slag eller akutt koronarsyndrom på baseline. Til sammen var det færre dødsfall i febeksostatgruppen (62 kardiovaskulære dødsfall og 108 dødsfall uansett av årsak) enn i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulære dødsfall og 174 dødsfall uansett årsak).

Det var en større reduksjon i urinsyrenivåene ved behandling med febeksostat sammenliknet med behandling med allopurinol.

Tumorlysesyndrom

FLORENCE (FLO-01)-studien vurderte effekt og sikkerhet av febeksostat til forebygging og behandling av tumorlysesyndrom. Febeksostat C viste en raskere og bedre uratreduserende aktivitet enn allopurinol.

FLORENCE var en randomisert (1:1), dobbeltblind fase III, pivotal studie som sammenlignet febeksostat 120 mg en gang daglig med allopurinol 200 til 600 mg daglig (gjennomsnittlig allopurinol daglig dose [$\pm$ standardavvik]: $349,7 \pm 112,90$), med hensyn til kontroll av serumurinsyrenivåer. Pasienter som skulle delta i studien måtte være kandidater for allopurinolbehandling eller ikke ha tilgang til rasburikase. Primære endepunkter var serumurinsyre areal under kurven (AUC sUA₁₋₈) og endring i serumkreatinin (sC) nivåer, begge fra baseline til Dag 8.

Totalt 346 pasienter, som gjennomgikk kjemoterapi for hematologisk malignitet med middels til høy risiko for TLS, var inkludert i studien. Gjennomsnittlig AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) var signifikant lavere med febeksostat ($514,0 \pm 225,71$ vs. $708,0 \pm 234,42$; forskjell i minste kvadraters gjennomsnitt: $-196,794$ (95% konfidensintervall: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Videre, var gjennomsnittlige serumurinsyrenivåer signifikant lavere med febeksostat etter de første 24 timene av behandlingen og ved alle oppfølgingstidspunkter senere. Ingen signifikant forskjell ble funnet for endring i gjennomsnittlig serumkreatinin (%) mellom febeksostat og allopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ vs. $-4,92 \pm 16,70$ respektivt; forskjell i minste kvadrater gjennomsnitt: $4,0970$ [95% konfidensintervall: $-0,6467$; $8,8406$]; $-p = 0,0903$). Med hensyn til sekundære endepunkter, ble ingen signifikant forskjell funnet for insidens av laboratorie TLS (8,1% og 9,2% mellom febeksostat- og allopurinolarmene, respektivt, relativ risiko: $0,875$ [95% konfidensintervall: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) eller for klinisk TLS (1,7% og 1,2% mellom febeksostat- og allopurinolarmene, respektivt; relativ risiko: $0,994$ [95% konfidensintervall: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Insidensen av alle uønskede tegn og symptomer (treatment-emergent signs and symptoms) var 67,6% og 64,7% for febeksostat og allopurinol, respektivt, og insidensen av bivirkninger var 6,4% for begge legemidlene. I FLORENCE studien var febeksostat forbundet med bedre kontroll av serumurinsyrenivåer enn allopurinol hos pasienter som var randomisert til å få det sistnevnte legemidlet. Ingen data som sammenligner febeksostat med rasburikase er tilgjengelige. Effekt og sikkerhet av febeksostat er ikke etablert hos pasienter med akutt alvorlig TLS, f.eks. hos pasienter der andre uratnedsettende regimer var mislykket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske forsøkspersoner økte de maksimale plasmakonsentrasjonene ($C_{\max}$) og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for febeksostat proporsjonalt med dosen etter enkle og gjentatte doser på 10–120 mg. For doser mellom 120 mg og 300 mg ble det observert en økning i AUC for febeksostat som var større enn doseproporsjonal. Det er ingen merkbar akkumulering når doser på 10–240 mg administreres hver 24. time. Febeksostat har en tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 5–8 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske populasjonsanalyser ble utført hos 211 pasienter med hyperurikemi og urinsyregikt som ble behandlet med febeksostat 40–240 mg daglig. Generelt er de farmakokinetiske parametrene for febeksostat beregnet ut fra disse analysene, konsistente med de som er målt hos friske forsøkspersoner. Dette indikerer at friske forsøkspersoner er representative for farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering av pasientpopulasjonen med urinsyregikt.

Absorpsjon

Febuksostat absorberes raskt ($t_{\max}$ på 1,0–1,5 t) og godt (minst 84%). Etter enkle eller gjentatte orale doser på 80 og 120 mg én gang daglig, er $C_{\max}$ henholdsvis ca. 2,8–3,2 µg/ml og 5,0–5,3 µg/ml. Absolutt biotilgjengelighet av febuksostat i tablettform er ikke undersøkt.

Etter gjentatte orale doser på 80 mg én gang daglig eller en enkeltdose på 120 mg sammen med et måltid med høyt fettinnhold, var det en reduksjon på henholdsvis 49% og 38% i $C_{\max}$ og på 18% og 16% i AUC. Det ble imidlertid ikke sett noen klinisk signifikante endringer i prosentvis reduksjon i urinsyre konsentrasjonen i serum der dette ble testet (80 mg, gjentatte doser). Febuksostat kan derfor tas uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}/F) for febuksostat er i området 29 til 75 liter etter orale doser på 10–300 mg. Plasmaproteinbindingen av febuksostat er ca. 99,2% (primært til albumin) og er konstant i konsentrasjonsområdet som oppnås med doser på 80 og 120 mg. Plasmaproteinbindingen av de aktive metabolittene er i området fra ca. 82% til 91%.

Biotransformasjon

Febuksostat metaboliseres i høy grad ved konjugering *via* enzymsystemet uridindifosfatglukuronyltransferase (UDPGT) og oksidering *via* cytokrom P450(CYP)-systemet. Fire farmakologisk aktive hydroksylmetabolitter er identifisert. Av disse ble tre funnet i plasma hos mennesker. Studier *in vitro* med humane levermikrosomer viste at disse oksidative metabolittene ble dannet primært av CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eller CYP2C9, og febuksostatglukuronid ble hovedsakelig dannet av UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Eliminasjon

Febuksostat elimineres både via lever og nyrer. Etter en oral dose på 80 mg med ^{14}C -merket febuksostat ble ca. 49% av dosen gjenfunnet i urinen som uendret febuksostat (3%), acylglukuronidet til virkestoffet (30%), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (13%) og andre ukjente metabolitter (3%). I tillegg til utskilling via urinen, ble ca. 45% av dosen gjenfunnet i fæces som uendret febuksostat (12%), acylglukuronidet til virkestoffet (1%), dets kjente oksidative metabolitter og deres konjugater (25%) og andre ukjente metabolitter (7%).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatte doser med febuksostat på 80 mg hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, ble ikke $C_{\max}$ for febuksostat endret i forhold til hos personer med normal nyrefunksjon. Gjennomsnittlig total AUC for febuksostat økte ca. 1,8 ganger fra 7,5 µg·time/ml i gruppen med normal nyrefunksjon til 13,2 µg·time/ml i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. $C_{\max}$ og AUC for de aktive metabolittene økte opptil henholdsvis 2 og 4 ganger. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatte doser med febuksostat på 80 mg hos pasienter med lett (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsatt leverfunksjon ble ikke $C_{\max}$ og AUC for febuksostat og dets metabolitter signifikant endret sammenlignet med hos personer med normal leverfunksjon. Ingen studier er utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).

Alder

Det ble ikke observert signifikante endringer i AUC for febuksostat eller dets metabolitter etter gjentatte orale doser av febuksostat hos eldre, sammenlignet med yngre, friske personer.

Kjønn

Etter gjentatte orale doser med febeksostat var $C_{\max}$ og AUC henholdsvis 24% og 12% høyere hos kvinner enn hos menn. Vektkorrigert $C_{\max}$ og AUC var imidlertid like for kjønnene. Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det vanligvis observert effekter ved doser over den maksimale humane eksponering.

Farmakokinetisk modellering og simulering av data fra rotter antyder at den kliniske dosen merkaptopurin/azatioprin bør reduseres til 20 % eller mindre av den tidligere foreskrevne dosen når den administreres samtidig med febeksostat for å hindre eventuelle hematologiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

Karsinogenese, mutagenese, nedsatt fertilitet

Hos hannrotter ble det påvist en signifikant økning i urinblæretumorer (papillomer og karsinomer i overgangsepitetet) kun i forbindelse med xantinavleiring (calculi) i høydosegruppen, ved omtrent 11 ganger human eksponering. Det var ingen signifikant økning i noen andre tumortyper, verken hos hann- eller hunnmus eller hann- eller hunnrotter. Disse funnene antas å skyldes artsspesifikk purinmetabolisme og urinsammensetning og antas å ikke være relevante for klinisk bruk.

Standardtester for gentoksisitet viste ingen biologisk relevante gentoksiske effekter for febeksostat.

Febeksostat i orale doser på opptil 48 mg/kg/dag hadde ingen effekt på fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter.

Det var ingen tegn til nedsatt fertilitet, teratogene effekter eller fosterskade på grunn av febeksostat. Det forekom maternal toksisitet ved høye doser fulgt av en reduksjon i ablaktasjonsindeks og redusert utvikling av avkommet hos rotter ved ca. 4,3 ganger human eksponering. Teratologistudier utført hos drektige rotter ved ca. 4,3 ganger og drektige kaniner ved ca. 13 ganger human eksponering viste ingen teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannholdig silika
Kolloidal vannfri silika
Krysspovidon
Talkum

Tablettdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Etylcellulose
Gult jernoksid (E172)
Triacetin
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
For flasker: Brukes innen 180 dager etter anbrudd

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

(PVC/oPA/Alu)/Alu blisterpakninger (med tørkemiddel) med 14, 28, 84 tabletter, kalenderblisterpakninger med 28, 84 tabletter og perforerte endoseblisterpakninger med 28 × 1 tabletter.

(oPA/Alu/PVC)/Alu-blisterpakninger med 14, 28, 42, 84 tabletter, kalenderblisterpakninger med 28, 84 tabletter og perforerte endoseblisterpakninger med 28 x 1 tabletter og flerpakninger med 84 (2 pakninger à 42) tabletter.

HDPE-flaske med lukkemekanisme bestående av skrulokk i polypropylen (PP) med tørkemiddel og inneholdende 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012

EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juni 2017

Dato for siste fornyelse: 16. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungarn

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (BLISTERPAKNINGER OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter (tabletter)

[Blisterpakninger]

14 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
28 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
42 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
84 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
28 x 1 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
28 tabletter, filmdrasjerte (kalender) (tabletter)
84 tabletter, filmdrasjerte (kalender) (tabletter)

[Flasker]

28 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
84 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

[Kun for flasker]

Tørkemiddel må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

[Kun for flasker]:

Brukes innen 180 dager etter anbrudd

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Febuxostat Viatris 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE
--

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
--

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE TIL FLERPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 84 (2 pakninger à 42) tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/17/1194/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Febuxostat Viartis 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE TIL FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmdrasjerte tabletter (tabletter)

Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/17/1194/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Febuxostat Viartis 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter (tabletter)

28 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

84 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Brukes innen 180 dager etter anbrudd

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

[Kun for kalenderblisterpakninger]

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENDOSE BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 80 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (BLISTERPAKNINGER OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter (tabletter)

[Blisterpakninger]

14 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
28 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
42 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
84 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
28 x 1 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
28 tabletter, filmdrasjerte (kalender) (tabletter)
84 tabletter, filmdrasjerte (kalender) (tabletter)

[Flasker]

28 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)
84 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

[Kun for flasker]

Tørkemiddel må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

[Kun for flasker]

Brukes innen 180 dager etter anbrudd

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Febuxostat Viatris 120 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE
--

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
--

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE TIL FLERPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 84 (2 pakninger à 42) tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/17/1194/028

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Febuxostat Viartis 120 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE TIL FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmdrasjerte tabletter (tabletter)

Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/17/1194/028

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Febuxostat Viartis 120 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER(ER)

Hver tablett inneholder 120 mg febuxostat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter (tabletter)

28 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

84 tabletter, filmdrasjerte (tabletter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Brukes innen 180 dager etter anbrudd

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

[Kun for kalenderblisterpakninger]

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENDOSE BLISTERS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter, filmdrasjerte
febuxostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Febuxostat Viatris 80 mg filmdrasjerte tabletter Febuxostat Viatris 120 mg filmdrasjerte tabletter febuxostat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Febuxostat Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Febuxostat Viatris
3. Hvordan du bruker Febuxostat Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Febuxostat Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Febuxostat Viatris er og hva det brukes mot

Febuxostat Viatris tabletter inneholder virkestoffet febuxostat og brukes til å behandle urinsyregikt, som er forbundet med for høyt nivå av en forbindelse som kalles urinsyre (urat) i kroppen. Noen mennesker kan få for mye urinsyre i blodet slik at urinsyren ikke lenger kan holde seg oppløst. Når dette skjer, kan det danne seg krystaller av urinsyre i og rundt leddene og nyrene. Disse krystallene kan forårsake plutselig, kraftig smerte, rødhet, varmek følelse og hevelse i et ledd (anfall av såkalt urinsyregikt). Hvis tilstanden ikke behandles, kan det dannes større avleiringer, kalt tofusknuter, i og rundt leddene. Slike tofusknuter kan forårsake skade på ledd og bein.

Febuxostat Viatris virker ved å redusere mengden av urinsyre. Når Febuxostat Viatris brukes én gang daglig holdes urinsyrenivået lavt, dannelsen av krystaller stoppes, og symptomene reduseres over tid. Hvis urinsyrenivået holdes tilstrekkelig lavt over en lang nok periode, kan også tofusknutene skrumpe inn.

Febuxostat Viatris 120 mg tabletter er også brukt til å behandle og forebygge høye blodnivåer av urinsyre som kan forekomme når du begynner med kjemoterapi for blodkreft. Ved kjemoterapi blir kreftceller ødelagt og urinsyrenivåer øker i blodet, om ikke dannelse av urinsyre forhindres.

Febuxostat Viatris er til voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Febuxostat Viatris

Bruk ikke Febuxostat Viatris

- dersom du er allergisk overfor febuxostat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Febuxostat Viatris:

- dersom du har eller har hatt hjertesvikt, hjerteproblemer eller slag
- dersom du har eller har hatt nyresykdom og/eller alvorlig allergisk reaksjon overfor allopurinol (et legemiddel som brukes til å behandle urinsyregikt)
- dersom du har eller har hatt leversykdom eller leverfunksjonsforstyrrelser
- dersom du behandles for høye urinsyrenivåer som et resultat av Lesch-Nyhan-syndrom (en sjelden arvelig tilstand med for mye urinsyre i blodet)
- dersom du har problemer med skjoldbruskkjertelen

Avbryt behandling med dette legemidlet hvis du får allergiske reaksjoner overfor Febuxostat Viatris (se også avsnitt 4). Mulige symptomer på allergiske reaksjoner kan være:

- utslett, inkludert alvorlige former (f.eks. blemmer, knuter, kløende og flassende utslett), kløe
- hevelse i armer, ben eller ansikt
- pustevansker
- feber med forstørrede lymfeknuter
- men også alvorlige, livstruende allergiske tilstander med hjerte- og kretsløpssvikt.

Legen kan velge å avbryte din behandling med Febuxostat Viatris for alltid.

Det har vært sjeldne tilfeller av mulig livstruende hudutslett (Stevens-Johnsons syndrom) ved bruk av febuxostat, som først ser ut som rødlige prikker eller runde flekker ofte med en blemme i midten, på overkroppen. Det kan også omfatte sår i munn, svelg, nese og kjønnsorganer samt konjunktivitt (røde og hovne øyne). Utslettet kan utvikle seg til omfattende blemmedannelse eller avskalling av huden.

Hvis du har fått Stevens-Johnsons syndrom ved bruk av febuxostat, skal du aldri bruke Febuxostat Viatris igjen. Hvis du får et utslett eller slike hudsymptomer, skal du straks rådføre deg med en lege og fortelle at du tar dette legemidlet.

Dersom du har et anfall av urinsyregikt nå (plutselig, kraftig smerte, ømhet, rødhet, varmfølelse og hevelser i et ledd), vent først til anfallet av urinsyregikt avtar før du begynner behandlingen med Febuxostat Viatris.

Hos enkelte kan urinsyregikten blusse opp når de begynner med visse legemidler som kontrollerer urinsyrenivået. Ikke alle opplever dette, men du kan få oppblussing selv om du bruker Febuxostat Viatris, særlig i løpet av de første ukene eller månedene med behandling. Det er viktig at du fortsetter å bruke Febuxostat Viatris selv om du opplever oppblussing, fordi Febuxostat Viatris fremdeles virker ved å redusere mengden urinsyre. Hvis du fortsetter å ta Febuxostat Viatris hver dag vil urinsyregikten etter hvert blusse sjeldnere opp og bli mindre smertefull.

Dersom det er nødvendig vil legen din ofte forskrive andre legemidler som bidrar til å forebygge eller behandle symptomene på oppblussing (som smerter eller hevelser i leddene).

Hos pasienter med svært høye nivåer av salter fra urinsyre (f.eks. de som gjennomgår kjemoterapi for kreft), kan behandling med urinsyrenedsettende legemidler føre til avsetning av xanthin i urinveiene, med mulige stener, til tross for at dette ikke er observert hos pasienter behandlet med Febuxostat Viatris for tumorlysesyndrom.

Legen din kan be deg om å ta blodprøver for å sjekke at leveren din fungerer normalt.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått.

Andre legemidler og Febuxostat Viatris

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig at du informerer lege eller apotek hvis du bruker legemidler som inneholder noen av virkestoffene som er nevnt nedenfor. Disse legemidlene og Febuxostat Viatris kan påvirke hverandre, og dermed kan legen ønske å gjøre nødvendige tiltak:

- Merkaptopurin (brukes til å behandle kreft)
- Azatioprin (brukes til å svekke immunforsvaret)
- Teofyllin (brukes til å behandle astma)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent om febuxostat kan forårsake fosterskade. Febuxostat Viatris bør ikke brukes under svangerskap. Det er ikke kjent om febuxostat går over i morsmelk. Ikke bruk Febuxostat Viatris hvis du ammer eller planlegger å amme.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær klar over at du kan oppleve svimmelhet, tretthet, tåkesyn og nummenhet eller prikkende/stikkende følelse under behandling, og at du ikke bør kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever dette.

Febuxostat Viatris inneholder laktose

Febuxostat Viatris tabletter inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Febuxostat Viatris inneholder natrium

Febuxostat Viatris tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Febuxostat Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den vanlige dosen er en tablett daglig. Baksiden av kalenderblisterpakningen er merket med ukedager for å hjelpe deg å sjekke at du har tatt din daglige dose.
- Tablettene tas gjennom munnen og kan tas med og uten mat.

Urinsyregikt

Febuxostat Viatris finnes som tablett på 80 mg eller 120 mg. Legen din har forskrevet den styrken som er best egnet for deg.

Fortsett å bruke Febuxostat Viatris hver dag, selv om du ikke opplever oppblussing eller anfall av urinsyregikt.

Forebygging og behandling av høye urinsyrenivåer hos pasienter som gjennomgår kjemoterapi

Febuxostat Viatris er tilgjengelig som en 120 mg tablett.

Begynn å ta Febuxostat Viatris to dager før kjemoterapi og fortsett å bruke det i følge råd fra legen. Behandling er vanligvis kortvarig.

Dersom du tar for mye av Febuxostat Viatris

Ved utilsiktet overdosering må du rådføre deg med legen din eller kontakte nærmeste legevakt eller avdeling for øyeblikkelig hjelp.

Dersom du har glemt å ta Febuxostat Viatris

Hvis du har glemt en dose med Febuxostat Viatris, tar du den så snart du husker det, hvis det ikke er like før du skal ta neste dose. Da hopper du over den glemte dosen og tar neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Febuxostat Viatris

Selv om du føler deg bedre må du ikke slutte å bruke Febuxostat Viatris uten å rådføre deg med legen din. Hvis du slutter å bruke Febuxostat Viatris kan urinsyrenivået begynne å øke igjen, og symptomene dine kan forverres fordi det danner seg nye krystaller av urinsyre i og rundt ledd og nyrer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avbryt behandling med dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart eller nærmeste sykehus, hvis disse sjeldne bivirkningene (kan ramme inntil 1 av 1000 personer) forekommer, da en alvorlig allergisk reaksjon kan oppstå.

- anafylaktiske reaksjoner, legemiddeloverfølsomhet (se også avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).
- mulig livstruende hudutslett kjennetegnet ved dannelse av blemmer og avskalling av huden og innsiden av kroppens hulrom, f.eks. munn og kjønnsorganer, smertefulle sår i munn og/eller kjønnsorganområdet, sammen med feber, sår hals og tretthet (Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse), eller med forstørrede lymfeknuter, leverforstørrelse, hepatitt (eventuelt leversvikt), økning i antall hvite blodceller i blodet (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer - DRESS) (se avsnitt 2)
- generaliserte hudutslett

Andre bivirkninger som ikke er nevnt over er listet under.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer) er:

- unormale leverprøveresultater
- diaré
- hodepine
- utslett (inkludert forskjellige typer utslett, se nedenfor i avsnittene “mindre vanlige” og “sjeldne”)
- kvalme
- økning i symptomer på urinsyregikt
- lokal hevelse på grunn av opphopning av væske i vev (ødem)
- svimmelhet
- kortpustethet
- kløe
- smerter i armer og ben, smerte/verking i muskler/ledd
- utmattelse (fatigue)

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer) er:

- nedsatt appetitt, endrede blodsukknivåer (diabetes), der kraftig tørste kan være et symptom, økt mengde av fett i blodet, vektøkning
- manglende sexlyst
- søvnproblemer, søvnighet
- nummenhet, prikkende/stikkende, nedsatt eller endret følelse (hypestesi, hemiparese eller parestesi), endret smakssans, redusert luktesans (hyposmi)
- unormalt EKG (hjernteundersøkelse), uregelmessig eller rask hjerterytme, hjertebank (palpitasjon)
- hetetokter eller rødme (f.eks. rødhet i ansikt eller på hals), økt blodtrykk, blødning (indre blødning bare observert hos pasienter som får kjemoterapi for blodsykdommer)
- hoste, ubehag eller smerter i brystet, betennelse i nesegangene og/eller svelget (øvre luftveisinfeksjon), bronkitt, nedre luftveisinfeksjon
- munntørrehet, magesmerter/ubehag eller luft i magen, smerter i øvre del av magen, halsbrann/fordøyelsesproblemer, forstoppelse, hyppig avføring, oppkast, ubehag i magen
- kløende utslett, elveblest (hudutslett), betennelse i huden, misfarget hud, små røde eller lilla flekker på huden, små flate røde flekker på huden, flate røde områder på huden som er dekket med små sammenflytende klumper, utslett, hudområder med rødme og flekker, økt svetting, nattesvette, alopeci, rødhet i huden (erytrem), psoriasis, eksem, andre typer hudlidelser
- muskelkramper, muskelsvakhet, betennelse i slimposen rundt ledd eller artritt (betennelse i ledd som vanligvis følges av smerter, hovenhet og/eller stivhet) ryggsmarter, muskelspasmer, stivhet i muskler og/eller ledd
- blod i urinen, unormalt hyppig vannlating, unormale urinprøver (økt proteinnivå i urinen), nedsatt nyrefunksjon, urinveisinfeksjon
- brystmerter, ubehag i brystet
- steiner i galleblæren eller gallegangene (gallestein)
- økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon (TSH)
- endret blodsammensetning eller antall blodceller eller blodplater (unormale blodprøveresultater)
- nyrestein
- ereksjonsproblemer
- nedsatt aktivitet i skjoldbruskkjertelen, tåkesyn, synsendringer
- øresus
- rennende nese
- munnsår
- betennelse i bukspyttkjertelen: vanlige symptomer er magesmerter, kvalme og oppkast
- påtrengende vannlatingsbehov
- smerte
- ubehag
- økt INR
- knusningsskade (kontusjon)
- hovne lepper

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer) er:

- muskelskade, en tilstand som i sjeldne tilfeller kan være alvorlig. Den kan medføre muskelproblemer, og den kan, særlig hvis du samtidig føler deg uvel eller har høy kroppstemperatur, skyldes unormal muskelnedbrytning. Kontakt lege umiddelbart dersom du får muskelsmerter, ømhet eller svakhet
- kraftig hevelse i dype hudlag, spesielt rundt øyne, kjønnsorganer, hender, føtter eller tunge, eventuelt med plutselige pustevansker
- høy feber i kombinasjon med meslingaktig hudutslett, forstørrede lymfeknuter, leverforstørrelse, hepatitt (eventuelt leversvikt), økning i antall hvite blodceller i blodet (leukocytose, med eller uten eosinofili)
- ulike typer utslett (f.eks. med hvite flekker, med blemmer, med pussholdige blemmer, med hudavskalling, meslingaktig utslett), utbredt erytem, nekrose (vevsdød) og blemmedannelse

med løsning av overhud og slimhinner, som medfører avskalling og eventuelt sepsis (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)

- nervøsitet
- tørste
- vekttnap, økt appetitt, ukontrollert tap av appetitt (anoreksi)
- unormalt lavt antall blodceller (hvite eller røde blodceller eller blodplater)
- endret eller redusert urinmengde på grunn av nyrebetennelse (tubulointerstitiell nefritt)
- leverbetennelse (hepatitt)
- gulning av huden (gulsott)
- betennelse i blæren
- leverskade
- økt nivå av kreatinfosfokinase i blod (et tegn på muskelskade)
- plutselig hjertedød
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- depresjon
- søvnforstyrrelser
- tap av smakssans
- brennende følelse
- svimmelhet (vertigo)
- sirkulasjonssvikt
- lungebetennelse (pneumoni)
- munnsår; betennelse i munnen
- hull i magesekk eller tarm (gastrointestinal perforasjon)
- skade i rotatorkappen
- polymyalgia revmatika
- varmekfølelse
- plutselig tap av synet grunnet blokkering av en arterie i øyet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Febuxostat Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen etter ”Utløpsdato”/”EXP”.

Utløpsdatoen henviser til siste dagen i den måneden.

For flasker: Brukes innen 180 dager etter åpning.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Febuxostat Viatris

Virkestoff er febuxostat. Én tablett inneholder 80 mg eller 120 mg febuxostat.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: laktose (se avsnitt 2, “Laktose og natriuminnhold”), mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannholdig silika og kolloidal vannfri silika, krysspovidon, talkum .

Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), etylcellulose, gult jernoksid (E172), triacetin og svart jernoksid (E172).

Hvordan Febuxostat Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Febuxostat Viatris filmdrasjerte tabletter er gule, kapselformede, bikonvekse tabletter. Tablettene på 80 mg er merket med M på den ene siden av tablett og FX3 på den andre siden. Tablettene på 120 mg er merket med M på den ene siden av tablett og FX4 på den andre siden.

Febuxostat Viatris 80 mg og 120 mg filmdrasjerte tabletter finnes i blisterpakninger med 14, 28, 42 og 84 tabletter, kalenderblisterpakninger med 28 og 84 tabletter og perforerte endoseblisterpakninger med 28 x 1 tabletter og flerpakninger med 84 filmdrasjerte tabletter bestående av 2 pakninger som inneholder 42 filmdrasjerte tabletter hver.

Febuxostat Viatris 80 mg og 120 mg filmdrasjerte tabletter finnes i plastflasker med 28 og 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H2900 Komárom
Ungarn

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виаатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: + 371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatriis 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

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.