

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 80 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 236,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

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

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

#### *Ældre*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

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

#### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

Oral anvendelse.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Hjerte-kar-lidelser

Under udviklingen af produktet og i ét forsøg efter registrering (CARES) blev der hos patienter med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen (f.eks. myokardieinfarkt, hjerteanfald eller ustabil angina) observeret et højere antal letale kardiovaskulære hændelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Dog viste et efterfølgende forsøg efter registrering (FAST), at febuxostat ikke var inferior sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af både letale og ikke-letale kardiovaskulære hændelser.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og de skal løbende monitoreres. Yderligere oplysninger om den kardiovaskulære sikkerhed ved febuxostat fremgår af pkt. 4.8 og 5.1.

#### Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

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

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

#### Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

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

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

#### Aflejring af xanthin

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

#### Mercaptopurin/azathioprin

Febuxostat bør ikke anvendes til patienter, der samtidig er i behandling med mercaptopurin/azathioprin, da hæmning af xanthinoxidase forårsaget af febuxostat kan medføre øgede plasmakoncentrationer af mercaptopurin/azathioprin, som kan føre til alvorlig toksicitet. Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

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

#### Organtransplanterede patienter

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

#### Theophyllin

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

#### Leversygdomme

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

#### Thyroideasygdomme

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

#### Hjælpstoffer

Febuxostat Viatrix tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, total lactase deficiency eller glucose/galactosemalabsorption.

Febuxostat Viatrix tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Mercaptopurin/azathioprin

På grund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre myelotoksicitet.

Dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3). At den foreslåede dosisjustering, som var baseret på en modellering og simuleringsanalyse med non-kliniske data for rotter, var tilstrækkelig, blev bekræftet af resultaterne af et klinisk lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med sunde frivillige, der fik 100 mg azathioprin alene og en reduceret dosis anthioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

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

### Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

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

### Theophyllin

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

### Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering

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

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

### Induktorer af glukuronidering

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

### Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin

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

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

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

#### Desipramin/CYP2D6-substrater.

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

#### Antacida

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg), sikkerhedsstudier efter godkendelse (FAST-studiet: 3.001 forsøgspersoner behandlet med doser fra 80 mg til 120 mg) og erfaring efter markedsføringen er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarre, kvalme, hovedpine, svimmelhed, dyspnø, udslæt, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, ødem og træthed. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer, samt sjældne tilfælde af dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

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

*Tabel 1: Bivirkninger i kombinerede langvarige fase 3-forlængelsesstudier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og erfaring efter markedsføringen*

Blod og lymfesystem	<u>Sjældne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anæmi <sup>#</sup>
Immunsystemet	<u>Sjældne</u> Anafylaktisk reaktion*, lægemiddeloverfølsomhed*
Det endokrine system	<u>Ikke almindelige</u> Stigning i thyroideastimulerende hormon, hypothyreoidisme <sup>#</sup>
Øjne	<u>Ikke almindelige</u> Uskarpt syn <u>Sjældne</u> Nethindearterieokklusion <sup>#</sup>
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelige***</u> Udbrud af arthritis urica <u>Ikke almindelige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigning <u>Sjældne</u> Vægttab, øget appetit, anoreksi
Psykkiske forstyrrelser	<u>Ikke almindelige</u> Nedsat libido, insomni <u>Sjældne</u> Nervøsitet, nedtrykthed <sup>#</sup> , søvnforstyrrelse <sup>#</sup>
Nervesystemet	<u>Almindelige</u> Hovedpine, svimmelhed <u>Ikke almindelige</u> Paræstesi, hemiparese, døsigthed, letargi <sup>#</sup> , smagsforandringer, hypæstesi, hyposmi <u>Sjældne</u> Ageusi <sup>#</sup> , brændende fornemmelse <sup>#</sup>
Øre og labyrint	<u>Ikke almindelige</u> Tinnitus <u>Sjældne</u> Vertigo <sup>#</sup>

Hjerte	<u>Ikke almindelige</u> Atrieflimren, palpitationer, unormalt ekg, arytmie <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)*
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige</u> Hypertension, flushing, hedeture <u>Sjældne</u> Kredsløbskollaps <sup>#</sup>
Luftveje	<u>Almindelige</u> Dyspnø <u>Ikke almindelige</u> Bronkitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion <sup>#</sup> , hoste, rhinorrhoea <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Lungebetændelse <sup>#</sup>
Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige</u> Diarre <sup>**</sup> , kvalme <u>Ikke almindelige</u> Abdominalmerter, øvre abdominalsmerter <sup>#</sup> , abdominal distension, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener, mundsår, hævelse af læber <sup>#</sup> , pankreatitis <u>Sjældne</u> Gastrointestinal perforation <sup>#</sup> , stomatitis <sup>#</sup>
Lever og galdeveje	<u>Almindelige</u> Leverfunktionsforstyrrelser <sup>**</sup> <u>Ikke almindelige</u> Cholelithiasis <u>Sjældne</u> Hepatitis, ikterus <sup>*</sup> , leverskader <sup>*</sup> , cholecystitis <sup>#</sup>
Hud og subkutane væv	<u>Almindelige</u> Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor) , pruritus <u>Ikke almindelige</u> Dermatitis, urticaria, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, hyperhidrose, alopeci, eksem <sup>#</sup> , erytem, nattesved <sup>#</sup> , psoriasis <sup>#</sup> , kløende udslæt <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>*</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>*</sup> , angioødem <sup>*</sup> , lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer <sup>*</sup> , generaliseret udslæt (alvorligt) <sup>*</sup> , eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Almindelige</u> Artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter <sup>#</sup> <u>Ikke almindelige</u> Arthritis, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelpasmer, stramme muskler, bursitis, hævede led <sup>#</sup> , rygsmarter <sup>#</sup> , muskuloskeletal stivhed <sup>#</sup> , stive led <u>Sjældne</u> Rabdomyolyse <sup>*</sup> , rotator cuff-syndrom <sup>#</sup> , polymyalgia rheumatica <sup>#</sup>
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige</u> Nyresvigt, nefrolithiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri, imperios vandladning, urinvejsinfektion <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Tubulointerstiel nefritis <sup>*</sup>



Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke almindelige</u> Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelige</u> Ødem, træthed <u>Ikke almindelige</u> Smerter i brystkassen, ubehag i brystkassen, smerte <sup>#</sup> , utilpashed <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Tørst, varmekølehed <sup>#</sup>
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige</u> Forhøjet amylase i blodet, nedsat trombocytal, nedsat leukocytal, nedsat lymfocytal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodkarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesteroltal, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet, forhøjet INR <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<u>Ikke almindelige</u> Kontusion <sup>#</sup>

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

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

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

# Bivirkninger fra sikkerhedsstudier efter godkendelse.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

*APEX-studiet:* APEX-studiet (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblind, multicenterstudie over 28 uger. Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo (n=134), febuxostat 80 mg en gang dagligt (n=267), febuxostat 120 mg en gang dagligt (n=269), febuxostat 240 mg en gang dagligt (n=134) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [n=258] hos patienter med *baseline* serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl ved *baseline* eller 100 mg en gang dagligt [n=10] hos patienter med serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl ved *baseline*). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

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

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

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

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

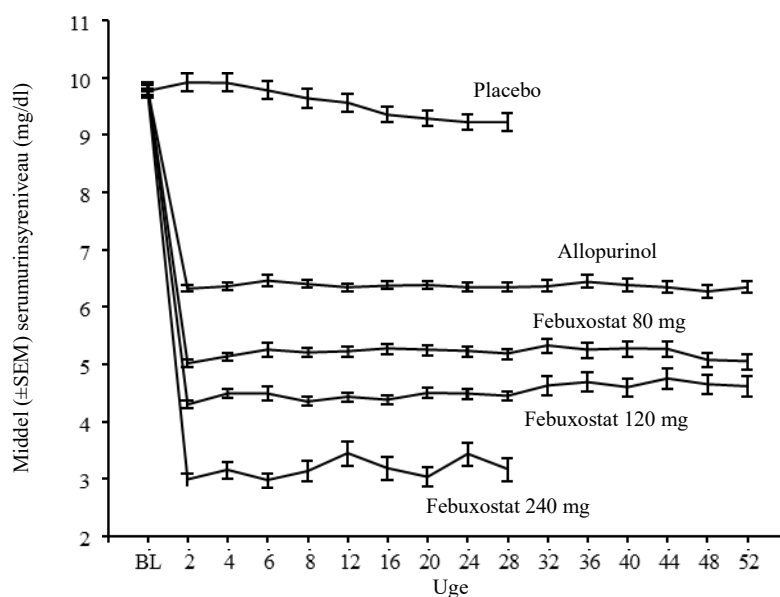
**Tabel 2**  
**Andel patienter med serumurinsyre-niveauer < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Sidste tre månedlige besøg**

Studie	Febuxostat 80 mg en gang dagligt	Febuxostat 120 mg en gang dagligt	Allopurinol 300 / 100 mg en gang dagligt <sup>1</sup>
APEX (28 uger)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 uger)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerede resultater	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)

<sup>1</sup> resultaterne fra patienter, der fik enten 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin > 1,5 og ≤ 2,0 mg/dl eller 300 mg en gang dagligt (n=509), var poollet til analyserne.  
\* p < 0,001 versus allopurinol, # p < 0,001 versus 80 mg

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

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



BL = baseline, SEM = standardfejl for middelværdi

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

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

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

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion*

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

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

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

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med serumurinsyre  $\geq 10$  mg/dl*

Cirka 40 % af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved *baseline* på  $\geq 10$  mg/dl. I denne undergruppe opnåede febuxostat det primære effektmål (serumurinsyre  $< 6,0$  mg/dl ved de sidste 3 besøg) hos 41 % (80 mg en gang dagligt), 48 % (120 mg en gang dagligt) og hos 66 % (240 mg en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med 9 % af patienterne i grupperne, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt, og 0 % af patienterne i placebo-grupperne.

I CONFIRMS-studiet var andelen af patienter med serumuratsniveau ved *baseline* på  $\geq 10$  mg/dl, der opnåede det primære effektmål (serumurat  $< 357 \mu\text{mol/l}$  ( $6,0$  mg/dl) ved det sidste besøg) henholdsvis 27 % (66/249) ved behandling med febuxostat 40 mg en gang dagligt, 49 % (125/254) med febuxostat 80 mg en gang dagligt og 31 % (72/230) med allopurinol 300 mg/200 mg en gang dagligt.

*Kliniske resultater: andelen af patienter, der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica*

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

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

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

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

#### *Langvarige åbne forlængelsesstudier*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Længerevarende studier efter markedsføringen*

CARES-studiet var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritetsforsøg, der sammenlignede de kardiovaskulære resultater for febuxostat med resultaterne for allopurinol hos patienter med arthritis urica og med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen, herunder myokardieinfarkt, indlæggelse for ustabil angina, koronar eller cerebral revaskularisering, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attack, der krævede indlæggelse, perifer vaskulær sygdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sygdom. For at opnå en serumurinsyre mindre end 6 mg/dl blev febuxostat titreret fra en dosis på 40 mg op til 80 mg (uanset nyrefunktionen), og allopurinol blev titreret i trin af 100 mg fra 300 mg til 600 mg for patienter med normal nyrefunktion og svagt nedsat nyrefunktion og fra 200 til 400 mg for patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Det primære endepunkt for CARES var tidspunktet for, hvornår MACE først indtrådte, en samling af flere ikke-letale tilfælde af myokardieinfarkt, kardiovaskulært dødsfald og ustabil angina med akut koronar revaskularisering.

Endepunkterne (de primære og sekundære) blev analyseret i henhold til en intention-to-treat (ITT) analyse, der omfattede alle forsøgspersoner, der var randomiserede, og som modtog mindst en dosis af lægemidlet i det dobbeltblindede studie.

I alt 56,6 % af patienterne ophørte med forsøgsbehandlingen før tid, og 45 % af patienterne gennemførte ikke alle møder under forsøget.

I alt 6.190 patienter blev fulgt i 32 måneder (middeltiden), og middelvarigheden af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostat-gruppen (n=3098) og 719 dage i allopurinol-gruppen (n=3092).

Det primære endepunkt for MACE forekom ved tilsvarende omfang for de grupper, der blev behandlet med hhv. febuxostat og allopurinol (10,8 % *versus* 10,4 % af patienterne; hazard ratio (HR) 1,03; tosidet gentaget konfidensinterval (CI) 0,89-1,21).

I analysen af de enkelte bestanddele af MACE var omfanget af dødsfald som følge af myokardieinfarkt højere for febuxostat end for allopurinol (4,3 % *versus* 3,2 % af patienterne; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Omfanget af øvrige hændelser, der relaterede sig til MACE, svarede til hinanden for begge grupper (febuxostat og allopurinol), dvs. ikke-letal myokardieinfarkt (3,6 % *versus* 3,8 % af patienterne; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-letal slagtilfælde (2,3 % *versus* 2,3 % af patienterne; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akut revaskularisering pga. ustabil angina (1,6 % *versus* 1,8 % af patienterne; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Omfanget af dødsfald af alle årsager var også højere for febuxostat end for allopurinol (7,8 % *versus* 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes det højere antal dødsfald pga. kardiovaskulære lidelser i den gruppe (se pkt. 4.4).

Omfanget af bekræftede hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, indlæggelser pga. arytmi uden sammenhæng med iskæmi, venøse tromboemboliske hændelser samt indlæggelse for transiente iskæmiske attacks var sammenlignelige for febuxostat og allopurinol.

FAST-studiet var et prospektivt, randomiseret, åbent studie med blindet endepunkt, der sammenligner den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved febuxostat med allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikæmi (i tilfælde, hvor der allerede var urataflejringer) og kardiovaskulære risikofaktorer (dvs. patienter i alderen 60 år og derover med mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor). De patienter, der opfyldte kriterierne, fik inden randomisering behandling med allopurinol, og dosisjusteringer blev foretaget efter behov baseret på en klinisk vurdering, EULAR-anbefalingerne og den godkendte dosering. I slutningen af allopurinols indkøringsfase blev patienter, som havde et serumuratniveau på < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller fik den højest tolererede dosis eller højest godkendte dosis allopurinol, randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten febuxostat eller allopurinol. Det primære endepunkt i FAST-studiet var tiden til første forekomst af en hvilken som helst hændelse i det sammensatte endepunkt fra Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCL), som inkluderede: i) hospitalsindlæggelse pga. non-letal myokardieinfarkt/biomarkørpositiv akut koronart syndrom (AKS), ii) non-letal apopleksi, iii) dødsfald som følge af en kardiovaskulær hændelse. Den primære analyse blev baseret på en 'on-treatment'-tilgang (OT-tilgang).

Der blev i alt randomiseret 6.128 patienter, hvor 3.063 fik febuxostat og 3.065 fik allopurinol.

I den primære OT-analyse var febuxostat non-inferiør sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af det primære endepunkt, som skete hos 172 patienter (1,72/100 patientår), som fik febuxostat, sammenlignet med 241 patienter (2,05/100 patientår), som fik allopurinol, med en justeret hazard ratio (HR) på 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . OT-analysen for det primære endepunkt i undergruppen af patienter med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS i anamnesen viste ingen væsentlig forskel mellem behandlingsgrupperne: Der var 65 (9,5 %) patienter med hændelser i febuxostat-gruppen og 83 (11,8 %) med hændelser i allopurinol-gruppen; justeret hazard ratio (HR) 1,02 (95 % CI 0,74; 1,42);  $p = 0,202$ .

Behandling med febuxostat blev ikke forbundet med en stigning i kardiovaskulære dødsfald eller dødsfald af alle årsager, hverken generelt eller i undergruppen af patienter med en baseline-anamnese med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS. Generelt var der færre dødsfald i febuxostat-gruppen (62 kardiovaskulære dødsfald og 108 dødsfald af alle årsager) sammenlignet med allopurinol-gruppen (82 kardiovaskulære dødsfald og 174 dødsfald af alle årsager).

Der var en større reduktion i urinsyre-niveauer ved behandlingen med febuxostat sammenlignet med behandlingen med allopurinol.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

### Absorption

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

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Nedsat nyrefunktion

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Alder

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

### Køn

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

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

### Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

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

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

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

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



## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

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

#### Tabletovertræk

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

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

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

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

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. juni 2017  
Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Febuxostat Viatris 120 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 354,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

Febuxostat Viatris er indiceret til behandling af voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Arthritis urica*

Den anbefalede orale dosis af Febuxostat Viatris er 80 mg en gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse. Hvis serumurinsyre er > 6 mg/dl (357 µmol/l) efter 2-4 uger, bør det overvejes at give Febuxostat Viatris 120 mg en gang dagligt.

Febuxostat Viatris virker tilstrækkeligt hurtigt til, at serumurinsyren kan testes igen efter to uger. Det terapeutiske mål er at nedsætte og fastholde serumurinsyre på under 6 mg/dl (357 µmol/l).

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

##### *Tumorlyse-syndrom*

Den anbefalede orale dosis Febuxostat Viatris er 120 mg en gang dagligt uden hensyntagen til fødeindtagelse.

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

#### *Ældre*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

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

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

#### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

##### Oral anvendelse

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Hjerte-kar-lidelser

##### Behandling af kronisk hyperurikæmi

Under udviklingen af produktet og i ét forsøg efter registrering (CARES) blev der hos patienter med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen (f.eks. myokardieinfarkt, hjerteanfald eller ustabil angina) observeret et højere antal letale kardiovaskulære hændelser med febuxostat sammenlignet med allopurinol.

Dog viste et efterfølgende forsøg efter registrering (FAST), at febuxostat ikke var inferior sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af både letale og ikke-letale kardiovaskulære hændelser.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og de skal løbende monitoreres.

Yderligere oplysninger om den kardiovaskulære sikkerhed ved febuxostat fremgår af pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

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

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

### Lægemiddelallergi/-overfølsomhed

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

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

### Akutte arthritis urica-anfald (udbrud af arthritis urica)

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

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

### Aflejring af xanthin

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

### Mercaptopurin/azathioprin

Febuxostat bør ikke anvendes til patienter, der samtidig er i behandling med mercaptopurin/azathioprin da hæmning af xanthinoxidase forårsaget af febuxostat kan medføre øgede plasmakoncentrationer af mercaptopurin/azathioprin, som kan føre til alvorlig toksicitet. Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales det at nedsætte dosen af mercaptopurin/azathioprin til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis for at undgå eventuelle hæmatologiske effekter (se pkt. 4.5 og 5.3).

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

### Organtransplanterede patienter

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

### Theophyllin

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

Der foreligger ingen data for febuxostat 120 mg.

### Lever sygdomme

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

### Thyroideasygdomme

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

### Hjælpestoffer

Febuxostat Viatrix tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, total lactase deficiency eller glucose/galactosemalabsorption.

Febuxostat Viatrix tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Mercaptopurin/azathioprin

På grund af febuxostats hæmmende virkning på xanthinoxidase (XO) frarådes samtidig brug. Febuxostats hæmning af XO kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan medføre myelotoksicitet .

Dosen af mercaptopurin/azathioprin bør reduceres til maksimalt 20 % af den tidligere ordinerede dosis ved samtidig administration med febuxostat (se pkt. 4.4 og 5.3). At den foreslåede dosisjustering, som var baseret på en modellering og simuleringsanalyse med non-kliniske data for rotter, var tilstrækkelig, blev bekræftet af resultaterne af et klinisk lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med sunde frivillige, der fik 100 mg azathioprin alene og en reduceret dosis anthioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

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

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

### Rosiglitazon/CYP2C8-substrater

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

### Theophyllin

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

### Naproxen og andre hæmmere af glukuronidering

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

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

### Induktorer af glukuronidering

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

### Colchicin/indometacin/hydrochlorthiazid/warfarin

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

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

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

### Desipramin/CYP2D6-substrater

Febuxostat viste sig at være en svag hæmmer af CYP2D6 *in vitro*. I en studie med raske forsøgspersoner resulterede 120 mg febuxostat en gang dagligt i en gennemsnitlig stigning på 22 % i AUC for desipramin, et CYP2D6-substrat, hvilket indikerer, at febuxostat har en potentiel, svag

hæmmende virkning på CYP2D6-enzymet *in vivo*. Derfor forventes samtidig administration af febuxostat og andre CYP2D6-substrater ikke at kræve dosisjustering af disse stoffer.

### Antacida

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter med arthritis urica i kliniske forsøg (4.072 forsøgspersoner behandlet med doser fra 10 mg til 300 mg), sikkerhedsstudier efter godkendelse (FAST-studiet: 3.001 forsøgspersoner behandlet med doser fra 80 mg til 120 mg) og erfaring efter markedsføringen er udbrud af arthritis urica, leverpåvirkning, diarre, kvalme, hovedpine, svimmelhed, dyspnø, udslæt, pruritus, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, ødem og træthed. Disse bivirkninger var for det meste af let til moderat sværhedsgrad. Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for febuxostat, og nogle af disse var forbundet med systemiske symptomer, samt sjældne tilfælde af dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

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



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

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

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

Blod og lymfesystem	<u>Sjældne</u> Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytose*, anæmi <sup>#</sup>
Immunsystemet	<u>Sjældne</u> Anafylaktisk reaktion*, lægemiddeloverfølsomhed*
Det endokrine system	<u>Ikke almindelige</u> Stigning i thyroideastimulerende hormon, hypothyreoidisme <sup>#</sup>
Øjne	<u>Ikke almindelige</u> Uskarpt syn <u>Sjældne</u> Nethindearterieokklusion <sup>#</sup>
Metabolisme og ernæring	<u>Almindelige***</u> Udbrud af arthritis urica <u>Ikke almindelige</u> Diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nedsat appetit, vægtstigning <u>Sjældne</u> Vægttab, øget appetit, anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<u>Ikke almindelige</u> Nedsat libido, insomni <u>Sjældne</u> Nervøsitet, nedtrykthed <sup>#</sup> , søvnforstyrrelse <sup>#</sup>
Nervesystemet	<u>Almindelige</u> Hovedpine, svimmelhed <u>Ikke almindelige</u> Paræstesi, hemiparese, døsighed, letargi <sup>#</sup> , smagsforandringer, hypæstesi, hyposmi <u>Sjældne</u> Ageusi <sup>#</sup> , brændende fornemmelse <sup>#</sup>
Øre og labyrint	<u>Ikke almindelige</u> Tinnitus <u>Sjældne</u> Vertigo <sup>#</sup>
Hjerte	<u>Ikke almindelige</u> Atrieflimren, palpitationer, unormalt ekg, venstresidigt grenblok (se afsnittet Tumorlyse-syndrom), sinustakykardi (se afsnittet Tumorlyse-syndrom), arytm <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)*
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige</u> Hypertension, flushing, hedeture, hæmoragi (se afsnittet Tumorlyse-syndrom) <u>Sjældne</u> Kredsløbskollaps <sup>#</sup>
Luftveje	<u>Almindelige</u> Dyspnø <u>Ikke almindelige</u> Bronkitis, øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion <sup>#</sup> , hoste, rhinorrhoea <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Lungebetændelse <sup>#</sup>

Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige</u> Diarre**, kvalme <u>Ikke almindelige</u> Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter <sup>#</sup> , abdominal distension, gastroøsofageal refluks sygdom, opkastning, mundtørhed, dyspepsi, obstipation, hyppig afføring, flatulens, gastrointestinale gener, mundsår, hævelse af læber <sup>#</sup> , pankreatitis <u>Sjældne</u> Gastrointestinal perforation <sup>#</sup> , stomatitis <sup>#</sup>
Lever og galdeveje	<u>Almindelige</u> Leverfunktionsforstyrrelser** <u>Ikke almindelige</u> Cholelithiasis <u>Sjældne</u> Hepatitis, ikterus*, leverskader*, cholecystitis <sup>#</sup>
Hud og subkutane væv	<u>Almindelige</u> Udslæt (inklusive forskellige former for udslæt, der optrådte mindre hyppigt, se nedenfor), pruritus <u>Ikke almindelige</u> Dermatitis, urticaria, misfarvning af huden, hudlæsion, petekkier, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, hyperhidrose, alopeci, eksem <sup>#</sup> , erytem, nattesved <sup>#</sup> , psoriasis <sup>#</sup> , kløende udslæt <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnsons syndrom*, angioødem*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer*, generaliseret udslæt (alvorligt)*, eksfoliativt udslæt, follikulært udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, morbilliformt udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Almindelige</u> Atralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter <sup>#</sup> <u>Ikke almindelige</u> Arthritis, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, muskelpasmer, stramme muskler, bursitis, hævede led <sup>#</sup> , rygsmerte <sup>#</sup> , muskuloskeletal stivhed <sup>#</sup> , stive led <u>Sjældne</u> Rabdomyolyse*, rotator cuff-syndrom <sup>#</sup> , polymyalgia rheumatica <sup>#</sup>
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige</u> Nyresvigt, nefrolithiasis, hæmaturi, pollakisuri, proteinuri, imperios vandladning, urinvejsinfektion <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Tubulointerstitiel nefritis*
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke almindelige</u> Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelige</u> Ødem, træthed <u>Ikke almindelige</u> Smerter i brystkassen, ubehag i brystkassen, smerte <sup>#</sup> , utilpashed <sup>#</sup> <u>Sjældne</u> Tørst, varmfornemmelse <sup>#</sup>
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige</u> Forhøjet amylase i blodet, nedsat trombocytal, nedsat leukocytal, nedsat lymfocytal, forhøjet kreatin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat hæmoglobin, forhøjet blodkarbamid, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesteroltal, nedsat hæmatokrit, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet kalium i blodet, forhøjet INR <sup>#</sup>

	<u>Sjældne</u> Forhøjet blodglucose, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat erytrocyttal, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<u>Ikke almindelige</u> Kontusion <sup>#</sup>

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.

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

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

# Bivirkninger fra sikkerhedsstudier efter godkendelse

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

### Tumorlyse-syndrom

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

Hjerte:

Ikke almindelige: venstresidigt grenblok, sinustakykardi

Vaskulære sygdomme:

Ikke almindelige: hæmoragi

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Arthritis urica

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

*APEX-studiet:* APEX-studiet (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblind, multicenterstudie over 28 uger. Der blev randomiseret 1.072 patienter: placebo ( $n=134$ ), febuxostat 80 mg en gang dagligt ( $n=267$ ), febuxostat 120 mg en gang dagligt ( $n=269$ ), febuxostat 240 mg en gang dagligt ( $n=134$ ) eller allopurinol (300 mg en gang dagligt [ $n=258$ ] hos patienter med serumkreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl ved *baseline* eller 100 mg en gang dagligt [ $n=10$ ] hos patienter med *baselineserumkreatinin*  $> 1,5$  mg/dl og  $\leq 2,0$  mg/dl ved *baseline*). Der blev anvendt en dosis på 240 mg febuxostat (to gange den højst anbefalede dosis) til evaluering af sikkerheden.

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

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

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

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

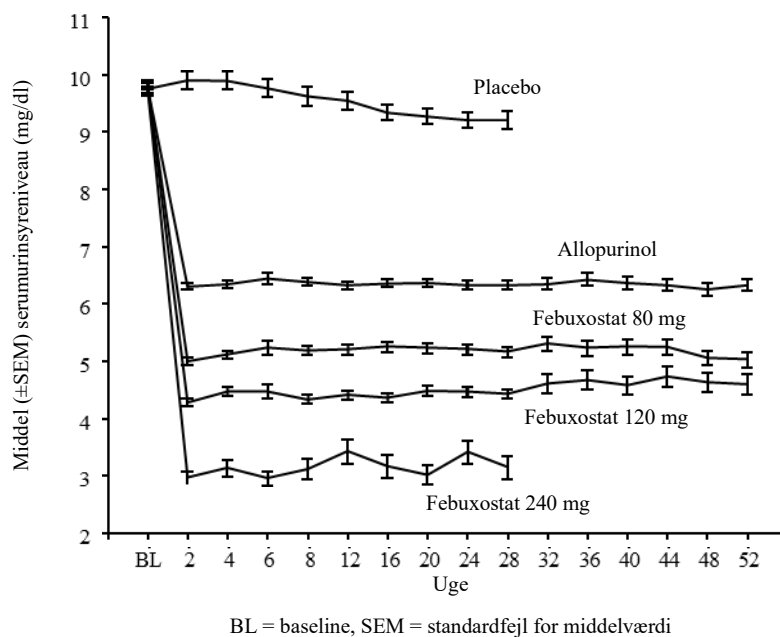
**Tabel 2**  
**Andel patienter med serumurinsyre-niveauer < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Sidste tre månedlige besøg**

Studie	Febuxostat 80 mg en gang dagligt	Febuxostat 120 mg en gang dagligt	Allopurinol 300 /100 mg en gang dagligt <sup>1</sup>
APEX (28 uger)	48 %* (n=262)	65 %* (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 uger)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerede resultater	51 %* (n=517)	63 %* <sup>#</sup> (n=519)	22 % (n=519)

<sup>1</sup> resultaterne fra patienter der fik enten 100 mg en gang dagligt (n=10: patienter med serumkreatinin > 1,5 mg/dl og ≤ 2,0 mg/dl) eller 300 mg en gang dagligt (n=509) var poolet til analyserne.  
\* p < 0,001 versus allopurinol, # p < 0,001 versus 80 mg

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

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



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

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

89 ml/min). Profylakse mod arthritis urica-udbrud var obligatorisk i løbet af den 26 ugers forsøgsperiode.

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

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med nedsat nyrefunktion*

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

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

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

*Primært endepunkt i undergruppen af patienter med serumurinsyre  $\geq 595 \mu\text{mol/l}$  (10 mg/dl)*

Cirka 40 % af patienterne (kombineret APEX og FACT) havde et serumurinsyreniveau ved *baseline* på  $\geq 10$  mg/dl. I denne undergruppe blev det primære effektmål (serumurinsyre  $< 6,0$  mg/dl ved de sidste 3 besøg) opnået hos 41 % (80 mg febuxostat en gang dagligt), 48 % (120 mg febuxostat en gang dagligt) og hos 66 % (240 mg febuxostat en gang dagligt) af patienterne sammenlignet med 9 % af patienterne i grupperne, der fik allopurinol 300 mg/100 mg en gang dagligt, og 0 % af patienterne i placebo-grupperne.

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

*Kliniske resultater: andelen af patienter der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica*

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

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

Andelen af forsøgspersoner, der krævede behandling for et udbrud af arthritis urica (APEX-studiet og FACT-studiet), var numerisk lavere i de grupper, der opnåede et gennemsnitligt serumuratsniveau efter *baseline* på  $< 357$  6,0 mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl eller  $< 4,0$  mg/dl sammenlignet med den gruppe, der opnåede

et gennemsnitligt serumuratniveau efter *baseline* på  $\geq 6,0$  mg/dl i løbet af de sidste 32 uger af behandlingsperioden (intervaller fra uge 20 - 24 til uge 49 - 52).

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

#### *Langvarige åbne forlængelsesstudier*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Længerevarende studier efter markedsføringen*

CARES-studiet var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritetsforsøg, der sammenlignede de kardiovaskulære resultater for febuxostat med resultaterne for allopurinol hos patienter med arthritis urica og med alvorlige kardiovaskulære sygdomme i anamnesen, herunder myokardieinfarkt, indlæggelse for ustabil angina, koronar eller cerebral revaskularisering, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attack, der krævede indlæggelse, perifer vaskulær sygdom eller diabetes mellitus med tegn på mikro- eller makrovaskulær sygdom. For at opnå en Serumurinsyre mindre end 6 mg/dl blev febuxostat titreret fra en dosis på 40 mg op til 80 mg (uanset nyrefunktionen), og allopurinol blev titreret i trin af 100 mg fra 300 mg til 600 mg for patienter med normal nyrefunktion og svagt nedsat nyrefunktion og fra 200 til 400 mg for patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Det primære endepunkt for CARES var tidspunktet for, hvornår MACE først forekom, en samling af flere ikke-letale tilfælde af myokardieinfarkt, kardiovaskulært dødsfald og ustabil angina med akut koronar revaskularisering.

Endepunkterne (de primære og sekundære) blev analyseret i henhold til en intention-to-treat (ITT) analyse, der omfattede alle forsøgspersoner, der var randomiserede, og som modtog mindst en dosis af lægemidlet i det dobbeltblindede studie.

I alt 56,6 % af patienterne ophørte med forsøgsbehandlingen før tid, og 45 % af patienterne gennemførte ikke alle møder under forsøget.

I alt 6.190 patienter blev fulgt i 32 måneder (middeltiden), og middelvarigheden af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostat-gruppen (n=3098) og 719 dage i allopurinol-gruppen (n=3092).

Det primære endepunkt for MACE forekom ved tilsvarende omfang for de grupper, der blev behandlet med hhv. febuxostat og allopurinol (10,8 % *versus* 10,4 % af patienterne; hazard ratio (HR) 1,03; tosidet gentaget konfidensinterval (CI) 0,89-1,21).

I analysen af de enkelte bestanddele af MACE var omfanget af dødsfald som følge af myokardieinfarkt højere for febuxostat end for allopurinol (4,3 % *versus* 3,2 % af patienterne; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Omfanget af øvrige hændelser, der relaterede sig til MACE, svarede til hinanden for begge grupper (febuxostat og allopurinol), dvs. ikke-letal myokardieinfarkt (3,6 % *versus* 3,8 % af patienterne; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-letalt slagtilfælde (2,3 % *versus* 2,3 % af patienterne; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akut revaskularisering pga. ustabil angina (1,6 % *versus* 1,8 % af patienterne; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Omfanget af dødsfald af alle årsager var også højere for febuxostat end for allopurinol (7,8 % *versus* 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes det højere antal dødsfald pga. kardiovaskulære lidelser i den gruppe (se pkt. 4.4).

Omfanget af bekræftede hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, indlæggelser pga. arytmi uden sammenhæng med iskæmi, venøse tromboemboliske hændelser samt indlæggelse for transiente iskæmiske attacks var sammenlignelige for febuxostat og allopurinol.

FAST-studiet var et prospektivt, randomiseret, åbent studie med blindet endepunkt, der sammenlignede den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved febuxostat med allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikæmi (i tilfælde, hvor der allerede var urataflejringer) og kardiovaskulære risikofaktorer (dvs. patienter i alderen 60 år og derover med mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor). De patienter, der opfyldte kriterierne, fik inden randomisering behandling med allopurinol, og dosisjusteringer blev foretaget efter behov baseret på en klinisk vurdering, EULAR-anbefalingerne og den godkendte dosering. I slutningen af allopurinols indkøringsfase blev patienter, som havde et serumuratniveau på < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller fik den højest tolererede dosis eller højest godkendte dosis allopurinol, randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten febuxostat eller allopurinol. Det primære endepunkt i FAST-studiet var tiden til første forekomst af en hvilken som helst hændelse i det sammensatte endepunkt fra Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCL), som inkluderede: i) hospitalsindlæggelse pga. non-letal myokardieinfarkt/biomarkørpositiv akut koronart syndrom (AKS), ii) non-letal apopleksi, iii) dødsfald som følge af kardiovaskulær hændelse. Den primære analyse blev baseret på en 'on-treatment'-tilgang (OT-tilgang).

Der blev i alt randomiseret 6.128 patienter, hvor 3.063 fik febuxostat og 3.065 fik allopurinol.

I den primære OT-analyse var febuxostat non-inferiør sammenlignet med allopurinol, hvad angår forekomsten af det primære endepunkt, som skete hos 172 patienter (1,72/100 patientår), som fik febuxostat, sammenlignet med 241 patienter (2,05/100 patientår), som fik allopurinol, med en justeret hazard ratio (HR) på 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . OT-analysen for det primære endepunkt i undergruppen af patienter med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS i anamnesen viste ingen væsentlig forskel mellem behandlingsgrupperne: Der var 65 (9,5 %) patienter med hændelser i febuxostat-gruppen og 83 (11,8 %) med hændelser i allopurinol-gruppen; justeret hazard ratio (HR) 1,02 (95 % CI 0,74; 1,42);  $p=0,202$ ).

Behandling med febuxostat blev ikke forbundet med en stigning i kardiovaskulære dødsfald eller dødsfald af alle årsager, hverken generelt eller i undergruppen af patienter med en baseline-anamnese med myokardieinfarkt, apopleksi eller AKS. Generelt var der færre dødsfald i febuxostat-gruppen



(62 kardiovaskulære dødsfald og 108 dødsfald af alle årsager) sammenlignet med allopurinol-gruppen (82 kardiovaskulære dødsfald og 174 dødsfald af alle årsager).

Der var en større reduktion i urinsyre-niveauer ved behandlingen med febuxostat sammenlignet med behandlingen med allopurinol.

### Tumorlyse-syndrom

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

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

I alt deltog 346 patienter, der var i kemoterapi for hæmatologiske maligniteter og havde en middel/høj risiko for tumorlyse-syndrom. Gennemsnitlig AUC-sUA<sub>1-8</sub> (mg·t/dl) var signifikant lavere med febuxostat ( $514,0 \pm 225,71$  versus  $708,0 \pm 234,42$ ; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode:  $-196,794$  (95 % konfidensinterval:  $-238,600$ ;  $-154,988$ );  $p < 0,0001$ ). Desuden var middel serumurinsyre-niveauet signifikant lavere med febuxostat efter de første 24 timers behandling og ethvert tidspunkt derefter. Der forekom ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring i serumkreatinin (%) mellem febuxostat og allopurinol (hhv.  $-0,83 \pm 26,98$  versus  $-4,92 \pm 16,70$ ; forskel beregnet efter mindste kvadraters metode:  $4,0970$  (95 % konfidensinterval:  $-0,6467$ ;  $8,8406$ );  $p=0,0903$ ).

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Der blev gennemført populationsfarmakokinetiske/-farmakodynamiske analyser hos 211 patienter med hyperurikæmi og arthritis urica, som blev behandlet med febuxostat 40-240 mg en gang dagligt. Generelt er de estimerede farmakokinetiske parametre for febuxostat i disse analyser i

overensstemmelse med parametrene fra raske forsøgspersoner. Dette indikerer, at raske forsøgspersoner er repræsentative for den farmakokinetiske/farmakodynamiske vurdering hos patientpopulationen med arthritis urica.

### Absorption

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

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Nedsat nyrefunktion

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

### Nedsat leverfunktion

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

## Alder

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

## Køn

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

#### Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Laktose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Magnesiumstearat  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellosenatrium  
Hydratiseret kolloid silica  
Vandfri kolloid silica  
Crospovidon

Talkum

#### Tabletovertræk

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

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

EU/1/17/1194/012  
EU/1/17/1194/013  
EU/1/17/1194/014  
EU/1/17/1194/015  
EU/1/17/1194/016  
EU/1/17/1194/023  
EU/1/17/1194/024  
EU/1/17/1194/025  
EU/1/17/1194/026  
EU/1/17/1194/027  
EU/1/17/1194/028  
EU/1/17/1194/031  
EU/1/17/1194/032

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. juni 2017

Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Ungarn

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

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

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON (BLISTRE OG TABLETBEHOLDERE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatrix 80 mg filmovertrukne tabletter  
febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder endvidere lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

*[Blistre]*

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

*[Tabletbeholdere]*

28 filmovertrukne tabletter (tabletter)  
84 filmovertrukne tabletter (tabletter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

[Kun for tabletbeholdere]

Tørremidlet må ikke indtages.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

[Kun for tabletbeholdere]

Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

Åbningsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Viatris 80 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON MED MULTIPAKKE (MED BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 80 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 84 filmovertrukne tabletter (2 pakker med 42) (tabletter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1194/022

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Viartis 80 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDERKARTON MED MULTIPAKKE (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatrix 80 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 filmovertrukne tabletter (tabletter)

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1194/022

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Viartis 80 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 80 mg  
filmovertrukne tabletter  
febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder endvidere lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

28 filmovertrukne tabletter (tabletter)

84 filmovertrukne tabletter (tabletter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 80 mg filmovertrukne tabletter  
febuxostat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

*[Kun kalenderblisterpakninger]:*

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON (BLISTRE OG TABLETBEHOLDERE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatrix 120 mg filmovertrukne tabletter  
febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder endvidere lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

*[Blistre]*

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

*[Tabletbeholdere]*

28 filmovertrukne tabletter (tabletter)  
84 filmovertrukne tabletter (tabletter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

*[Kun for tabletbeholdere]*

Tørremidlet må ikke indtages.

#### **8. UDLØBSDATO**

EXP

[Kun for tabletbeholdere]

Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning.

Åbningsdato:

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

#### **13. BATCHNUMMER**

Lot

#### **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Viatris 120 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON MED MULTIPAKKE (MED BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 120 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 84 filmovertrukne tabletter (2 pakker med 42) (tabletter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1194/028

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Viartis 120 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDERKARTON MED MULTIPAKKE (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatrix 120 mg filmovertrukne tabletter

febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også laktose.

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 filmovertrukne tabletter (tabletter)

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1194/028

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Febuxostat Viartis 120 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 120 mg filmovertrukne tabletter  
febuxostat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 120 mg febuxostat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder endvidere lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

28 filmovertrukne tabletter (tabletter)

84 filmovertrukne tabletter (tabletter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til anvendelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 180 dage efter første åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Febuxostat Viatris 120 mg filmovertrukne tabletter  
febuxostat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

*[Kun kalenderblisterpakninger]:*

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Patientinformation

### Febuxostat 80 mg filmovertrukne tabletter Febuxostat 120 mg filmovertrukne tabletter febuxostat

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

#### 1. Febuxostat Viatrix virkning og anvendelse

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

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

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

Febuxostat Viatrix anvendes til voksne.

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

##### Tag ikke Febuxostat Viatrix

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

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Febuxostat Viatris:

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

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

- udslæt, også alvorlige former (f.eks. blærer, knuder, kløende eller afskallende udslæt), kløe
- hævelser i arme og ben eller ansigtet
- vejrtrækningsbesvær
- feber med forstørrede lymfekirtler
- men også alvorlige, livstruende allergiske lidelser med hjertestop og kredsløbsproblemer.

Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Febuxostat Viatris permanent.

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

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

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

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

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

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

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



## **Børn og unge**

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

## **Brug af anden medicin sammen med Febuxostat Viatris**

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

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

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

## **Graviditet og amning**

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

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

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

## **Febuxostat Viatris indeholder laktose**

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

## **Febuxostat Viatris indeholder natrium**

Febuxostat Viatris tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal De tage Febuxostat Viatris**

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

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

### *Urinsyreigt*

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

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

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

Febuxostat Viatris fås som en 120 mg tablet.

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

#### **Hvis De har taget for mange Febuxostat Viatris, filmovertrukne tabletter**

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

#### **Hvis De har glemt at tage Febuxostat Viatris**

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

#### **Hvis De holder op med at tage Febuxostat Viatris**

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

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

## **4. Bivirkninger**

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

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

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

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

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

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

- kortåndethed
- kløe
- smerter i arme eller ben, smerte i muskler/led
- træthed.

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

- nedsat appetit, ændring i mængden af sukker i blodet (diabetes) hvoraf et symptom kan være voldsom tørst, forhøjede niveauer af fedt i blodet, vægtstigning
- tab af sexlyst
- søvnbesvær, søvnløshed
- følelseløshed, prikkende fornemmelse, nedsat eller ændret følefølelse (hypæstesi, hemiparese eller paræstesi), ændret smagssans, nedsat lugtesans (hyposmi)
- unormalt hjertekardiogram (ekg), uregelmæssig eller hurtig puls, hjertebanken
- hedeture eller *flushing* (rødme i ansigt eller på hals), forhøjet blodtryk, blødning (kun hos patienter, der er i kemoterapi mod blodsygdomme)
- hoste, trykken for/smerter i brystet, betændelse i næse og/eller hals (øvre luftvejsinfektion), bronchitis, nedre luftvejsinfektion
- mundtørhed, mavesmerte/maveubehag eller luft i maven, øvre mavesmerter, halsbrand/fordøjelsesbesvær, forstoppelse, hyppigere afføringstrang, opkastning, mavegener
- kløende udslæt, nældefeber, betændelse i huden, misfarvning af huden, små røde eller rødviolette pletter på huden, små, flade, røde pletter på huden, fladt, rødt område på huden dækket af små sammenflydende buler, udslæt, områder med pletter og rødme, øget svedtendens, nattesved, hårtab (alopeci), rødme af huden (erytem), psoriasis, eksem, andre former for hudproblemer
- muskelkrampe, muskelsvaghed, betændelse i slimsækkene (bursitis) eller leddegigt (betændelse i led normalt med smerte, hævelse og/eller stivhed), rygsmerte, muskeltrækninger, stive muskler og/eller led
- blod i urinen, unormalt hyppig vandladning, unormale urinprøveresultater (forhøjet niveau af proteiner i urinen), en reduktion i nyrenes evne til at fungere korrekt, urinvejsinfektion
- smerter i brystet, trykken for brystet
- sten i galdeblære eller galdegangene (galdestase)
- stigning i blodets indhold af det hormon, der stimulerer skjoldbruskkirtlen (TSH)
- ændringer i blodkemi eller mængden af blodlegemer eller blodplader (unormale blodprøveresultater)
- nyresten
- problemer med rejsning af penis
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen, uskarpt syn, synsforandringer
- ringen/susen for ørerne (tinnitus)
- løbende næse
- mundsår
- betændelse i bugspytkirtlen, hvor de almindelige symptomer er mavesmerter, kvalme og opkastning
- akut vandladningstrang
- smerte
- sygdomsfølelse
- forhøjet INR
- kontusion
- hævelse af læber.

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

- muskelskader, som af og til kan være alvorlige. Det kan give muskelproblemer, og hvis du samtidig føler dig utilpas eller har høj feber, kan det skyldes unormal nedbrydning af musklerne. Kontakt straks lægen, hvis du får muskelsmerter, -ømhed eller -slaphed
- svære hævelser i de dybere lag af huden, især omkring øjne, kønsorganer, hænder, fødder eller tunge, muligvis sammen med pludseligt vejrtrækningsbesvær

- høj feber kombineret med mæslingelignende udslæt, forstørrede lymfekirtler, forstørrelse af leveren, leverbetændelse (op til leversvigt), forhøjet antal hvide blodlegemer i blodet (leukocytose med eller uden eosinofili)
- forskellige former for udslæt (f.eks. med hvide pletter, med blærer, med betændte blærer, med afskalning eller mæslingelignende), udbredt rødme af huden, vævshenfald og blæredannelse med løsgørelse af de øverste lag af huden og slimhinderne, der fører til afskalning og muligvis blodforgiftning (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nervøsitet
- tørst
- vægttab, øget appetit, ukontrolleret tab af appetitten (anoreksi)
- unormalt lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller blodplader
- forandringer i eller nedsat urinmængde pga. betændelsestilstand i nyrene (tubulointerstitiel nefritis)
- leverbetændelse (hepatitis)
- gulfarvning af huden (gulsot)
- infektion i blæren
- leverskader
- forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (en indikator for muskelskader)
- dødsfald som følge af pludseligt hjertestop (SDC)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- depression
- søvnforstyrrelse
- manglende smagssans (ageusi)
- brændende fornemmelse
- vertigo (ørestenssvimmelhed)
- kredsløbssvigt
- lungebetændelse (pneumoni)
- mundsår; betændelse i munden
- hul på mave-tarm-kanalen (gastrointestinal perforation)
- rotator cuff-syndrom
- polymyalgia rheumatica
- varmfornemmelse
- pludseligt synstab pga. tilstopning af blodkar i øjet.

### Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring af Febuxostat Viatrix

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

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Febuxostat Viatris indeholder:

Aktivt stof: febuxostat  
Hver tablet indeholder 80 mg eller 120 mg febuxostat.

Øvrige indholdsstoffer:

*Tabletkerne:* lactose (se punkt 2, ”Febuxostat Viatris indeholder laktose og natrium”), mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, hydratiseret kolloid silica og vandfri kolloid silica, crospovidon og talkum.

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

### Febuxostat Viatris’ udseende og pakningsstørrelser

Febuxostat Viatris filmovertrukne tabletter er gule, kapselformede biconvex-tabletter. 80 mg tabletterne er mærket M på den ene side og FX3 på den anden side. 120 mg tabletterne er mærket M på den ene side og FX4 på den anden side.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Ungarn

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**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**

Mylan Ireland 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**

**Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**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**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**  
Viartis SIA  
Tel: +371 676 055 80

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret.**

**Andre informationskilder**

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