

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Aburic 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstatí.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 76,50 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölgular til gular, aflangar filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á annarri hliðinni.

Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Aburic er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Aburic skal taka um munn og má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar

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

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

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

Lyfjaofnæmi/ofnæmi

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

Fræða skal sjúklinga um teikn og einkenni ofnæmisviðbragða og hafa þarf nákvæmt eftirlit með þeim (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með febúxóstatum strax ef alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-

Johnson heilkenni koma fram vegna þess að batahorfur eru betri ef meðferð er hætt snemma. Ef sjúklingur fær ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og bráðaofnæmi/lost, má aldrei hefja meðferð með febúxóstat hjá sjúklingnum að nýju.

Bráð þvagsýrugigtarköst

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

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

Útfelling xantíns

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

Merkaptópúrín/azatíoprín

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

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

Líffæraþegar

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

Teófýllín

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

Lifrartruflanir

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

Skjaldkirtill

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

Laktósi

Febúxóstat-töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algeran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíoprín

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

Á grundvelli líkanagerðar og hermigreiningar á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum skal minnka skammt merkaptópúríns/azatíopríns þegar það er gefið samhliða febúxóstat niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).

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

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8

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

Teófýllín

Rannsókn á milliverkunum við febúxóstat hefur verið gerð hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta hvort XO-hömlun geti valdið hækkun á gildum teófýllíns í blóði sem greint hefur verið frá við notkun annarra XO-hemla. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknarinnar hafði gjöf 80 mg af febúxóstat einu sinni á dag ásamt stökum 400 mg skammti af teófýllíni engin áhrif á lyfjahvörf eða öryggi teófýllíns.

Því er ekki ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar þegar 80 mg af febúxóstat og teófýllín eru gefin samhliða. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstat.

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu

Umbrot febúxóstats eru háð úridínglúkúrónósýltransferasa (UGT)-ensímum. Lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf og próbenecíð, gætu fræðilega séð haft áhrif á brotthvarf febúxóstats. Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliða gjöf febúxóstats og naproxens 250 mg tvisvar á dag í för með sér aukna útsetningu fyrir febúxóstat (C_{max} 28%, AUC 41% og $t_{1/2}$ 26%).

Í klínískum rannsóknum varð ekki vart klínískt marktækrar aukningar á aukaverkunum við notkun naproxens eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja/Cox-2-hemla.

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

Lyf sem virkja glúkúróníðsamtengingu

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

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín

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

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

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

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni

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

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

Sýrubindandi lyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum fasa III langtíma-framhaldsrannsóknnum og sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningaleysi*
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði
Augu	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Þokusýn
Efnaskipti og næring	<u>Algengar***</u> Þvagsýrugigtarköst <u>Sjaldgæfar</u> Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning <u>Mjög sjaldgæfar</u> Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt, svefnleysi <u>Mjög sjaldgæfar</u> Taugaveiklun
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Höfuðverkur <u>Sjaldgæfar</u> Sundl, náladofi, helftarslekja (hemiparesis), svefnhöfgi, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn
Eyru og völundarhús	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Eyrnasuð
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Háþrýstingur, roði, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Sjaldgæfar</u> Mæði, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, hósti
Meltingarfæri	<u>Algengar</u> Niðurgangur**, ógleði <u>Sjaldgæfar:</u> Kviðverkir, þaninn kviður, maga- og vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum <u>Mjög sjaldgæfar</u> Brisbólga, sár í munni
Lifur og gall	<u>Algengar</u> Óeðlileg lifrarstarfsemi** <u>Sjaldgæfar</u> Gallsteinaveiki <u>Mjög sjaldgæfar</u> Lifrabólga, gula* , lifrarskemmdir*

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

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

** Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum fasa III rannsóknum eru algengari hjá sjúklingum sem samhliða eru meðhöndlaðir með colchicíni.

*** Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum fasa III samanburðarrannsóknum í kafla 5.1.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftir að lyfið kom á markað hafa mjög sjaldan komið fram alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstatí, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og bráðaofnæmisviðbrögð/lost.

Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju einkennast af ágengum (progressive) húðútbrotum ásamt blöðrum eða sárum í slímhúð og ertingu í augum. Ofnæmisviðbrögð við febúxóstatí geta tengst eftirfarandi einkennum: viðbrögðum í húð sem einkennast af ífarandi dröfnuörðuútbrotum (maculopapular), útbreiddum útbrotum eða útbrotum ásamt skinnflögnun, en einnig meinsemdum í húð, bjúgi í andliti, hita, frávikum í blóði svo sem blóðflagnafæð og

rauðkyrningafjöld og þátttöku eins eða fleiri líffæra (lifrar og nýrna þ.m.t. píplumillivefsbólga í nýra (tubulointerstitial nephritis)) (sjá kafla 4.4).

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Þvagsýra er lokaafurð púrínumbrota hjá mönnum og myndast úr keðjunni hýpóxantín → xantín → þvagsýra. Bæði skrefin í framannefndum umbreytingum eru hvötuð af xantínoxídasa (XO). Febúxóstat er 2-aryltiazólafléiða sem nær þeim meðferðaráhrifum sínum að minnka þvagsýru í sermi með sértækri XO-hömlun. Febúxóstat er öflugur, púrínlaus, sértækur XO-hemill (NP-SIXO) með Ki hömlunargildi *in vitro* undir einu nanómóli. Febúxóstat hefur reynst vera öflugur hemill bæði gegn oxuðum og afoxuðum formum XO. Við meðferðarþéttni hamlar febúxóstat ekki öðrum ensímum sem þátt eiga í púrín- eða pýrímídínumbrotum, þ.e. gúanín-deamínasa, hýpóxantín-gúanínfosfóríþbósýltransferasa, orótat-fosfóríþbósýltransferasa, orótídín-eínfosfat-dekarboxýlasa eða púrínúkleósíð-fosfórýlasa.

Klínísk verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun febúxóstats í þremur fasa III lykilrannsóknnum (lykilrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS-viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt.

Í hverri fasa III lykilrannsókn fyrir sig reyndist febúxóstat öflugra í að lækka gildi þvagsýru í sermi og viðhalda þeim en samanburðarefnið allópúrínól. Aðalendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX- og FACT-rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með gildi þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 míkromól/l) við síðustu 3 mánaðarlegar mælingar.

Í fasa III viðbótarrannsókninni, CONFIRMS sem niðurstöður lágu fyrir úr eftir að markaðsleyfi fyrir febúxóstat var fyrst gefið út, var aðalendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun hlutfall sjúklinga með gildi úrats í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni. Engir líffæraþegar hafa verið teknir með í þessum rannsóknnum (sjá kafla 4.2).

APEX-rannsókn:

Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var fasa III, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), febúxóstat 80 mg einu sinni á dag (n=267), febúxóstat 120 mg einu sinni á dag (n=269), febúxóstat 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með

upphafsgildi kreatínins í sermi $\leq 1,5$ mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatínins í sermi $>1,5$ mg/dl og $\leq 2,0$ mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstat (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

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

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

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

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

Tafla 2
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi $<6,0$ mg/dl (357míkrómól/l)
síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

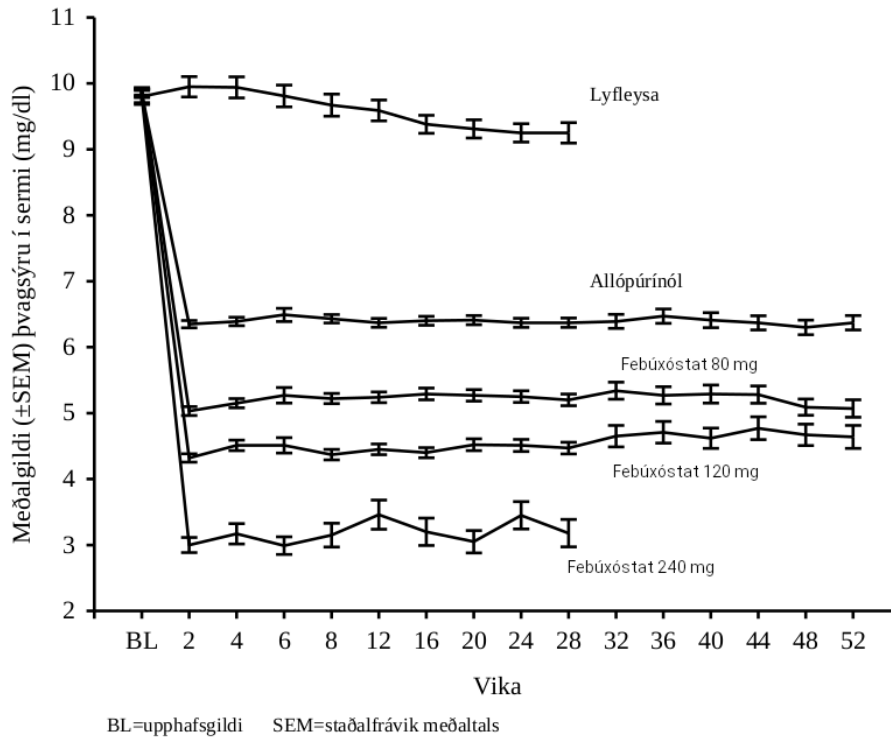
Rannsókn	Febúxóstat 80 mg 1x á dag	Febúxóstat 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 /100 mg 1x á dag ¹
APEX (28 vikur)	48%* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

¹ niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annað hvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi $>1,5$ og $\leq 2,0$ mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu.

* p<0,001 á móti allópúrínóli, # p<0,001 á móti 80 mg.

Febúxóstat lækkaði þvagsýrugildi í sermi fljótt og viðvarandi. Lækkunar á gildum þvagsýru í sermi í <6 mg/dl (357 míkrómól/l) varð vart í heimsókninni á 2. viku og hún hélst meðan á meðferð stóð. Meðalgildi þvagsýru í sermi hjá meðferðarhópunum hverjum um sig úr fasa III lykilrannsóknunum tveimur eru birt á mynd 1.

Mynd 1: Meðalgildi þvagsýru í sermi úr sameinuðum fasa III lykilrannsóknunum



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

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

A.m.k. 65% sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín.). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.

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

Aðalendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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

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

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti

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

FACT-rannsókn: Á 8-vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstat 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við bæði hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg (22%) og þann sem fékk allópúrínól 300 mg (21%).

Köstum fjölgaði eftir 8 vikna tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum (64% og 70% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8-52). Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 49-52) komu fram hjá 6-8% (febúxóstat 80, 120 mg) og 11% (allópúrínól 300 mg) einstaklinga.

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

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

Opnar langtímaframlagsrannsóknir

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

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

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

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

FOCUS-rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára fasa II, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstatrannsókninni TMX-00-004.

116 sjúklingar voru skráðir og fengu í upphafi 80 mg af febúxóstatu einu sinni á dag. 62% sjúklinga þurftu ekki skammtaáðlögun til að viðhalda gildum þvagsýru í sermi <6 mg/dl og 38% sjúklinga þurftu skammtaáðlögun til að ná endanlegum stöðugum skammti.

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

Meðan á fasa III klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávik í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstatu (5,0%). Tíðnin var svipuð og greint hefur verið frá við notkun allópúrínóls (4,2%) (sjá kafla 4.4). Hækkun gildi skjaldvakaveikju (TSH>5,5 míkroá.e./ml) sást hjá sjúklingum á langtíameðferð með febúxóstatu (5,5%) og sjúklingum á allópúrínóli (5,8%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Frásog

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldur

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

Kyn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi

Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engrar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum.

Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til þúrínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klíníska notkun varðar.

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

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

Engin merki voru um skerta frjósemi, vansköpunarvaldandi áhrif eða fósturskaða af völdum febúxóstats.

Eiturverkana á móður ásamt lækunar á fráferslustuðli og minnkaðs þroska afkvæma varð vart hjá rottum við mjög stóra skammta, þegar útsetning var u.þ.b. 4,3 sinnum meiri en hjá mönnum.

Rannsóknir á vansköpunum, sem gerðar voru á þunguðum rottum við u.þ.b. 4,3 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum og þunguðum kanínum við u.þ.b. 13 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum, leiddu ekki í ljós nein vansköpunarvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaæinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ Aclar/PVC/ál eða gegnsæ PVC/PE/PVDC-álþynna.

Aburic 80 mg fæst í pakkningu með 28 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/074/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. nóvember 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. janúar 2022.