FASS

ADENURIC

℞ (F)

Pharmaprim

Filmdragerad tablett 80 mg

(Blekgula till gula, filmdragerade, kapselformade tabletter, präglade med "80" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.)

Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra

Aktiv substans:

Febuxostat (vattenfritt)

ATC-kod:

M04AA03

Läkemedel från Pharmaprim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter när behandling med allopurinol är kontraindicerad eller inte tolereras.

Texten är baserad på produktresumé: 16/12/2021

Indikationer

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

ADENURIC är indicerat till vuxna.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll (se också avsnitt Biverkning ar).

Dosering

Dosering

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

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

Profylax mot giktanfall i minst 6 månader rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion
Effekt och säkerhet har inte utvärderats fullständigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt Farmakokinetik). Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Effekt och säkerhet av febuxostat har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Rekommenderad dos till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är 80 mg.
Begränsad information finns tillgänglig från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

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

Administreringssätt
Oral användning
ADENURIC ska tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär sjukdom
Under utvecklingen av läkemedlet och i en studie efter marknadsföring (CARES) observerades ett högre antal fatala kardiovaskulära händelser med febuxostat jämfört med allopurinol hos patienter med tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom (t.ex. myokardial infarkt, stroke eller instabil kranskärlssjukdom). I en efterföljande studie efter marknadsföring (FAST) var febuxostat dock inte sämre än allopurinol vad gäller incidensen av både fatala

och icke-fatala kardiovaskulära händelser. Behandling av denna patientgrupp bör ske med försiktigt och de bör övervakas regelbundet. För ytterligare information om kardiovaskulär säkerhet för febuxostat, se avsnitt biverkningar och avsnitt farmakodynamik.

Läkemedelsinducerad allergi/överkänslighet
Sällsynta rapporter om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive livshotande Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut anafylaktisk reaktion/chock har inkommit efter marknadsföring. I de flesta fall inträffade dessa reaktioner under den första månadens behandling med febuxostat. Vissa, men inte alla av dessa patienter rapporterade nedsatt njurfunktion och/eller tidigare överkänslighet mot allopurinol. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), var i vissa fall förenade med feber, hematologisk påverkan, lever eller njurpåverkan.
Patienterna bör informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för symtom på allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (se avsnitt Biverkningar). Behandlingen med febuxostat bör avbrytas omedelbart om allvarliga allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom uppträder, eftersom tidig seponering är förenat med en bättre prognos. Om en patient har utvecklat allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och akut anafylaktisk reaktion/chock, får febuxostat aldrig återinsättas hos denna patient.

Akuta giktattacker

Febuxostatbehandling bör inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har avklingat helt. Giktattacker kan förekomma under initiering av behandling på grund av förändrade urinsyranivåer i serum, vilket medför mobilisering av urat från vävnadsdepåer (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). När febuxostatbehandling påbörjas rekommenderas attackprofylax med NSAID eller kolkicin i minst 6 månader (se avsnitt Biverkning ar). Om en giktattack uppstår under behandling med febuxostat bör det inte sättas ut. Giktattacken bör behandlas samtidigt, på ett sätt som är lämpligt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med febuxostat minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

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

Merkaptopurin/azatioprin
Febuxostat rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med merkaptopurin/azatioprin eftersom hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av merkaptopurin/azatioprin vilket kan leda till svår toxicitet. Där kombinationen inte kan undvikas rekommenderas en dosreducering av merkaptopurin/azatioprin till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen för att undvika eventuella hematologiska effekter (se avsnitt Interaktioner och Prekliniska uppgifter). Patienter ska följas upp noggrant och dosen

av merkaptopurin/azatioprin ska senare justeras baserat på bedömningar av det terapeutiska svaret och uppkomsten av eventuella toxiska effekter.

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

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

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

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

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

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Merkaptopurin/azatioprin
På grund av febuxostats verkningsmekanism när det gäller hämning av xantinoxidas, rekommenderas inte samtidig användning. Hämning av xantinoxidas med febuxostat kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel vilket leder till myelotoxicitet.
Vid samtidig administrering med febuxostat ska dosen av merkaptopurin/azatioprin reduceras till 20 % eller mindre av den tidigare ordinerade dosen (se avsnitt Varningar och försiktighet. och 5.3.) Lämpligheten av den föreslagna dosjusteringen, vilken baserades på en modellerings- och simuleringsanalys av prekliniska data från råttor, bekräftades av resultaten från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga, som fick azatioprin 100 mg ensamt och en reducerad dos av azatioprin (25 mg) i kombination med febuxostat (40 eller 120 mg).

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

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

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

Naproxen och andra hämmare av glukuronidering
Febuxostatmetabolismen är beroende av uridinglukuronosyltransferas (UGT) enzymer. Läkemedel som hämmar glukuronidering, såsom NSAID och probenecid, kan teoretiskt påverka elimineringen av febuxostat. Hos friska

försökspersoner var samtidig användning av febuxostat och naproxen 250 mg två gånger dagligen förknippad med ökad febuxostatexponering (C_{max} 28 %, AUC 41 % och $t_{1/2}$ 26 %). I kliniska studier var inte användning av naproxen eller andra NSAID/Cox-2-hämmare förknippad med någon kliniskt signifikant ökning av biverkningar.

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

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

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

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

Det behövs ingen dosjustering av warfarin när det administreras tillsammans med febuxostat. Administreringen av febuxostat (80 mg eller 120 mg en gång dagligen) tillsammans med warfarin har ingen påverkan på warfarins farmakokinetik hos friska personer.

Aktiviteterna för INR och faktor VII påverkas inte heller av samtidig administreringen av febuxostat.

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

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier (4 072 patienter behandlade med en dos på minst 10 mg till 300 mg), säkerhetsstudier efter godkännandet (FAST-studie: 3 001 patienter behandlade med minst en dos från 80 mg till 120 mg) och efter marknadsföring var giktanfall, onormal leverfunktion, diarré, illamående, huvudvärk, yrsel, dyspné, utslag, pruritus, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, ödem och trötthet. Dessa biverkningars svårighetsgrad var mestadels lindriga till måttliga. Sällsynta alvarliga överkänslighetsreaktioner mot febuxostat, vissa förenade med systemiska symtom, och sällsynta fall av plötslig hjärtdöd har inträffat efter marknadsföring.

Lista över biverkningar i tabellform
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) och sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) biverkningar, förekom hos patienter som behandlats med febuxostat anges nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Blodet och lymfsystemet	Sällsynta Pancytopeni, trombocytopeni, agranulocytos*, anemi#
Immunsystemet	Sällsynta Anafylaktisk reaktion*, läkemedelsöverkänslighet*
Endokrina systemet	Mindre vanliga Förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet, hypotyreos#
Ögon	Mindre vanliga Dimsyn Sällsynta Retinal artärocklusion#
Metabolism och nutrition	Vanliga Giktanfall*** Mindre vanliga

	Diabetes mellitus, hyperlipidemi, minskad aptit, viktökning Sällsynta Viktminskning, ökad aptit, anore xi
Psykiska störningar	Mindre vanliga Sänkt libido, insomni Sällsynta Nervositet, nedstämdhet#, sömnstörning#
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Huvudvärk, yrsel Mindre vanliga Parestesi, hemipares, somnolens, letargi#, förändrat smaksinne, hy poestesi, hyposmi Sällsynta Ageusi#, brännande känsla#
Öron och balansorgan	Mindre vanliga Tinnitus Sällsynta Vertigo#
Hjärtat	Mindre vanliga Förmaksflimmer, palpitationer, onormalt EKG, arytmi# Sällsynta Plötslig hjärtdöd*
Blodkärl	Mindre vanliga Hypertoni, rodnad, blodvallning

	Sällsynta Cirkulationssvikt#
Andningsvägar	Vanliga Dyspné Mindre vanliga Bronkit, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion#, hosta, rinorré# Sällsynta Pneumoni#
Magtarmkanalen	Vanliga Diarré**, illamående Mindre vanliga Buksmärta, övre buksmärta#, utspänd buk, gastro-esofagal refluxsjukdom, kräkningar, muntorrhet, dyspepsi, förstoppning, täta avföringar, flatulens, mag-tarmbesvär, sår i munnen, svullnad i läpparna#, pankreatit Sällsynta Gastrointestinal perforation#, stomatit#
Lever och gallvägar	Vanliga Avvikande leverfunktionstest** Mindre vanliga Gallsten Sällsynta

	Hepatit, gulsot*, leverskada*, kolecystit#
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Hudutslag (inklusive olika typer av utslag, inrapporterade med lägre frekvens, se nedan), pruritus Mindre vanliga Dermatit, urtikaria, missfärgning av huden, hudskador, petekier, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, hyperhidros, alopeci, eksem#, erytem, nattsvettningar#, psoriasis#, kliande utslag# Sällsynta Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnson syndrom*, angioödem*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom*, generaliserade utslag (allvarliga)*, exfoliativa utslag, follikulära utslag, vesikulära utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, morbilliforma utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter Mindre vanliga

	Artrit, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelspänning, bursit, ledsvullnad#, ryggvärk#, muskuloskeletal stelhet#, ledstelhet# Sällsynta Rabdomyolys*,rotatorcuff-syndrom#, polymyalgia reumatika#
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga Njursvikt, nefrolitiasis, hematuri, pollakisuri, proteinuri, urinträngningar, urinvägsinfektion# Sällsynta tubulointerstitiell nefrit*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Ödem, trötthet Mindre vanliga Bröstsmärta, obehag i bröstet, smärta#, sjukdomskänsla# Sällsynta Törst, känna sig varm#
Undersökningar	Mindre vanliga Förhöjd amylasnivå i blodet, minskat antal trombocyter, minskat antal vita blodkroppar,

	minskat antal lymfocyter, förhöjd kreatinnivå i blodet, förhöjd kreatininnivå i blodet, sänkt hemoglobinnivå, förhöjd ureanivå i blodet, förhöjda triglyceridnivåer i blodet, förhöjd kolesterolhalt i blodet, minskad h ematokrit, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet, förhöjt kalium i blodet, förhöjt INR[#] <u>Sällsynta</u> Förhöjt blodsocker, förlängd aktiverad partiell tromboplastinti d, minskat antal röda blodkroppar, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt kreatinkinas i blodet*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Mindre vanliga</u> Kontusion

[*] Biverkningar från erfarenhet efter marknadsföring.

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

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

[#] Biverkningar från säkerhetsstudier efter godkännandet

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:
Läkemedelsverket
Box 26 751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdosering

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

besöket. Inga patienter med organtransplantat har inkluderats i dessa studier (se avsnitt Dosering).

APEX-studien: Den allopurinol- och placebokontrollerade effektstudien på febuxostat (APEX) var en randomiserad, dubbelblind, 28-veckors multicenterstudie i fas 3. Ettusensjuttiotvå (1 072) patienter randomiserades: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg dagligen (n=267), ADENURIC 120 mg dagligen (n=269), ADENURIC 240 mg dagligen (n=134) eller allopurinol (300 mg dagligen [n=258] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på ≤1,5 mg/dl, eller 100 mg dagligen [n=10] till patienter med en utgångsnivå av serumkreatinin på >1,5 mg/dl och ≤2,0 mg/dl). För säkerhetsutvärdering användes en dos om 240 mg febuxostat (2 gånger rekommenderad högsta dos).

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

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

FACT-studien visade statistiskt signifikant överlägsenhet i båda behandlingsarmarna med ADENURIC 80 mg och ADENURIC 120 mg

dagligen jämfört med behandlingsarmen med den konventionellt använda allopurinoldosen 300 mg när det gällde att sänka och bibehålla urinsyranivån i serum under 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Tabell 2 sammanfattar resultaten för det primära effektmåttet:

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

Studie	ADENURIC 80 mg dagligen	ADENURIC 120 mg dagligen	Allopurinol 300/100 mg dagligen[1]
APEX (28 veckor)	48 %* (n=262)	65 %*, #(n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 veckor)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinerade resultat	51 %* (n=517)	63 %*, # (n=519)	22 % (n=519)

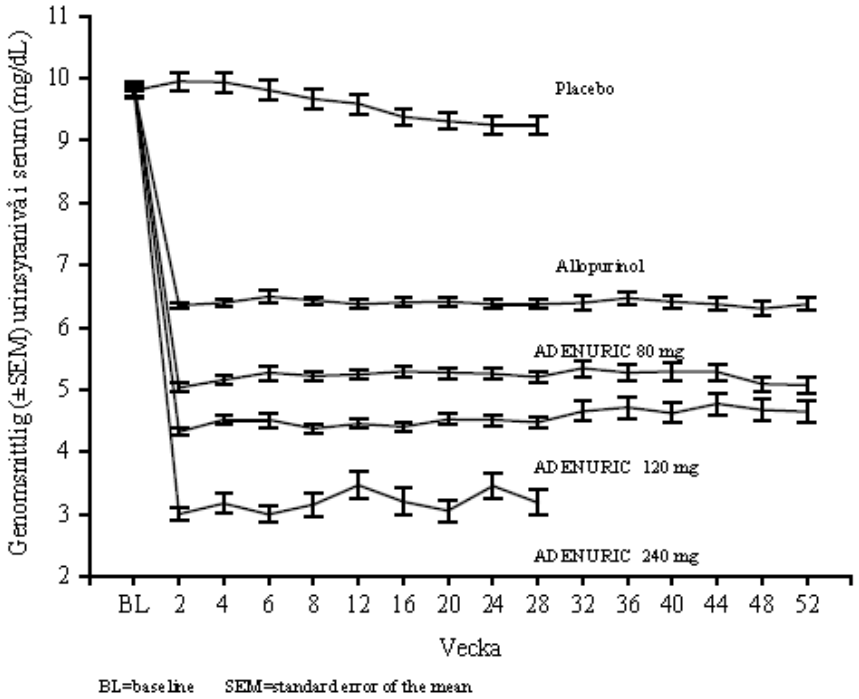
[1] resultat från patienter som fått antingen 100 mg dagligen (n=10: patienter
med serumkreatinin >1,5 och ≤2,0 mg/dl) eller 300 mg dagligen (n=509)
poolades för analyser.

* p<0,001 mot allopurinol, # p<0,001 mot 80 mg

Förmågan hos ADENURIC att sänka urinsyranivåerna i serum var snabb och kvarstående. En sänkning av urinsyranivån i serum till <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) noterades vid besöket vecka 2 och

kvarstod under hela behandlingen. De genomsnittliga urinsyranivåerna i serum över tiden för varje behandlingsgrupp i de två pivotala fas 3-studierna visas i figur 1.

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



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

CONFIRMS studien: CONFIRMS studien var en fas 3, randomiserad, kontrollerad, 26-veckors studie för att utvärdera säkerhet och effekt av febuxostat 40 mg och 80 mg, jämfört med allopurinol 300 mg eller 200 mg, hos patienter med gikt och hyperurikemi. Tvåtusentvåhundrasextionio (2 269) patienter randomiserades: ADENURIC 40 mg dagligen (n = 757), ADENURIC 80 mg dagligen (n = 756) eller allopurinol 300/200 mg dagligen (n = 756). Minst 65 % av patienterna hade lindrig till måttlig njurinsufficiens (med

kreatininclearance 30-89 ml/min). Profylax mot giktanfall var obligatoriskt under 26-veckors perioden.
Andelen patienter med urinsyranivåer i serum <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) vid sista besöket var 45 % för febuxostat 40 mg, 67 % för febuxostat 80 mg, respektive 42 % för allopurinol 300/200 mg.

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

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

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

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

Ungefär 40 % av patienterna (kombinerad APEX och FACT) hade en utgångsnivå av urinsyra i serum på ≥10 mg/dl. I denna subgrupp uppnådde ADENURIC det primära effektmåttet (urinsyranivå i serum <6,0 mg/dl vid de sista 3 besöken) hos 41 % (80 mg dagligen), 48 % (120 mg dagligen) och 66 % (240 mg dagligen) av patienterna jämfört med 9 % i gruppen med allopurinol 300 mg/100 mg dagligen och 0 % i placebogruppen.

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

Kliniska resultat: andel patienter som behövde få behandling för en giktattack
APEX studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat120 mg (36 %) behandling mot giktanfall jämfört med grupperna som fick febuxostat 80 mg (28 %), allopurinol300 mg (23 %) och placebo (20 %). Anfallen ökade efterprofylaxtiska perioden och minskade därefter gradvist med tiden. Mellan46 % och 55 % av patienterna fick behandling mot giktanfall mellan vecka 8 och vecka 28. Under studiens sista 4 veckor(veckor 24-28) observerades giktanfall hos 15 % (febuxostat 80, 120 mg), respektive 14 % (allopurinol 300 mg) och 20 % (placebo) av patienterna.

FACT studie: Under de 8 veckornas profylax, krävde en större andel av patienterna i behandlingsgruppen febuxostat 120 mg (36 %)

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

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

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

Långsiktiga, öppna förlängningsstudier
EXCEL-studien (C02-021): EXCEL-studien var en treårig, fas 3, öppen, multicenter randomiserad, allopurinol-kontrollerad, utökad säkerhetsstudie för patienter som hade avslutat de pivotala fas 3-studierna (APEX eller FACT). Totalt 1086 patienter inkluderades: ADENURIC 80 mg dagligen (n = 649), ADENURIC 120 mg dagligen (n = 292) och allopurinol 300/100 mg dagligen (n = 145). Cirka 69 % av patienterna krävde ingen behandlingsförändring för att uppnå

en final stabil behandling. Patienter som hade 3 på varandra följande urinsyranivåer i serum > 6,0 mg/dl togs ur studien. Urinsyranivån i serum kvarstod över tid (dvs. 91 % och 93 % av patienterna med initial behandling med febuxostat 80 mg respektive 120 mg, hade en urinsyranivå i serum < 6 mg/dl vid månad 36).

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

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

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

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

Under de kliniska fas 3-studierna observerades mindre avvikelser i leverfunktionstest hos patienter som behandlades med febuxostat

(5,0 %). Dessa frekvenser var likartade dem som rapporterats för allopurinol (4,2 %) (se avsnitt Varningar och försiktighet). Förhöjda TSH-värden (>5,5 mikroIE/ml) observerades hos patienter som stod på långtidsbehandling med febuxostat (5,5 %) och hos patienter som stod på allopurinol (5,8 %) i de långsiktiga, öppna förlängningsstudierna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Långtidsstudier efter marknadsföring
CARES-studien var en multicenter, randomiserad, dubbelblind non-inferiority-studie som jämförde kardiovaskulära resultat av behandling med febuxostat med behandling med allopurinol hos patienter med gikt och tidigare allvarlig kardiovaskulär sjukdom, inklusive myokardial infarkt, instabil kranskärlssjukdom som krävde sjukhusbehandling, revaskularisering av krans- och hjärnkärl, stroke, transitorisk ischemisk attack som krävde sjukhusbehandling, perifer vaskulär sjukdom eller diabetes mellitus med evidens för mikrovaskulär eller makrovaskulär sjukdom. För att nå en urinsyranivå i serum mindre än 6 mg/dl titrerades febuxostatdosen upp från 40 mg till 80 mg (oberoende av njurfunktion) och allopurinoldosen titrerades upp med 100 mg åt gången från 300 till 600 mg hos patienter med normal njurfunktion eller lindrig njurinsufficiens, och från 200 till 400 mg hos patienter med måttlig njurinsufficiens.
Det primära effektmåttet i CARES-studien var tiden till den första förekomsten av MACE (Major Adverse Cardiac Event, allvarlig kardiovaskulär händelse*), ett effektmått som var en kombination av icke-dödlig myokardial infarkt, icke-dödlig stroke, kardiovaskulär död och instabil kranskärlssjukdom med* akut kranskärlsrevaskularisering. Effektmåtten (primära och sekundära)

analyserades enligt ITT-analys (intention-to-treat, avsikt att behandla), inklusive alla prövningsdeltagare som randomiserats och fått minst en dubbelblind dos av prövningsläkemedlet. Överlag avbröt 56,6 % av patienterna behandlingen med prövningsläkemedlet i förtid och 45 % av patienterna genomförde inte alla besök vid forskningskliniken.
Totalt följdes 6 190 patienter upp under ett medianvärde av 32 månader, och medianvärdet för varaktigheten av exponeringen var 728 dagar för patienter i febuxostatgruppen (n = 3 098) och 719 dagar i allopurinolgruppen (n = 3 092).
Förekomsten av det primära MACE-effektmåttet var liknande i febuxostat- och allopurinolbehandlingsgrupperna, (10,8 % vs. 10,4 % av patienterna, respektive; riskkvoten [HR] var 1,03; ett 95 % tvåsidigt upprepat konfidensintervall [KI] 0,89–1,21).
I analysen av de individuella MACE-komponenterna var förekomsten av kardiovaskulär död högre för febuxostat än för allopurinol (4,3 % vs 3,2 % av patienterna; HR 1,34; 95 % KI 1,03–1,73). Förekomsten av andra MACE-händelser var liknande i febuxostat- och allopurinolgrupperna, dvs. icke-dödlig myokardial infarkt (3,6 % vs 3,8 % av patienterna; HR 0,93; 95 % KI 0,72–1,21), icke-dödlig stroke (2,3 % vs 2,3 % av patienterna; HR 1,01; 95 % KI 0,73–1,41) och revaskularisering på grund av instabil kranskärlssjukdom (1,6 % vs. 1,8 % av patienterna; HR 0,86; 95 % KI 0,59–1,26). Förekomsten av dödlighet oavsett orsak var också högre med febuxostat än allopurinol (7,8 % vs 6,4 % av patienterna; HR 1,22; 95 % KI 1,01–1,47), vilket huvudsakligen berodde på den högre förekomsten av kardiovaskulär död i den gruppen (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Den bekräftade förekomsten av sjukhusbehandling för hjärtinsufficiens, sjukhusvistelser för arytmi som inte är förknippad med ischemi, venösa tromboemboliska händelser och

sjukhusbehandling för transitoriska ischemiska attacker var jämförbara för febuxostat och allopurinol.

FAST-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad effektmått-studie vilken jämförde den kardiovaskulära säkerhetsprofilen mellan feboxostat och allopurinol hos patienter med kronisk hyperurikemi (då uratkristaller redan hade bildats) och kardiovaskulära riskfaktorer (dvs. patienter i åldern 60 år eller äldre och med minst en annan kardiovaskulär riskfaktor). Kvalificerade patienter fick allopurinolbehandling före randomisering, och dosen justerades vid behov enligt klinisk bedömning, EULAR-rekommendationer och godkänd dosering. I slutet av inledningsfasen med allopurinol randomiserades patienter, som hade en urinsyranivå i serum < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) eller som fick den maximalt tolererade dosen eller den maximala godkända dosen av allopurinol, i förhållandet 1:1 att antingen få behandling med febuxostat eller allopurinol. Det primära effektmåttet för FAST-studien var tiden till den första förekomsten av någon händelse inkluderad i det sammansatta effektmåttet från antitrombotiska Trialist samarbetet (APTC), vilket inkluderade: i) sjukhusvistelse på grund av ickefatal myokardial infarkt/akut koronart syndrom (AKS) med biomarkörer; ii) icke-fatal stroke; iii) dödsfall på grund av en kardiovaskulär händelse. Den primära analysen baserades på analysen av behandlade patienter. Totalt randomiserades 6 128 patienter, 3 063 till febuxostat och 3 065 till allopurinol. I den primära analysen av behandlade patienter var febuxostat inte sämre än allopurinol avseende incidensen av det primära effektmåttet, vilket inträffade hos 172 patienter (1,72/100 patientår) behandlade med febuxostat jämfört med 241 patienter (2,05/100 patientår) behandlade med allopurinol, med en justerad HR, hazard ratio, på 0,85 (95 % KI: 0,70, 1,03), p < 0,001.

Analysen av behandlade patienter avseende det primära effektmåttet i subgruppen av patienter med en historia av myokardial infarkt, stroke eller AKS visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna: det var 65 (9,5 %) patienter med händelser i febuxostatgruppen och 83 (11,8 %) patienter med händelser i allopurinolgruppen; justerad HR 1,02 (95 % KI: 0,74-1,42); p=0,202. Behandling med febuxostat var inte associerad med en ökning av kardiovaskulär död eller dödsfall oavsett orsak, varken totalt eller i subgruppen av patienter med en historia av hjärtinfarkt, stroke eller AKS. Totalt sett var det färre dödsfall i febuxostatgruppen (62 kardiovaskulära dödsfall och 108 dödsfall oavsett orsak) än i allopurinolgruppen (82 kardiovaskulära dödsfall och 174 dödsfall oavsett orsak). Urinsyranivåerna minskade mer vid behandling med febuxostat jämfört med behandling med allopurinol.

Farmakokinetik

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

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser genomfördes på 211 patienter med hyperurikemi och gikt, vilka behandlades med ADENURIC 40–240 mg dagligen. Generellt sett

överensstämmer de farmakokinetiska parametrar som beräknats utifrån dessa analyser för febuxostat med dem som erhållits hos friska försökspersoner, vilket indikerar att friska försökspersoner är representativa för farmakokinetiska/farmakodynamiska utvärderingar i patientpopulationen med gikt.

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

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

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

Metabolism

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

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

Nedsatt njurfunktion
Efter upprepade doser på 80 mg ADENURIC hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion förändrades inte C_{max} för febuxostat, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittlig total AUC för febuxostat ökade ca 1,8 gånger från 7,5 mikrog.h/ml i gruppen med normal njurfunktion till 13,2 mikrog.h/ml i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion. C_{max}

och AUC för aktiva metaboliter ökade upp till 2 respektive 4 gånger. Det behövs dock ingen dosjustering hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

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

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

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

Det fanns inga tecken på försämrad fertilitet, teratogena effekter eller fosterskador orsakade av febuxostat. I höga doser förekom maternell toxicitet åtföljd av sänkt överlevnadsindex och reducerad utveckling hos avkomman hos råtta vid ca 4,3 gånger den humana

exponeringen. Teratologiska studier som genomförts på dräktiga råttor vid ca 4,3 gånger, och dräktiga kaniner, vid ca 13 gånger human exponering visade inte några teratogena effekter.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 80 mg febuxostat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 76,50 mg laktos (som monohydrat)

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad

Tablettdragering

Opadry II, gul, 85F42129 innehållande:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogoler 3350
Talk
Järnoxid, gul (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Blekgula till gula, filmdragerade, kapselformade tabletter, präglade med ”80” på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 80 mg Blekgula till gula, filmdragerade, kapselformade tabletter, präglade med "80" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.
28 tablett(er) blister, 295:49, (F)
84 tablett(er) blister, 559:02, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 80 mg