

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg febuxostata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 236,0 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Žuta, bikonveksna tableta u obliku kapsule, približne veličine 16×7 mm s utisnutom oznakom M na jednoj strani tablete i FX3 na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje kronične hiperuricemije, u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući prisutnost tofa i/ili uričnog artritisa, trenutno ili u anamnezi). Febuxostat Mylan je indiciran kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena peroralna doza lijeka Febuxostat Mylan je 80 mg jednom dnevno, neovisno o unosu hrane. Ako je nakon 2 do 4 tjedna mokraćna kiselina u serumu > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), može se razmotriti primjena 120 mg lijeka Febuxostat Mylan jednom dnevno.

Febuxostat Mylan djeluje dovoljno brzo da se ponovno mjerenje mokraćne kiseline u serumu može provesti nakon 2 tjedna. Terapijski cilj je smanjiti i održavati razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Preporučuje se profilaksa napada gihta u trajanju od najmanje 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Djelotvornost i sigurnost nisu u potpunosti procijenjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost febuxostata nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre

(Child-Pugh stadij C).

Preporučeno doziranje kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre je 80 mg. Postoje ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost febeksostata u djece do 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

Febuxostat Mylan treba uzimati na usta i može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti i dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

Ne preporučuje se liječenje febeksostatom bolesnika s ishemijskom srčanom bolesti ili kongestivnim zatajenjem srca.

Brojčano veća incidencija kardiovaskularnih APTC događaja koje su prijavili ispitivači (definirane mjere ishoda *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC), uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) uočena je u ukupnoj skupini koja je primala febeksostat, u usporedbi sa skupinom koja je primala alopurinol, u ispitivanjima APEX i FACT (1,3 u odnosu na 0,3 događaja na 100 bolesnik/godina), ali ne i u CONFIRMS ispitivanju (vidjeti dio 5.1 za detaljne karakteristike ispitivanja). Incidencija APTC kardiovaskularnih događaja koje su prijavili ispitivači tijekom faze 3 kombiniranih ispitivanja (APEX, FACT i CONFIRMS) bila je 0,7, u odnosu na 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina. Tijekom dugotrajnih produžetaka kliničkih ispitivanja incidencija APTC kardiovaskularnih događaja koje su prijavili ispitivači bila je 1,2 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini koja je primala febeksostat odnosno 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini na alopurinolu. Nisu zabilježene statistički značajne razlike i nije utvrđena uzročna povezanost s febeksostatom. Identificirani faktori rizika kod tih bolesnika bili su aterosklerotska bolest i/ili infarkt miokarda u anamnezi, ili kongestivno zatajenje srca.

Alergija/preosjetljivost na lijek

Nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene rijetke prijave ozbiljnih alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva su se te reakcije pojavile tijekom prvog mjeseca liječenja febeksostatom. Neki od tih bolesnika imali su oštećenje funkcije bubrega i/ili su ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), su u nekim slučajevima uključivale vrućicu, hematološke promjene, zahvaćanje bubrega ili jetre.

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti radi pojave simptoma alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje febeksostatom treba odmah prekinuti ukoliko se pojave ozbiljne alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, jer je raniji prekid liječenja povezan s boljom prognozom. Ako se kod bolesnika pojavila alergijska reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i akutnu

anafilaktičku reakciju/šok, više se nikada ne smije ponovno započeti liječenje tog bolesnika febuksostatom.

Akutni napadaji gihta

Liječenje febuksostatom ne treba započeti prije nego što se akutni napad gihta potpuno ne smiri. Na početku liječenja mogu nastupiti akutni napadi gihta, zbog promjena razine mokraćne kiseline u serumu koja dovodi do mobilizacije urata nataloženih u tkivima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Na početku liječenja febuksostatom preporučuje se profilaksa napada gihta nesteroidnim protuupalnim lijekom ili kolhicinom, u trajanju od najmanje 6 mjeseci (vidjeti dio 4.2).

Javi li se napad gihta tijekom liječenja febuksostatom, njegovu primjenu ne treba prekinuti. Istodobno treba liječiti napad gihta, individualnim pristupom ovisno o bolesniku. Kontinuirano liječenje febuksostatom smanjuje učestalost i jačinu napada gihta.

Taloženje ksantina

Kod bolesnika kod kojih je brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. maligna bolest i njezino liječenje, Lesch-Nyhanov sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u urinu u rijetkim se slučajevima može povećati u dovoljnoj mjeri da uslijedi njegovo taloženje u urinarnom traktu. Kako nema iskustva o primjeni febuksostata, ne preporučuje se njegova primjena kod te populacije bolesnika.

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se primjena febuksostata kod bolesnika istodobno liječenih merkaptopurinom/azatioprinom, jer inhibicija ksantin oksidaze febuksostatom može uzrokovati povišene koncentracije merkaptopurina/azatioprina u plazmi, što može rezultirati teškom toksičnošću. Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi.

Kada se ova kombinacija ne može izbjeći preporučuje se sniženje doze merkaptopurina/azatioprina. Na osnovu analize podataka iz modeliranja i simulacije u nekliničkom ispitivanju na štakorima, kad se istodobno primjenjuje s febuksostatom, dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno je smanjiti na 20% ili niže od prethodno propisane doze, kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.5 i 5.3).

Bolesnike treba pažljivo pratiti, a dozu merkaptopurina/azatioprina potom prilagoditi na osnovu procjene terapijskog odgovora i nastupa eventualnih toksičnih učinaka.

Primatelji transplantiranih organa

Budući da nema iskustva o primjeni lijeka kod primatelja transplantiranih organa, ne preporučuje se primjena febuksostata kod tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Teofilin

Istodobna primjena 80 mg febuksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg kod zdravih ispitanika pokazala je da nema farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 4.5). Febuksostat od 80 mg se može koristiti kod bolesnika istodobno liječenih teofilinom, bez rizika od porasta razine teofilina u plazmi. Za febuksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Jetreni poremećaji

Tijekom faze 3 kombiniranih kliničkih ispitivanja, uočene su blage abnormalnosti testova funkcije jetre kod bolesnika liječenih febuksostatom (5,0%). Preporučuje se učiniti testove funkcije jetre prije početka liječenja febuksostatom, a nakon toga periodično na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 5.1).

Poremećaji funkcije štitnjače

Povećane vrijednosti TSH-a ($>5,5$ $\mu\text{IU/ml}$) uočene su kod bolesnika dugotrajno liječenih febeksostatom (5,5%) tijekom dugoročnih produljenih otvorenih ispitivanja. Potreban je oprez pri primjeni febeksostata kod bolesnika s promijenjenom funkcijom štitne žlijezde (vidjeti dio 5.1).

Laktoza

Tablete febeksostata sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Merkaptopurin/azatioprin

S obzirom na mehanizam djelovanja febeksostata na inhibiciju ksantin oksidaze (XO), istodobna primjena se ne preporučuje. Inhibicija XO febeksostatom može uzrokovati porast koncentracije tih lijekova u plazmi, što dovodi do toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja interakcije febeksostata i lijekova (osim teofilina) koji se metaboliziraju posredstvom XO u ljudi. Analiza podataka iz modeliranja i simulacije u neključkom ispitivanju na štakorima ukazuje da je, u slučaju istodobne primjene s febeksostatom, dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili niže od prethodno propisane doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Nisu provedena ispitivanja interakcija febeksostata s ostalim citotoksičnim kemoterapeuticima. Ne postoje podaci o sigurnosti febeksostata tijekom liječenja ostalim citotoksičnim lijekovima.

Roziglitazon/supstrati CYP2C8

Febeksostat se *in vitro* pokazao kao slabi inhibitor CYP2C8. Tijekom ispitivanja na zdravim ispitanicima, istodobna primjena 120 mg febeksostata jednom dnevno s jednokratnom oralnom dozom od 4 mg roziglitazona nije imala učinak na farmakokinetiku roziglitazona i njegova metabolita N-dezmetilroziglitazona, što pokazuje da febeksostat nije inhibitor enzima CYP2C8 *in vivo*. Prema tome, nije očekivano da će istodobna primjena febeksostata s roziglitazonom ili drugim CYP2C8 supstratom zahtijevati prilagodbu doze ovih lijekova.

Teofilin

Provedeno je ispitivanje interakcija s febeksostatom u zdravih ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja razine cirkulirajućeg teofilina kao što je izvješteno kod primjene s drugim inhibitorima XO. Rezultati ispitivanja su pokazali da istodobna primjena 80 mg febeksostata jednom dnevno i jednokratne doze teofilina od 400 mg ne utječe na farmakokinetiku ili sigurnost primjene teofilina. Stoga nema posebnih mjera opreza pri istodobnoj primjeni febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

Metabolizam febeksostata ovisi o uridin glukuronozil transferaza (UGT) enzimima. Lijekovi koji inhibiraju glukuronidaciju, kao što su NSAIL-i i probenecid, teoretski bi mogli utjecati na eliminaciju febeksostata. Kod zdravih ispitanika istodobna primjena febeksostata i naproksena 250 mg dva puta dnevno bila je povezana s povećanjem izloženosti febeksostatu (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). U kliničkim ispitivanjima primjena naproksena, ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova/inhibitora Cox-2, nije bila povezana s klinički značajnim povećanjem učestalosti štetnih događaja.

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s naproksenom, bez potrebe prilagođavanja doze febeksostata ili naproksena.

Induktori glukuronidacije

Snažni induktori UGT enzima mogli bi dovesti do pojačana metabolizma i smanjene djelotvornosti febeksostata. Stoga se preporučuje praćenje mokraćne kiseline u serumu 1-2 tjedna nakon početka liječenja snažnim induktorima glukuronidacije. Suprotno, prestanak liječenja nekim od induktora mogao bi dovesti do povećanih razina febeksostata u plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s kolhicinom i indometacinom, bez potrebe prilagođavanja doze febeksostata ili istodobno primijenjene djelatne tvari.

Nije potrebno prilagođavanje doze febeksostata kad se primjenjuje zajedno s hidroklorotiazidom.

Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina kad se primjenjuje zajedno s febeksostatom. Primjena febeksostata (80 mg ili 120 mg jednom dnevno) s varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina kod zdravih ispitanika. Nije bilo utjecaja na INR i aktivnost faktora zgrušavanja VII kod istodobne primjene febeksostata.

Desipramin/supstrati CYP2D6

Pokazalo se da je febeksostat slab inhibitor CYP2D6 *in vitro*. Tijekom ispitivanja na zdravim ispitanicima primjena 120 mg febeksostata jednom dnevno dovela je do srednjeg povećanja od 22% površine ispod krivulje (AUC-a) desipramina, supstrata CYP2D6, što upućuje na moguće blago inhibicijsko djelovanje febeksostata na enzim CYP2D6 *in vivo*.

Zato se ne očekuje da će istodobna primjena febeksostata s drugim supstratima CYP2D6 zahtijevati prilagođavanje doze tih spojeva.

Antacidi

Pokazalo se da istodobni unos antacida koji sadržavaju magnezijev hidroksid i aluminijev hidroksid odgađa apsorpciju febeksostata (za oko 1 sat) i dovodi do 32-postotnog smanjenja C_{max} , ali nisu uočene značajne promjene AUC-a. Zbog toga se febeksostat može uzimati bez obzira na primjenu antacida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica ne ukazuju na štetne učinke febeksostata na trudnoću i na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj i porođaj (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik kod ljudi nije poznat. Febeksostat ne treba koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se febeksostat u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se ta djelatna tvar izlučuje u mlijeko i da je usporen razvoj dojenih mladunaca. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Febeksostat ne treba koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanje utjecaja na reprodukciju kod životinja, u dozama do 48 mg/kg/dnevno, nisu pokazala nepovoljan učinak na plodnost ovisan o dozi (vidjeti dio 5.3). Učinak febuksostata na plodnost u ljudi nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom primjene febuksostata prijavljene su somnolencija, omaglica, parestezija i zamagljen vid. Bolesnici trebaju postupati s oprezom tijekom upravljanja vozilima i strojevima i sudjelovanja u opasnim aktivnostima, sve dok nisu prilično sigurni da febuksostat kod njih ne utječe negativno na provedbu tih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg) i nakon stavljanja lijeka u promet su napadi gihta, poremećaji jetrene funkcije, proljev, mučnina, glavobolja, osip i edem. Ove nuspojave su većinom bile blage ili umjerene. Rijetko su se nakon stavljanja lijeka u promet pojavile ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, od kojih su neke imale sustavne simptome.

Tabelarni prikaz nuspojava

Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) nuspojave koje se pojavljuju kod bolesnika liječenih febuksostatom su dolje navedene.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u fazi 3 dugoročnih produžetaka ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Rijetko</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Rijetko</u> Anafilaktička reakcija*, preosjetljivost na lijek*
Endokrini poremećaji	<u>Manje često</u> Povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
Poremećaji oka	<u>Rijetko</u> Zamagljen vid
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Često***</u> Napadi gihta <u>Manje često</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje tjelesne težine <u>Rijetko</u> Smanjenje tjelesne težine, pojačan apetit, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> Smanjen libido, nesanica <u>Rijetko</u> Nervoza
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> Glavobolja <u>Manje često</u> Omaglica, parestezija, hemipareza, somnolencija, promjena osjeta okusa, hipoestezija, hiposmija
Poremećaji uha i labirinta	<u>Rijetko</u> Tinitus

Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> Atrijska fibrilacija, palpitacije, abnormalni EKG
Krvožilni poremećaji	<u>Manje često</u> Hipertenzija, naleti crvenila, naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava	<u>Manje često</u> Dispneja, bronhitis, infekcija gornjega dišnog sustava, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	<u>Često</u> Proljev**, mučnina <u>Manje često:</u> Bol u abdomenu, distenzija abdomena, bolest gastroezofagealnog refluksa, povraćanje, suha usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalna nelagoda <u>Rijetko</u> Pankreatitis, ulceracije usta
Poremećaji jetre i žuči	<u>Često</u> Abnormalni nalazi testova jetrenih funkcija** <u>Manje često</u> Kolelitijaza <u>Rijetko</u> Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Često</u> Osip (uključujući razne tipove osipa s manjom učestalošću, vidjeti niže u tekstu) <u>Manje često</u> Dermatitis, urtikarija, pruritus, diskoloracija kože, kožne lezije, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip <u>Rijetko</u> Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima*, generalizirani osip (ozbiljni)*, eritem, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, pruritični osip*, eritematozni osip, morbiliformni osip, alopecija, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Manje često</u> Artralgiya, artritis, mialgiya, bolovi u mišićima i kostima, slabost mišića, grčevi u mišićima, napetost mišića, burzitis <u>Rijetko</u> Rabdomioliza*, ukočenost zglobova, mišićno-koštana ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Manje često</u> Zatajenje bubrega, nefrolitijaza, hematurija, polakizurija, proteinurija <u>Rijetko</u> Tubulointersticijski nefritis*, urgencija mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Manje često</u> Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Često</u> Edem <u>Manje često</u> Umor, bol u prsištu, osjećaj nelagode u prsištu <u>Rijetko</u> Žeđ
Pretrage	<u>Manje često</u> Povišene amilaze u krvi, smanjen broj trombocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj limfocita, povišen kreatin u krvi, povišen kreatinin u krvi, snižen hemoglobin, povišena ureja

	<p>u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi, snižen hematokrit, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kalij u krvi</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Povišena glukoza u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*</p>
--	---

* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

** Neinfektivni proljev i abnormalni testovi jetrene funkcije vezani uz liječenje bili su učestaliji u kombiniranim ispitivanjima faze 3 kod bolesnika istodobno liječenih kolhicinom

*** Vidjeti dio 5.1 za incidenciju napada gihta u pojedinim randomiziranim ispitivanjima faze 3

Opis pojedinih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavile su se rijetke ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febeksostat, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/šok. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza karakterizirani su progresivnim kožnim osipom udruženim s mjehurima ili lezijama sluznice i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na febeksostat mogu uključivati sljedeće simptome: kožne promjene karakterizirane infiltrativnim makulopapuloznim eruptivnim osipom, generaliziranim ili ekfolijativnim osipom, ali i kožnim lezijama, edemom lica, vrućicom, hematološkim abnormalnostima poput trombocitopenije i eozinofilije, te zahvaćenošću jednog ili više organa (jetra i bubreg, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4).

Napadi gihta su često primijećeni odmah na početku i tijekom prvih mjeseci liječenja. Nakon toga se učestalost napada gihta smanjuje tijekom vremena. Preporučuje se profilaksa napadaja gihta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predozirane bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje uloga (gihta). Lijekovi koji inhibiraju stvaranje urične kiseline, ATK oznaka: M04AA03

Mehanizam djelovanja

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod ljudi i stvara se u kaskadi hipoksantin → ksantin → mokraćna kiselina. Oba koraka gore navedenih transformacija katalizirana su ksantin oksidazom (XO). Febeksostat je derivat 2-ariltiazola koji postiže terapijski učinak smanjivanjem razine mokraćne kiseline u serumu selektivnim inhibiranjem XO. Febeksostat je snažan, nepurinski selektivni inhibitor XO (NP-SIXO) čija je *in vitro* vrijednost K_i manja od jednog nanomola. Dokazano je da febeksostat snažno inhibira kako oksidirane tako i reducirane oblike XO. U terapijskim

koncentracijama febuksostat ne inhibira druge enzime uključene u metabolizam purina ili pirimidina, tj. gvanin deaminazu, hipoksantin gvanin fosforiboziltransferazu, orotat fosforiboziltransferazu, orotidin monofosfat dekarboksilazu i purin nukleozid fosforilazu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost febuksostata dokazana je u tri pivotalna ispitivanja faze 3 (niže su opisana dva pivotalna ispitivanja APEX i FACT, i dodatno CONFIRMS ispitivanje) koja su provedena na 4101 bolesniku s hiperuricemijom i gihtom. U svakom pivotalnom ispitivanju faze 3, febuksostat je pokazao superiornu sposobnost snižavanja i održavanja razina mokraćne kiseline u serumu u usporedbi s alopurinolom. Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanjima APEX i FACT bio je omjer bolesnika kod kojih su razine mokraćne kiseline u serumu u posljednja 3 mjeseca bile < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). U dodatnom ispitivanju faze 3, CONFIRMS, za koje su rezultati postali dostupni nakon odobrenja za stavljanje febuksostata u promet, primarni ishod ispitivanja bio je omjer bolesnika kod kojih je na zadnjoj kontroli razina urata u serumu bila < 6,0 mg/dl. U ta ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s transplantiranim organima (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanje APEX: Ispitivanje djelotvornosti febuksostata uz kontrolu alopurinolom i placebom (APEX) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 28 tjedana. Tisuću i sedamdeset dva (1072) bolesnika su randomizirana te su primali: placebo (n = 134), febuksostat 80 mg jednom dnevno (n = 267), febuksostat 120 mg jednom dnevno (n = 269), febuksostat 240 mg jednom dnevno (n = 134) ili alopurinol (300 mg jednom dnevno [n = 258] kod bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu ≤1,5 mg/dl ili 100 mg jednom dnevno [n = 10] kod bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu >1,5 mg/dl i ≤2,0 mg/dl). Dvjesto četrdeset mg (240 mg) febuksostata (2 puta više od preporučene najviše doze) korišteno je kao doza za procjenu sigurnosti.

Ispitivanje APEX pokazalo je statistički značajnu superiornost liječenja, kako febuksostatom 80 mg jednom dnevno tako i febuksostatom 120 mg jednom dnevno u odnosu na liječenje uobičajeno korištenim dozama alopurinola 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10), s obzirom na snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 μmol/l) (vidjeti tablicu 2 i sliku 1).

Ispitivanje FACT: Kontrolirano ispitivanje febuksostata i alopurinola (FACT) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 52 tjedna. Sedamsto šezdeset (760) bolesnika je randomizirano te su primali: febuksostat 80 mg jednom dnevno (n = 256), febuksostat C 120 mg jednom dnevno (n = 251), ili alopurinol 300 mg jednom dnevno (n = 253).

Ispitivanje FACT pokazalo je statistički značajnu superiornost liječenja, kako febuksostatom 80 mg tako i febuksostatom 120 mg jednom dnevno u odnosu na liječenje uobičajeno korištenim dozama alopurinola 300 mg, s obzirom na snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 μmol/l).

Tablica 2 daje sažet prikaz rezultata primarnih ishoda djelotvornosti:

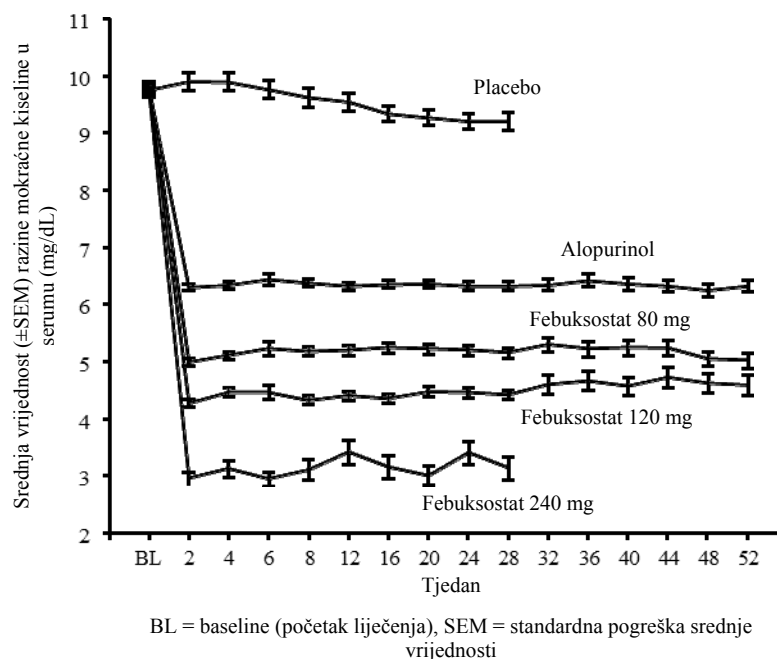
Tablica 2
Udio bolesnika s razinama mokraćne kiseline u serumu <6,0 mg/dl (357 μmol/l)
u zadnje tri mjesečne kontrole

Ispitivanje	Febuksostat 80 mg jednom dnevno	Febuksostat 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX (28 tjedana)	48%* (n=262)	65%*# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tjedna)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)

Kombinirani rezultati	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ rezultati ispitanika koji su primali 100 mg jednom dnevno (n=10: bolesnici s kreatininom u serumu >1,5 i ≤2,0 mg/dl) ili 300 mg jednom dnevno (n=509) su zbrojeni za potrebe analize.			
* p < 0,001 u odnosu na alopurinol, # p < 0,001 u odnosu na 80 mg			

Sposobnost febeksostata da snizi razinu mokraćne kiseline u serumu bila je brza i trajna. Snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu na <6,0 mg/dl (357 μmol/l) uočena je do kontrole bolesnika nakon 2 tjedna i zadržalo se tijekom cijelog liječenja. Srednje vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu tijekom vremena za svaku skupinu liječenja u dva pivotalna ispitivanja faze 3 prikazane su na slici 1.

Slika 1. Srednje vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 3



Napomena: 509 bolesnika primalo je alopurinol 300 mg jednom dnevno; 10 bolesnika s kreatininom u serumu >1,5 i ≤2,0 mg/dl primalo je dozu od 100 mg jednom dnevno (10 od 268 bolesnika u ispitivanju APEX). Za procjenu sigurnosti febeksostata korištena je doza od 240 mg febeksostata, što je dvostruko od najviše preporučene doze.

CONFIRMS ispitivanje: CONFIRMS ispitivanje bilo je randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 3 u trajanju od 26 tjedana, kako bi se procijenile sigurnost i djelotvornost febeksostata od 40 mg i 80 mg u odnosu na alopurinol od 300 mg ili 200 mg kod bolesnika s gihtom ili hiperuricemijom. Bilo je randomizirano 2269 bolesnika: febeksostat 40 mg jednom dnevno (n=757), febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=756) ili alopurinol 300/200 mg jednom dnevno (n=756). Najmanje 65% bolesnika imalo je blago do umjereno smanjenu bubrežnu funkciju (s klirensom kreatinina od 30 do 89 ml/min). Profilaksa napada gihta bila je obvezna tijekom 26 tjedana.

Udio bolesnika s razinom urata u serumu <6,0 mg/dl (357 μmol/l) na završnoj kontroli bio je 45% za febeksostat od 40 mg, 67% za febeksostat od 80 mg i 42% za alopurinol od 300/200 mg.

Primarni ishod u podskupini bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U ispitivanju APEX procjenjivana je djelotvornost kod 40 bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (tj. početna razina kreatinina u serumu $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Kod ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega koji su randomizirani u skupinu liječenu alopurinolom, najviša doza bila je 100 mg jednom dnevno. Febuksostat je postigao primarni ishod djelotvornosti kod 44% (80 mg jednom dnevno), 45% (120 mg jednom dnevno) i 60% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 0% u skupinama koje su primale alopurinol 100 mg jednom dnevno i placebo.

Nisu postojale klinički značajne razlike u postotnom smanjenju koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod zdravih ispitanika, neovisno o njihovoj bubrežnoj funkciji (58% u skupini s urednom funkcijom bubrega i 55% u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega).

U CONFIRMS ispitivanju je prospektivno analizirana skupina bolesnika s gihtom i oštećenom funkcijom bubrega, te je pokazano da je kod bolesnika s gihtom i blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (65% promatranih ispitanika), febeksostat značajno djelotvorniji u sniženju razine serumskih urata na $<6,0$ mg/dl u odnosu na alopurinol 300 mg/200 mg.

Primarni ishod u podskupini bolesnika s mokraćnom kiselinom u serumu ≥ 10 mg/dl

Oko 40% bolesnika (kombinirani podaci iz ispitivanja APEX i FACT) imalo je početnu razinu mokraćne kiseline ≥ 10 mg/dl. U ovoj podskupini febeksostat je postigao primarni ishod djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl kod zadnje 3 kontrole) kod 41% (80 mg jednom dnevno), 48% (120 mg jednom dnevno) i 66% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 9% u skupini koja je primala alopurinol 300 mg/100 mg jednom dnevno i 0% u skupini koja je primala placebo.

Udio bolesnika koji su postigli primarni ishod djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl na završnoj kontroli) u CONFIRMS ispitivanju, a kojima je početna razina urata u serumu bila ≥ 10 mg/dl bio je 27% (66/249) kod bolesnika liječenih febeksostatom od 40 mg jednom dnevno, 49% (125/254) kod liječenih febeksostatom od 80 mg jednom dnevno te 31% (72/230) kod bolesnika liječenih alopurinolom 300 mg/200 mg jednom dnevno.

Klinički ishodi: udio bolesnika koji zahtijevaju liječenje akutnog napada gihta

APEX ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febeksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febeksostatu 80 mg (28%), alopurinolu 300 mg (23%) i placebo (20%). Akutni napadi gihta bili su češći u profilaktičkom razdoblju, a zatim su s vremenom postupno postali rjeđi. Akutni napadi gihta liječeni su kod 46% do 55% ispitanika od 8. do 28. tjedna. Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (24. - 28. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 15% (febeksostat 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo) ispitanika.

FACT ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana, zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febeksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febeksostatu 80 mg (22%) i alopurinolu 300 mg (21%). Nakon 8 tjedana profilaktičkog razdoblja, incidencija akutnih napada gihta se povećavala i postupno smanjivala tijekom vremena (akutni napadi gihta liječeni su kod 64% i 70% ispitanika od 8. do 52. tjedna). Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (49. - 52. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 6 do 8% (febeksostat 80 mg, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg) ispitanika.

Udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta (ispitivanja APEX i FACT) bio je brojčano manji u skupinama kod kojih je nakon početka liječenja postignuta prosječna razina urata u serumu $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl, ili $<4,0$ mg/dl, u usporedbi sa skupinom kod koje je nakon početka liječenja postignuta prosječna razina urata u serumu $\geq 6,0$ mg/dl tijekom posljednja 32 tjedna liječenja (u intervalima od 20. - 24. tjedna do 49. - 52. tjedna).

Udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta tijekom CONFIRMS ispitivanja (od 1. dana do 6. mjeseca) bio je 31% u skupini na febeksostatu 80 mg i 25% u skupini na alopurinolu.

Nije uočena razlika između postotka bolesnika u skupini liječenoj febeksostatom od 80 mg i od 40 mg kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta.

Dugotrajni, otvoreni produžeci ispitivanja

EXCEL ispitivanja (C02-021): Excel ispitivanje bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 3 kontrolirano alopurinolom, produljeno ispitivanje sigurnosti za bolesnike koji su završili pivotalna ispitivanja faze 3 (APEX ili FACT). Ukupno je bilo uključeno 1086 bolesnika: dobivali su febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=649), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n=292) i alopurinol 300/100 mg jednom dnevno (n=145). Kod oko 69% bolesnika nije bilo potrebno mijenjati liječenje kako bi se postigao stabilan učinak. Bolesnici kojima je u tri uzastopna mjerenja razina mokraćne kiseline u serumu bila veća od 6,0 mg/dl bili su isključeni iz ispitivanja.

Razine urata u serumu bile su održavane tijekom vremena (to jest 91% i 93% bolesnika koji su inicijalno liječeni febeksostatom 80 mg, odnosno 120 mg imali su mokraćnu kiselinu u serumu nižu od 6 mg/dl u 36. mjesecu).

Podaci dobiveni tijekom tri godine pokazali su sniženje incidencije akutnih napada gihta s manje od 4% bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta (tj. kod više od 96% bolesnika nije bilo potrebno liječenje akutnih napada gihta) od 16. do 24. i od 30. do 36. mjeseca ispitivanja.

Kod 46% i 38% bolesnika finalno liječenih stabilnim dozama febeksostata od 80 mg, odnosno 120 mg jednom dnevno došlo je do potpuna nestanka primarnoga palpabilnog tofa od početka ispitivanja do zadnje kontrole.

FOCUS ispitivanje (TMX-01-005) bilo je otvoreno, multicentrično, produljeno ispitivanje sigurnosti faze 2 u trajanju od 5 godina za bolesnike koji su završili 4 tjedna dvostruko slijepog ispitivanja doziranja febeksostata TMX-00-004.

Bilo je uključeno 116 bolesnika koji su inicijalno dobivali febeksostat 80 mg jednom dnevno. Kod 62% bolesnika nije bilo potrebno prilagođavanje doze kako bi se održala razina mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl, a kod 38% bolesnika bilo je potrebno prilagođavanje doze kako bi se postigla krajnja stabilna doza.

Udio bolesnika s razinom urata u serumu nižom od 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) na zadnjoj kontroli bio je veći od 80% (81-100%) kod svake doze febeksostata.

Tijekom kliničkih ispitivanja faze 3, uočene su blage abnormalnosti testova funkcije jetre kod bolesnika liječenih febeksostatom (5,0%). Te su vrijednosti bile slične vrijednostima prijavljenima kod alopurinola (4,2%) (vidjeti dio 4.4). Povećane vrijednosti TSH-a (>5,5 μ IU/ml) uočene su kod bolesnika na dugotrajnom liječenju febeksostatom (5,5%) i kod bolesnika liječenih alopurinolom (5,8%) u dugoročnim, otvorenim, produljenim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod zdravih ispitanika maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i područje ispod krivulje (AUC) febeksostata povećavali su se proporcionalno dozi nakon jednokratnih i ponovljenih doza od 10 mg do 120 mg. Kod doza između 120 mg i 300 mg, kod febeksostata je uočeno povećanje AUC-a više nego proporcionalno dozi. Ne dolazi do mjerljive akumulacije kad se doze od 10 mg do 240 mg primjenjuju svaka 24 sata. Febeksostat ima prividnu srednju vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) od oko 5 do 8 sati.

Farmakokinetičke/farmakodinamičke analize provedene su na populaciji od 211 bolesnika s hiperuricemijom i gihtom, liječenih febeksostatom 40-240 mg jednom dnevno. Općenito, farmakokinetički parametri febeksostata čija je procjena rađena tim analizama konzistentni su s onima dobivenima kod zdravih ispitanika, što upućuje na to da su zdravi ispitanici reprezentativni za procjenu farmakokinetike/farmakodinamike u populaciji bolesnika koji boluju od gihta.

Apsorpcija

Febuksostat se brzo (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobro apsorbira (najmanje 84%). Nakon jednokratne ili višekratne doze od 80 i 120 mg primijenjene peroralno jednom dnevno C_{max} je oko 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$, odnosno 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Nije ispitivana apsolutna bioraspodjeljivost febuksostata u obliku tableta.

Nakon višekratnih peroralno primijenjenih doza od 80 mg jednom dnevno ili jednokratne doze od 120 mg uz obrok bogat masnoćama, došlo je do sniženja C_{max} od 49%, odnosno 38%, te smanjenja AUC-a od 18%, odnosno 16%. Međutim, tijekom ispitivanja nije uočena klinički značajna promjena postotka sniženja koncentracije mokraćne kiseline u serumu kad je bila ispitivana (višekratne doze od 80 mg). Dakle, febuksostat se može uzimati neovisno o hrani.

Distribucija

Pravidni volumen distribucije febuksostata u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) je u rasponu od 29 do 75 l nakon peroralno primijenjenih doza od 10 do 300 mg. Vezanje febuksostata na proteine plazme je oko 99,2%, (ponajprije na albumin), i konstantno je u rasponu koncentracije koja se postiže dozama od 80 i 120 mg. Vezanje aktivnih metabolita na proteine plazme je u rasponu od oko 82% do 91%.

Biotransformacija

Febuksostat se opsežno metabolizira konjugacijom putem sustava enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UDPGT) i oksidacijom putem sustava citokroma P450 (CYP). Identificirana su četiri farmakološki aktivna hidroksil metabolita, od kojih se tri pojavljuju u plazmi kod ljudi. Ispitivanja *in vitro* s humanim jetrenim mikrosomalnim enzimima pokazala su da prvenstveno CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ili CYP2C9 stvaraju te oksidacijske metabolite, a UGT 1A1, 1A8, i 1A9 prvenstveno stvaraju febuksostat glukuronid.

Eliminacija

Febuksostat se eliminira putem jetre i bubrega. Nakon peroralno primijenjene doze od 80 mg febuksostata označenog s ^{14}C , oko 49% doze je nađeno u urinu u obliku nepromijenjenog febuksostata (3%), acil glukuronida djelatne tvari (30%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (13%) i drugih nepoznatih metabolita (3%). Uz izlučivanje putem urina, oko 45% doze nalazi se u stolici u obliku nepromijenjenog febuksostata (12%), acil glukuronida djelatne tvari (1%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (25%) i drugih poznatih metabolita (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon višekratnih doza od 80 mg febuksostata kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, C_{max} febuksostata nije bio promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom bubrega. Srednji ukupni AUC febuksostata povećao se za oko 1,8 puta, sa 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u skupini s urednom funkcijom bubrega na 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega. C_{max} i AUC aktivnih metabolita povećali su se do 2, odnosno 4 puta. Međutim, nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višekratnih doza od 80 mg febuksostata kod bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, C_{max} i AUC febuksostata i njegovih metabolita nije bio značajno promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom jetre. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Životna dob

Nisu uočene značajne promjene AUC-a febeksostata ili njegovih metabolita nakon primjene višekratnih oralnih doza febeksostata kod starijih bolesnika u odnosu na mlade, zdrave ispitanike.

Spol

Nakon višekratnih oralnih doza febeksostata, C_{max} i AUC su bili 24%, odnosno 12% viši kod žena nego kod muškaraca. Međutim, C_{max} i AUC korigirani u odnosu na tjelesnu težinu bili su slični kod oba spola. Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na spol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi.

Farmakokinetičko modeliranje i simulacija podataka na štakorima ukazuju da je, kad se istodobno primjenjuju s febeksostatom, kliničku dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili manje od prethodno propisane doze kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5).

Kancerogeneza, mutageneza, smanjenje plodnosti

Kod mužjaka štakora nađeno je statistički značajno povećanje incidencije pojave tumora mokraćnog mjehura (papiloma prijelaznih stanica i karcinoma), što je povezano samo sa ksantinskim kamencima u skupini koja je primala visoke doze, otprilike 11 puta veće od izloženosti kod ljudi. Nije bilo značajnog povećanja incidencije tumora bilo kojeg drugog tipa, kako kod mužjaka tako i ženki miševa ili štakora. Smatra se da su ovi nalazi posljedica metabolizma purina i sastava urina specifičnog za te vrste i nisu od značaja za kliničku primjenu.

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila biološki relevantne genotoksične učinke febeksostata.

Utvrđeno je da febeksostat u oralnim dozama od 48 mg/kg/dnevno nema utjecaja na plodnost i reproduktivnu učinkovitost mužjaka i ženki štakora.

Nema dokaza o smanjenoj plodnosti, teratogenim učincima ili štetnosti za fetus zbog primjene febeksostata. Postojala je maternalna toksičnost praćena smanjenim indeksom odvajanja i smanjenim razvojem mladunaca kod štakora kod doza oko 4,3 puta većih od izloženosti kod ljudi. U ispitivanjima teratogenosti, provedenima na gravidnim štakoricama uz dozu od oko 4,3 puta veću od izloženosti kod ljudi i na gravidnim zečicama uz dozu oko 13 puta veću od izloženosti kod ljudi, nisu otkriveni teratogeni učinci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
koloidni hidratizirani silicijev dioksid
koloidni bezvodni silicijev dioksid
krospovidon
talk

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
etilceluloza
željezov oksid, žuti (E172)
triacetin
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Za boce: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

(PVC/oPA/Al)/Al (s umetnutim sredstvom za sušenje) blisteri s 14, 28, 84 tablete, kalendarski blisteri s 28, 84 tablete i perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 × 1 tabletom.

(PVC/oPA/Al)/Al blisteri s 14, 28, 42 tablete, kalendarski blisteri s 28 tableta i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze s 28 × 1 tabletom i multipakiranja s 84 (2 pakiranja po 42) tablete.

Boca od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim (PP) navojnim čepom sa sredstvom za sušenje, koja sadržava 28 ili 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 120 mg febuxostata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 354,0 mg laktoze

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, bikonveksna tableta u obliku kapsule, približne veličine 18 × 8 mm s utisnutom oznakom M na jednoj strani tablete i FX4 na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Febuxostat Mylan je indiciran za liječenje kronične hiperuricemije, u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući prisutnost tofa i/ili uričnog artritisa, trenutno ili u anamnezi).

Febuxostat Mylan je indiciran za prevenciju i liječenje hiperuricemije kod odraslih bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji za hematološke zloćudne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma tumorske lize (STL).

Febuxostat Mylan je indiciran kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Giht

Preporučena peroralna doza lijeka Febuxostat Mylan je 80 mg jednom dnevno, neovisno o unosu hrane. Ako je nakon 2 do 4 tjedna mokraćna kiselina u serumu > 6 mg/dl (357 μmol/l), može se razmotriti primjena 120 mg lijeka Febuxostat Mylan jednom dnevno.

Febuxostat Mylan djeluje dovoljno brzo da se ponovno mjerenje mokraćne kiseline u serumu može provesti nakon 2 tjedna. Terapijski cilj je smanjiti i održavati razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 μmol/l).

Preporučuje se profilaksa napada gihta u trajanju od najmanje 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

Sindrom tumorske lize

Preporučena peroralna doza lijeka Febuxostat Mylan je 120 mg jednom dnevno, neovisno o unosu hrane.

Febuxostat Mylan treba uvesti dva dana prije početka citotoksične terapije i nastaviti s uzimanjem najmanje 7 dana; međutim liječenje može biti produljeno do 9 dana u skladu s trajanjem kemoterapije, prema kliničkoj procjeni.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2)

Oštećenje funkcije bubrega

Djelotvornost i sigurnost nisu u potpunosti procijenjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost febuxostata nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Giht: preporučeno doziranje kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre je 80 mg. Postoje ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Sindrom tumorske lize: u pivotalnom ispitivanju faze 3 (FLORENCE) samo su ispitanici s teškom jetrenom insuficijencijom bili isključeni iz ispitivanja. Kod ispitanika uključenih u ispitivanje nije bila potrebna prilagodba doze prema funkciji jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost febuxostata u djece do 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

Febuxostat Mylan treba uzimati na usta i može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti i dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

Liječenje kronične hiperuricemije

Ne preporučuje se liječenje febuxostatom bolesnika s ishemijskom srčanom bolesti ili kongestivnim zatajenjem srca. Brojčano veća incidencija kardiovaskularnih APTC događaja koje su prijavili ispitivači (definirane mjere ishoda Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) uočena je u ukupnoj skupini koja je primala febuxostat, u usporedbi sa skupinom koja je primala alopurinol, u ispitivanjima APEX i FACT (1,3 u odnosu na 0,3 događaja na 100 bolesnik/godina), ali ne i u CONFIRMS ispitivanju (vidjeti dio 5.1 za detaljne karakteristike ispitivanja). Incidencija APTC kardiovaskularnih događaja koje su prijavili ispitivači tijekom faze 3 kombiniranih ispitivanja (APEX, FACT i CONFIRMS) bila je 0,7, u odnosu na 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina. Tijekom dugotrajnih produžetaka kliničkih ispitivanja incidencija APTC kardiovaskularnih događaja koje su prijavili ispitivači bila je 1,2 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini koja je primala febuxostat odnosno 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini na alopurinolu. Nisu zabilježene statistički

značajne razlike i nije utvrđena uzročna povezanost s febeksostatom. Identificirani faktori rizika kod tih bolesnika bili su aterosklerotska bolest i/ili infarkt miokarda u anamnezi, ili kongestivno zatajenje srca.

Prevenција i liječenje hiperuricemije kod bolesnika koji imaju rizik od nastajanja STL-a

Bolesnicima liječenim febeksostatom koji su podvrgnuti kemoterapiji zbog hematoloških zloćudnih bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik od nastajanja sindroma tumorske lize treba pažljivo pratiti rad srca kako je klinički prikladno.

Alergija/preosjetljivost na lijek

Nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene rijetke prijave ozbiljnih alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva su se te reakcije pojavile tijekom prvog mjeseca liječenja febeksostatom. Neki od tih bolesnika imali su oštećenje funkcije bubrega i/ili su ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosjetljivosti uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), su u nekim slučajevima uključivale vrućicu, hematološke promjene, zahvaćanje bubrega ili jetre.

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti radi pojave simptoma alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje febeksostatom treba odmah prekinuti ukoliko se pojave ozbiljne alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, jer je raniji prekid liječenja povezan s boljom prognozom. Ako se kod bolesnika pojavila alergijska reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i akutnu anafilaktičku reakciju/šok, više se nikada ne smije ponovno započeti liječenje tog bolesnika febeksostatom.

Akutni napadaji gihta

Liječenje febeksostatom ne treba započeti prije nego što se akutni napad gihta potpuno ne smiri. Na početku liječenja mogu nastupiti akutni napadi gihta, zbog promjena razine mokraćne kiseline u serumu koja dovodi do mobilizacije urata nataloženih u tkivima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Na početku liječenja febeksostatom preporučuje se profilaksa napada gihta nesteroidnim protuupalnim lijekom ili kolhicinom, u trajanju od najmanje 6 mjeseci (vidjeti dio 4.2).

Javi li se napad gihta tijekom liječenja febeksostatom, njegovu primjenu ne treba prekinuti. Istodobno treba liječiti napad gihta, individualnim pristupom ovisno o bolesniku. Kontinuirano liječenje febeksostatom smanjuje učestalost i jačinu napada gihta.

Taloženje ksantina

Kod bolesnika kod kojih je brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. maligna bolest i njezino liječenje, Lesch-Nyhanov sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u urinu u rijetkim se slučajevima može povećati u dovoljnoj mjeri da uslijedi njegovo taloženje u urinarnom traktu. To nije primijećeno u pivotalnom kliničkom ispitivanju s febeksostatom kod sindroma tumorske lize. Kako nema iskustva o primjeni febeksostata, ne preporučuje se njegova primjena kod bolesnika s Lesch-Nyhanovim sindromom.

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se primjena febeksostata kod bolesnika istodobno liječenih merkaptopurinom / azatioprinom, jer inhibicija ksantin oksidaze febeksostatom može uzrokovati povišene koncentracije

merkaptopurina/azatioprina u plazmi, što može rezultirati teškom toksičnošću. Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi.

Kada se ova kombinacija ne može izbjeći preporučuje se sniženje doze merkaptopurina/azatioprina. Na osnovu analize podataka iz modeliranja i simulacije u nekliničkom ispitivanju na štakorima, kad se istodobno primjenjuje s febeksostatom, dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno je smanjiti na 20% ili niže od prethodno propisane doze, kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.5 i 5.3).

Bolesnike treba pažljivo pratiti, a dozu merkaptopurina/azatioprina potom prilagoditi na osnovu procjene terapijskog odgovora i nastupa eventualnih toksičnih učinaka.

Primatelji transplantiranih organa

Budući da nema iskustva o primjeni lijeka kod primatelja transplantiranih organa, ne preporučuje se primjena febeksostata kod tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Teofilin

Istodobna primjena 80 mg febeksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg kod zdravih ispitanika pokazala je da nema farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 4.5). Febeksostat od 80 mg se može koristiti kod bolesnika istodobno liječenih teofilinom, bez rizika od porasta razine teofilina u plazmi.

Za febeksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Jetreni poremećaji

Tijekom faze 3 kombiniranih kliničkih ispitivanja, uočene su blage abnormalnosti testova funkcije jetre kod bolesnika liječenih febeksostatom (5,0%). Preporučuje se učiniti testove funkcije jetre prije početka liječenja febeksostatom, a nakon toga periodično na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 5.1).

Poremećaji funkcije štitnjače

Povećane vrijednosti TSH-a ($>5,5$ $\mu\text{IU/ml}$) uočene su kod bolesnika dugotrajno liječenih febeksostatom (5,5%) tijekom dugoročnih produljenih otvorenih ispitivanja. Potreban je oprez pri primjeni febeksostata kod bolesnika s promijenjenom funkcijom štitne žlijezde (vidjeti dio 5.1).

Laktoza

Tablete febeksostata sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Merkaptopurin/azatioprin

S obzirom na mehanizam djelovanja febeksostata na inhibiciju ksantin oksidaze (XO), istodobna primjena se ne preporučuje. Inhibicija XO febeksostatom može uzrokovati porast koncentracije tih lijekova u plazmi, što dovodi do toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja interakcije febeksostata i lijekova (osim teofilina) koji se metaboliziraju posredstvom XO u ljudi.

Analiza podataka iz modeliranja i simulacije u nekliničkom ispitivanju na štakorima ukazuje da je, u slučaju istodobne primjene s febeksostatom, dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili niže od prethodno propisane doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Nisu provedena ispitivanja interakcija febeksostata s ostalim citotoksičnim kemoterapeuticima.

U pivotalnom ispitivanju sindroma tumorske lize primjenjivao se febeksostat u dozi od 120 mg dnevno kod bolesnika koji su podvrgnuti različitim kemoterapijskim režimima, uključujući i monoklonska protutijela. Međutim, u ovom ispitivanju nisu istraživane interakcije lijek-lijek i lijek-bolest. Stoga se ne mogu isključiti moguće interakcije s istodobno primijenjenim citotoksičnim lijekom.

Roziglitazon/supstrati CYP2C8

Febeksostat se *in vitro* pokazao kao slabi inhibitor CYP2C8. Tijekom ispitivanja na zdravim ispitanicima, istodobna primjena 120 mg febeksostata jednom dnevno s jednokratnom oralnom dozom od 4 mg roziglitazona nije imala učinak na farmakokinetiku roziglitazona i njegova metabolita N-dezmetilroziglitazona, što pokazuje da febeksostat nije inhibitor enzima CYP2C8 *in vivo*. Prema tome, nije očekivano da će istodobna primjena febeksostata s roziglitazonom ili drugim CYP2C8 supstratom zahtijevati prilagodbu doze ovih lijekova.

Teofilin

Provedeno je ispitivanje interakcija s febeksostatom u zdravih ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja razine cirkulirajućeg teofilina kao što je izviješteno kod primjene s drugim inhibitorima XO. Stoga nema posebnih mjera opreza pri istodobnoj primjeni febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

Metabolizam febeksostata ovisi o uridin glukuronozil transferaza (UGT) enzimima. Lijekovi koji inhibiraju glukuronidaciju, kao što su NSAIL-i i probenecid, teoretski bi mogli utjecati na eliminaciju febeksostata. Kod zdravih ispitanika istodobna primjena febeksostata i naproksena 250 mg dva puta dnevno bila je povezana s povećanjem izloženosti febeksostatu (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). U kliničkim ispitivanjima primjena naproksena, ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova/inhibitora Cox-2, nije bila povezana s klinički značajnim povećanjem učestalosti štetnih događaja.

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s naproksenom, bez potrebe prilagođavanja doze febeksostata ili naproksena.

Induktori glukuronidacije

Snažni induktori UGT enzima mogli bi dovesti do pojačana metabolizma i smanjene djelotvornosti febeksostata. Stoga se preporučuje praćenje mokraćne kiseline u serumu 1-2 tjedna nakon početka liječenja snažnim induktorima glukuronidacije. Suprotno, prestanak liječenja nekim od induktora mogao bi dovesti do povećanih razina febeksostata u plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s kolhicinom i indometacinom, bez potrebe prilagođavanja doze febeksostata ili istodobno primijenjene djelatne tvari.

Nije potrebno prilagođavanje doze febeksostata kad se primjenjuje zajedno s hidroklorotiazidom.

Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina kad se primjenjuje zajedno s febeksostatom. Primjena febeksostata (80 mg ili 120 mg jednom dnevno) s varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina kod zdravih ispitanika. Nije bilo utjecaja na INR i aktivnost faktora zgrušavanja VII kod istodobne primjene febeksostata.

Desipramin/supstrati CYP2D6

Pokazalo se da je febuksostat slab inhibitor CYP2D6 *in vitro*. Tijekom ispitivanja na zdravim ispitanicima primjena 120 mg febuksostata jednom dnevno dovela je do srednjeg povećanja od 22% površine ispod krivulje (AUC-a) desipramina, supstrata CYP2D6, što upućuje na moguće blago inhibicijsko djelovanje febuksostata na enzim CYP2D6 *in vivo*. Zato se ne očekuje da će istodobna primjena febuksostata s drugim supstratima CYP2D6 zahtijevati prilagođavanje doze tih spojeva.

Antacidi

Pokazalo se da istodobni unos antacida koji sadržavaju magnezijev hidroksid i aluminijev hidroksid odgađa apsorpciju febuksostata (za oko 1 sat) i dovodi do 32-postotnog smanjenja C_{max} , ali nisu uočene značajne promjene AUC-a. Zbog toga se febuksostat može uzimati bez obzira na primjenu antacida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica ne ukazuju na štetne učinke febuksostata na trudnoću i na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj i porođaj (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik kod ljudi nije poznat. Febuksostat ne treba koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se febuksostat u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se djelatna tvar izlučuje u mlijeko i da je usporen razvoj dojenih mladunaca. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Febuksostat ne treba koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanje utjecaja na reprodukciju kod životinja, u dozama do 48 mg/kg/dnevno, nisu pokazala nepovoljan učinak na plodnost ovisan o dozi (vidjeti dio 5.3). Učinak febuksostata na plodnost u ljudi nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom primjene febuksostata prijavljene su somnolencija, omaglica, parestezija i zamagljen vid. Bolesnici trebaju postupati s oprezom tijekom upravljanja vozilima i strojevima i sudjelovanja u opasnim aktivnostima, sve dok nisu prilično sigurni da febuksostat kod njih ne utječe negativno na provedbu tih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg) i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom su napadi gihta, poremećaji jetrene funkcije, proljev, mučnina, glavobolja, osip i edem. Ove nuspojave su većinom bile blage ili umjerene. Rijetko su se nakon stavljanja lijeka u promet pojavile ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, od kojih su neke imale sustavne simptome.

Tabelarni prikaz nuspojava

Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) nuspojave koje se pojavljuju kod bolesnika liječenih febuksostatom su dolje navedene.

Učestalosti se temelje na ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u fazi 3 dugoročnih produžetaka ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Rijetko</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Rijetko</u> Anafilaktička reakcija*, preosjetljivost na lijek*
Endokrini poremećaji	<u>Manje često</u> Povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
Poremećaji oka	<u>Rijetko</u> Zamagljen vid
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Često***</u> Napadi gihta <u>Manje često</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje tjelesne težine <u>Rijetko</u> Smanjenje tjelesne težine, pojačan apetit, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> Smanjen libido, nesanic <u>Rijetko</u> Nervoza
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> Glavobolja <u>Manje često</u> Omaglica, parestezija, hemipareza, somnolencija, promjena osjeta okusa, hipoestezija, hiposmija
Poremećaji uha i labirinta	<u>Rijetko</u> Tinitus
Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> Atrijska fibrilacija, palpitacije, abnormalni EKG, blok lijeve grane snopa (vidjeti dio Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (vidjeti dio Sindrom tumorske lize)
Krvožilni poremećaji	<u>Manje često</u> Hipertenzija, naleti crvenila, naleti vrućine, krvarenje (vidjeti dio Sindrom tumorske lize)
Poremećaji dišnog sustava	<u>Manje često</u> Dispneja, bronhitis, infekcija gornjega dišnog sustava, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	<u>Često</u> Proljev**, mučnina <u>Manje često:</u> Bol u abdomenu, distenzija abdomena, bolest gastroezofagealnog refluksa, povraćanje, suha usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalna nelagoda <u>Rijetko</u> Pankreatitis, ulceracije usta
Poremećaji jetre i žuči	<u>Često</u> Abnormalni nalazi testova jetrenih funkcija** <u>Manje često</u>

	<p>Kolelitijaza <u>Rijetko</u> Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><u>Često</u> Osip (uključujući razne tipove osipa s manjom učestalošću, vidjeti niže u tekstu) <u>Manje često</u> Dermatitis, urtikarija, pruritus, diskoloracija kože, kožne lezije, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip <u>Rijetko</u> Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima*, generalizirani osip (ozbiljni)*, eritem, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, pruritični osip*, eritematozni osip, morbiliformni osip, alopecija, hiperhidroza</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p><u>Manje često</u> Artralgiya, artritis, mialgiya, bolovi u mišićima i kostima, slabost mišića, grčevi u mišićima, napetost mišića, burzitis <u>Rijetko</u> Rabdomioliza*, ukočenost zglobova, mišićno-koštana ukočenost</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p><u>Manje često</u> Zatajenje bubrega, nefrolitijaza, hematurija, polakizurija, proteinurija <u>Rijetko</u> Tubulointersticijalni nefritis*, urgencija mokrenja</p>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<p><u>Manje često</u> Eretilna disfunkcija</p>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p><u>Često</u> Edem <u>Manje često</u> Umor, bol u prsištu, osjećaj nelagode u prsištu <u>Rijetko</u> Žeđ</p>
Pretrage	<p><u>Manje često</u> Povišene amilaze u krvi, smanjen broj trombocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj limfocita, povišen kreatin u krvi, povišen kreatinin u krvi, snižen hemoglobin, povišena ureja u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi, snižen hematokrit, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kalij u krvi <u>Rijetko</u> Povišena glukoza u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*</p>

* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

** Neinfektivni proljev i abnormalni testovi jetrene funkcije vezani uz liječenje bili su učestaliji u kombiniranim ispitivanjima faze 3 kod bolesnika istodobno liječenih kolhicinom

*** Vidjeti dio 5.1 za incidenciju napada gihta u pojedinim randomiziranim ispitivanjima faze 3

Opis pojedinih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavile su se rijetke ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/šok.

Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza karakterizirani su progresivnim kožnim osipom udruženim s mjehurima ili lezijama sluznice i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na febeksostat mogu uključivati sljedeće simptome: kožne promjene karakterizirane infiltrativnim makulopapuloznim eruptivnim osipom, generaliziranim ili ekfolijativnim osipom, ali i kožnim lezijama, edemom lica, vrućicom, hematološkim abnormalnostima poput trombocitopenije i eozinofilije, te zahvaćenošću jednog ili više organa (jetra i bubreg, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4).

Napadi gihta su često primijećeni odmah na početku i tijekom prvih mjeseci liječenja. Nakon toga se učestalost napada gihta smanjuje tijekom vremena. Preporučuje se profilaksa napadaja gihta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Sindrom tumorske lize

Sažetak sigurnosnog profila

U randomiziranom, dvostruko slijepom pivotalnom ispitivanju faze 3 FLORENCE (FLO-01) u kojem se uspoređivao febeksostat i alopurinol (346 bolesnika podvrgnutih kemoterapiji za hematološke zloćudne bolesti i sa srednje visokim do visokim rizikom od nastajanja STL-a), samo je ukupno 22 (6,4%) bolesnika imalo nuspojave, to jest po 11 (6,4%) u svakoj terapijskoj skupini. Većina nuspojava bile su blage ili umjerene.

U FLORENCE ispitivanju se, općenito, nije istaknuo niti jedan poseban sigurnosni problem uz prethodno iskustvo s febeksostatom kod gihta, osim sljedeće tri nuspojave (navedene iznad u tablici 1.)

Srčani poremećaji:

Manje često: blok lijeve grane snopa, sinusna tahikardija

Krvožilni poremećaji:

Manje često: krvarenje

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predozirane bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje uloga (gihta). Lijekovi koji inhibiraju stvaranje urične kiseline, ATK oznaka: M04AA03

Mehanizam djelovanja

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod ljudi i stvara se u kaskadi hipoksantin → ksantin → mokraćna kiselina. Oba koraka gore navedenih transformacija katalizirana su ksantin oksidazom (XO). Febeksostat je derivat 2-ariltiazola koji postiže terapijski učinak smanjivanjem

razine mokraćne kiseline u serumu selektivnim inhibiranjem XO. Febuksostat je snažan, nepurinski selektivni inhibitor XO (NP-SIXO) čija je *in vitro* vrijednost K_i manja od jednog nanomola. Dokazano je da febuksostat snažno inhibira kako oksidirane tako i reducirane oblike XO. U terapijskim koncentracijama febuksostat ne inhibira druge enzime uključene u metabolizam purina ili pirimidina, tj. gvanin deaminazu, hipoksantin gvanin fosforiboziltransferazu, orotat fosforiboziltransferazu, orotidin monofosfat dekarboksilazu i purin nukleozid fosforilazu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Giht

Djelotvornost febuksostata dokazana je u tri pivotalna ispitivanja faze 3 (niže su opisana dva pivotalna ispitivanja APEX i FACT, i dodatno CONFIRMS ispitivanje) koja su provedena na 4101 bolesniku s hiperuricemijom i gihtom. U svakom pivotalnom ispitivanju faze 3, febuksostat je pokazao superiornu sposobnost snižavanja i održavanja razina mokraćne kiseline u serumu u usporedbi s alopurinolom. Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanjima APEX i FACT bio je omjer bolesnika kod kojih su razine mokraćne kiseline u serumu u posljednja 3 mjeseca bile $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). U dodatnom ispitivanju faze 3, CONFIRMS, za koje su rezultati postali dostupni nakon odobrenja za stavljanje febuksostata u promet, primarni ishod ispitivanja bio je omjer bolesnika kod kojih je na zadnjoj kontroli razina urata u serumu bila $< 6,0$ mg/dl. U ta ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s transplantiranim organima (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanje APEX: Ispitivanje djelotvornosti febuksostata uz kontrolu alopurinolom i placebom (APEX) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 28 tjedana. Tisuću i sedamdeset dva (1072) bolesnika su randomizirana te su primali: placebo ($n = 134$), febuksostat 80 mg jednom dnevno ($n = 267$), febuksostat 120 mg jednom dnevno ($n = 269$), febuksostat 240 mg jednom dnevno ($n = 134$) ili alopurinol (300 mg jednom dnevno [$n = 258$] kod bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu $\leq 1,5$ mg/dl ili 100 mg jednom dnevno [$n = 10$] kod bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu $> 1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Dvjesto četrdeset mg (240 mg) febuksostata (2 puta više od preporučene najviše doze) korišteno je kao doza za procjenu sigurnosti.

Ispitivanje APEX pokazalo je statistički značajnu superiornost liječenja, kako febuksostatom 80 mg jednom dnevno tako i febuksostatom 120 mg jednom dnevno u odnosu na liječenje uobičajeno korištenim dozama alopurinola 300 mg ($n = 258$)/100mg ($n = 10$), s obzirom na snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (vidjeti tablicu 2 i sliku 1).

Ispitivanje FACT: Kontrolirano ispitivanje febuksostata i alopurinola (FACT) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 52 tjedna. Sedamsto šezdeset (760) bolesnika je randomizirano te su primali: febuksostat 80 mg jednom dnevno ($n = 256$), febuksostat 120 mg jednom dnevno ($n = 251$), ili alopurinol 300 mg jednom dnevno ($n = 253$).

Ispitivanje FACT pokazalo je statistički značajnu superiornost liječenja, kako febuksostatom 80 mg tako i febuksostatom 120 mg jednom dnevno u odnosu na liječenje uobičajeno korištenim dozama alopurinola 300 mg, s obzirom na snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Tablica 2 daje sažet prikaz rezultata primarnih ishoda djelotvornosti:

Tablica 2
Udio bolesnika s razinama mokraćne kiseline u serumu $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) u zadnje tri mjesecne kontrole

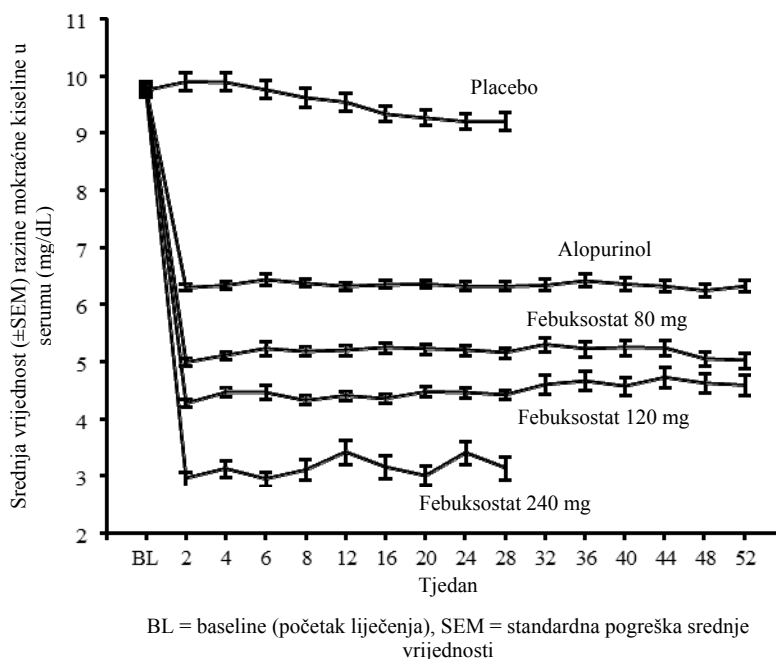
Ispitivanje	Febuksostat 80 mg jednom dnevno	Febuksostat 120 mg jednom	Alopurinol 300 / 100 mg jednom

		dnevno	dnevno ¹
APEX (28 tjedana)	48%* (n=262)	65%* [#] (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tjedna)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinirani rezultati	51%* (n=517)	63%* [#] (n=519)	22% (n=519)

¹ rezultati ispitanika koji su primali 100 mg jednom dnevno (n=10: bolesnici s kreatininom u serumu >1,5 i ≤2,0 mg/dl) ili 300 mg jednom dnevno (n=509) su zbrojeni za potrebe analize.
* p < 0,001 u odnosu na alopurinol, # p < 0,001 u odnosu na 80 mg

Sposobnost febeksostata da snizi razinu mokraćne kiseline u serumu bila je brza i trajna. Snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu na <6,0 mg/dl (357 μmol/l) uočena je do kontrole bolesnika nakon 2 tjedna i zadržalo se tijekom cijelog liječenja. Srednje vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu tijekom vremena za svaku skupinu liječenja u dva pivotalna ispitivanja faze 3 prikazane su na slici 1.

Slika 1. Srednje vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 3



Napomena: 509 bolesnika primalo je alopurinol 300 mg jednom dnevno; 10 bolesnika s kreatininom u serumu >1,5 i ≤2,0 mg/dl primalo je dozu od 100 mg jednom dnevno (10 od 268 bolesnika u ispitivanju APEX). Za procjenu sigurnosti febeksostata korištena je doza od 240 mg febeksostata, što je dvostruko od najviše preporučene doze.

CONFIRMS ispitivanje: CONFIRMS ispitivanje bilo je randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 3 u trajanju od 26 tjedana, kako bi se procijenile sigurnost i djelotvornost febeksostata od 40 mg i 80 mg u odnosu na alopurinol od 300 mg ili 200 mg kod bolesnika s gihtom ili hiperuricemijom. Bilo je randomizirano 2269 bolesnika: febeksostat 40 mg jednom dnevno (n=757), febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=756) ili alopurinol 300/200 mg jednom dnevno (n=756). Najmanje 65% bolesnika imalo je blago do umjereno smanjenu bubrežnu funkciju (s klirensom kreatinina od 30 do 89 ml/min). Profilaksa napada gihta bila je obvezna tijekom 26 tjedana.

Udio bolesnika s razinom urata u serumu <6,0 mg/dl (357 μmol/l) na završnoj kontroli bio je 45% za febeksostat od 40 mg, 67% za febeksostat od 80 mg i 42% za alopurinol od 300/200 mg.

Primarni ishod u podskupini bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U ispitivanju APEX procjenjivana je djelotvornost kod 40 bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (tj. početna razina kreatinina u serumu $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Kod ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega koji su randomizirani u skupinu liječenu alopurinolom, najviša doza bila je 100 mg jednom dnevno. Febuksostat je postigao primarni ishod djelotvornosti kod 44% (80 mg jednom dnevno), 45% (120 mg jednom dnevno) i 60% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 0% u skupinama koje su primale alopurinol 100 mg jednom dnevno i placebo.

Nisu postojale klinički značajne razlike u postotnom smanjenju koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod zdravih ispitanika, neovisno o njihovoj bubrežnoj funkciji (58% u skupini s urednom funkcijom bubrega i 55% u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega).

U CONFIRMS ispitivanju je prospektivno analizirana skupina bolesnika s gihtom i oštećenom funkcijom bubrega, te je pokazano da je kod bolesnika s gihtom i blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (65% promatranih ispitanika), febeksostat značajno djelotvorniji u sniženju razine serumskih urata na $<6,0$ mg/dl u odnosu na alopurinol 300 mg/200 mg.

Primarni ishod u podskupini bolesnika s mokraćnom kiselinom u serumu ≥ 10 mg/dl

Oko 40% bolesnika (kombinirani podaci iz ispitivanja APEX i FACT) imalo je početnu razinu mokraćne kiseline ≥ 10 mg/dl. U ovoj podskupini febeksostat je postigao primarni ishod djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl kod zadnje 3 kontrole) kod 41% (80 mg jednom dnevno), 48% (120 mg jednom dnevno) i 66% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 9% u skupini koja je primala alopurinol 300 mg/100 mg jednom dnevno i 0% u skupini koja je primala placebo.

Udio bolesnika koji su postigli primarni ishod djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl na završnoj kontroli) u CONFIRMS ispitivanju, a kojima je početna razina mokraćne kiseline u serumu bila ≥ 10 mg/dl bio je 27% (66/249) kod bolesnika liječenih febeksostatom od 40 mg jednom dnevno, 49% (125/254) kod liječenih febeksostatom od 80 mg jednom dnevno te 31% (72/230) kod bolesnika liječenih alopurinolom 300 mg/200 mg jednom dnevno.

Klinički ishodi: udio bolesnika koji zahtijevaju liječenje akutnog napada gihta

APEX ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febeksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febeksostatu 80 mg (28%), alopurinolu 300 mg (23%) i placebo (20%). Akutni napadi gihta bili su češći u profilaktičkom razdoblju, a zatim su s vremenom postupno postali rjeđi. Akutni napadi gihta liječeni su kod 46% do 55% ispitanika od 8. do 28. tjedna. Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (24. - 28. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 15% (febeksostat 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo) ispitanika.

FACT ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana, zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febeksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febeksostatu 80 mg (22%) i alopurinolu 300 mg (21%). Nakon 8 tjedana profilaktičkog razdoblja, incidencija akutnih napada gihta se povećavala i postupno smanjivala tijekom vremena (akutni napadi gihta liječeni su kod 64% i 70% ispitanika od 8. do 52. tjedna). Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (49. - 52. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 6 do 8% (febeksostat 80 mg, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg) ispitanika.

Udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta (ispitivanja APEX i FACT) bio je brojčano manji u skupinama kod kojih je nakon početka liječenja postignuta prosječna razina urata u serumu $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl, ili $<4,0$ mg/dl, u usporedbi sa skupinom kod koje je nakon početka liječenja postignuta prosječna razina urata u serumu $\geq 6,0$ mg/dl tijekom posljednja 32 tjedna liječenja (u intervalima od 20. - 24. tjedna do 49. - 52. tjedna).

Udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta tijekom CONFIRMS ispitivanja (od 1. dana do 6. mjeseca) bio je 31% u skupini na febeksostatu 80 mg i 25% u skupini na alopurinolu. Nije uočena razlika između postotka bolesnika u skupini liječenoj febeksostatom od 80 mg i od 40 mg kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta.

Dugotrajni, otvoreni produžeci ispitivanja

EXCEL ispitivanja (C02-021): Excel ispitivanje bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 3 kontrolirano alopurinolom, produljeno ispitivanje sigurnosti za bolesnike koji su završili pivotalna ispitivanja faze 3 (APEX ili FACT). Ukupno je bilo uključeno 1086 bolesnika: dobivali su febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=649), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n=292) i alopurinol 300/100 mg jednom dnevno (n=145). Kod oko 69% bolesnika nije bilo potrebno mijenjati liječenje kako bi se postigao stabilan učinak. Bolesnici kojima je u tri uzastopna mjerenja razina mokraćne kiseline u serumu bila veća od 6,0 mg/dl bili su isključeni iz ispitivanja.

Razine urata u serumu bile su održavane tijekom vremena (to jest 91% i 93% bolesnika koji su inicijalno liječeni febeksostatom 80 mg, odnosno 120 mg imali su mokraćnu kiselinu u serumu nižu od 6 mg/dl u 36. mjesecu).

Podaci dobiveni tijekom tri godine pokazali su sniženje incidencije akutnih napada gihta s manje od 4% bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta (tj. kod više od 96% bolesnika nije bilo potrebno liječenje akutnih napada gihta) od 16. do 24. i od 30. do 36. mjeseca ispitivanja.

Kod 46% i 38% bolesnika finalno liječenih stabilnim dozama febeksostata od 80 mg, odnosno 120 mg jednom dnevno došlo je do potpuna nestanka primarnoga palpabilnog tofa od početka ispitivanja do zadnje kontrole.

FOCUS ispitivanje (TMX-01-005) bilo je otvoreno, multicentrično, produljeno ispitivanje sigurnosti faze 2 u trajanju od 5 godina za bolesnike koji su završili 4 tjedna dvostruko slijepog ispitivanja doziranja febeksostata TMX-00-004. Bilo je uključeno 116 bolesnika koji su inicijalno dobivali febeksostat 80 mg jednom dnevno. Kod 62% bolesnika nije bilo potrebno prilagođavanje doze kako bi se održala razina mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl, a kod 38% bolesnika bilo je potrebno prilagođavanje doze kako bi se postigla krajnja stabilna doza.

Udio bolesnika s razinom urata u serumu nižom od 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) na zadnjoj kontroli bio je veći od 80% (81-100%) kod svake doze febeksostata.

Tijekom kliničkih ispitivanja faze 3, uočene su blage abnormalnosti testova funkcije jetre kod bolesnika liječenih febeksostatom (5,0%). Te su vrijednosti bile slične vrijednostima prijavljenima kod alopurinola (4,2%) (vidjeti dio 4.4). Povećane vrijednosti TSH-a (>5,5 μ IU/ml) uočene su kod bolesnika na dugotrajnom liječenju febeksostatom (5,5%) i kod bolesnika liječenih alopurinolom (5,8%) u dugoročnim, otvorenim, produljenim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Sindrom tumorske lize

Djelotvornost i sigurnost febeksostata u prevenciji i liječenju sindroma tumorske lize su ocijenjeni u FLORENCE (FLO-01) ispitivanju. Febeksostat C je pokazao superiorno i brže djelovanje na sniženje urata u odnosu na alopurinol.

FLORENCE je bilo randomizirano (1:1), dvostruko slijepo pivotalno ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređivao febeksostat 120 mg jednom dnevno s alopurinolom 200 do 600 mg dnevno (srednja dnevna doza alopurinola [\pm standardna devijacija]: 349,7 \pm 112,90 mg) s obzirom na kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu. Bolesnici koji su zadovoljavali uvjete uključivanja u ispitivanje morali su biti kandidati za liječenje alopurinolom ili nisu imali pristup razburikazi. Primarni ishodi bili su površina ispod krivulje za mokraćnu kiselinu u serumu (AUC smK_{1-8}) i promjena razine serumskog kreatinina (sK), oboje od početnih vrijednosti do dana 8.

Ukupno je bilo uključeno 346 bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su podvrgnuti kemoterapiji i imaju srednje visoki/visoki rizik od nastajanja sindroma tumorske lize. Srednja AUC sMK₁₋₈ (mgxh/dl) bila je značajno niža s febeksostatom (514,0 ± 225,71 naspram 708,0 ± 234,42; razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: -196,794 [95%-tni interval pouzdanosti: -238,600 ; -154,988]; p < 0,0001). Nadalje, srednja razina serumske mokraćne kiseline bila je značajno niža s febeksostatom nakon prvih 24 sata liječenja i u bilo kojoj točki vremena nakon toga. Nije bilo značajne razlike u promjeni srednje vrijednosti serumskog kreatinina (%) između febeksostata i alopurinola (-0,83 ± 26,98 odnosno -4,92 ± 16,70); razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: 4,0970 [95%-tni interval pouzdanosti: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Što se tiče sekundarnih ishoda, nisu opažene značajne razlike u incidenciji laboratorijskog STL-a (8,1% u skupini na febeksostatu, 9,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,875 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) niti kliničkog STL-a (1,7% u skupini na febeksostatu, 1,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,994 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000). Incidencija svih znakova i simptoma te nuspojava opaženih nakon početka liječenja bila je 67,6% naspram 64,7% i 6,4% naspram 6,4% na febeksostatu odnosno na alopurinolu. U FLORENCE ispitivanju febeksostat je pokazao superiornu kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu u odnosu na bolesnike na alopurinolu kod bolesnika koji su bili planirani za liječenje alopurinolom. Trenutno nema dostupnih podataka o usporedbi febeksostata i razburikaze. Djelotvornost i sigurnost febeksostata nisu ustanovljene kod bolesnika s akutnim teškim STL-om, npr. kod bolesnika kod kojih druge terapije snižavanja urata nisu bile uspješne.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod zdravih ispitanika maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i područje ispod krivulje (AUC) febeksostata povećavali su se proporcionalno dozi nakon jednokratnih i ponovljenih doza od 10 mg do 120 mg. Kod doza između 120 mg i 300 mg, kod febeksostata je uočeno povećanje AUC-a više nego proporcionalno dozi. Ne dolazi do mjerljive akumulacije kad se doze od 10 mg do 240 mg primjenjuju svaka 24 sata. Febeksostat ima prividnu srednju vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) od oko 5 do 8 sati.

Farmakokinetičke/farmakodinamičke analize provedene su na populaciji od 211 bolesnika s hiperuricemijom i gihtom, liječenih febeksostatom 40-240 mg jednom dnevno. Općenito, farmakokinetički parametri febeksostata čija je procjena rađena tim analizama konzistentni su s onima dobivenima kod zdravih ispitanika, što upućuje na to da su zdravi ispitanici reprezentativni za procjenu farmakokinetike/farmakodinamike u populaciji bolesnika koji boluju od gihta.

Apsorpcija

Febeksostat se brzo (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobro apsorbira (najmanje 84%). Nakon jednokratne ili višekratne doze od 80 i 120 mg primijenjene peroralno jednom dnevno C_{max} je oko 2,8-3,2 µg/ml, odnosno 5,0-5,3 µg/ml. Nije ispitivana apsolutna bioraspodjeljivost febeksostata u obliku tableta.

Nakon višekratnih peroralno primijenjenih doza od 80 mg jednom dnevno ili jednokratne doze od 120 mg uz obrok bogat masnoćama, došlo je do sniženja C_{max} od 49%, odnosno 38%, te smanjenja AUC-a od 18%, odnosno 16%. Međutim, tijekom ispitivanja nije uočena klinički značajna promjena postotka sniženja koncentracije mokraćne kiseline u serumu kad je bila ispitivana (višekratne doze od 80 mg). Dakle, febeksostat se može uzimati neovisno o hrani.

Distribucija

Prividni volumen distribucije febeksostata u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) je u rasponu od 29 do 75 l nakon peroralno primijenjenih doza od 10 do 300 mg. Vežanje febeksostata na proteine plazme je oko 99,2%, (ponajprije na albumin), i konstantno je u rasponu koncentracije koja se postiže dozama od 80 i 120 mg. Vežanje aktivnih metabolita na proteine plazme je u rasponu od oko 82% do 91%.

Biotransformacija

Febuksostat se opsežno metabolizira konjugacijom putem sustava enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UDPGT) i oksidacijom putem sustava citokroma P450 (CYP). Identificirana su četiri farmakološki aktivna hidroksil metabolita, od kojih se tri pojavljuju u plazmi kod ljudi. Ispitivanja *in vitro* s humanim jetrenim mikrosomalnim enzimima pokazala su da prvenstveno CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ili CYP2C9 stvaraju te oksidacijske metabolite, a UGT 1A1, 1A8, i 1A9 prvenstveno stvaraju febuksostat glukuronid.

Eliminacija

Febuksostat se eliminira putem jetre i bubrega. Nakon peroralno primijenjene doze od 80 mg febuksostata označenog s ¹⁴C, oko 49% doze je nađeno u urinu u obliku nepromijenjenog febuksostata (3%), acil glukuronida djelatne tvari (30%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (13%) i drugih nepoznatih metabolita (3%). Uz izlučivanje putem urina, oko 45% doze nalazi se u stolici u obliku nepromijenjenog febuksostata (12%), acil glukuronida djelatne tvari (1%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (25%) i drugih poznatih metabolita (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon višekratnih doza od 80 mg febuksostata kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, C_{max} febuksostata nije bio promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom bubrega. Srednji ukupni AUC febuksostata povećao se za oko 1,8 puta, sa 7,5 µg·h/ml u skupini s urednom funkcijom bubrega na 13,2 µg·h/ml u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega. C_{max} i AUC aktivnih metabolita povećali su se do 2, odnosno 4 puta. Međutim, nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višekratnih doza od 80 mg febuksostata kod bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, C_{max} i AUC febuksostata i njegovih metabolita nije bio značajno promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom jetre. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Životna dob

Nisu uočene značajne promjene AUC-a febuksostata ili njegovih metabolita nakon primjene višekratnih oralnih doza febuksostata kod starijih bolesnika u odnosu na mlade, zdrave ispitanike.

Spol

Nakon višekratnih oralnih doza febuksostata, C_{max} i AUC su bili 24%, odnosno 12% viši kod žena nego kod muškaraca. Međutim, C_{max} i AUC korigirani u odnosu na tjelesnu težinu bili su slični kod oba spola. Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na spol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi.

Farmakokinetičko modeliranje i simulacija podataka na štakorima ukazuju da je, kad se istodobno primjenjuju s febuksostatom, kliničku dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili manje od prethodno propisane doze kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5).

Kancerogeneza, mutageneza, smanjenje plodnosti

Kod mužjaka štakora nađeno je statistički značajno povećanje incidencije pojave tumora mokraćnog mjehura (papiloma prijelaznih stanica i karcinoma), što je povezano samo sa ksantinskim kamencima u skupini koja je primala visoke doze, otprilike 11 puta veće od izloženosti kod ljudi. Nije bilo značajnog povećanja incidencije tumora bilo kojeg drugog tipa, kako kod mužjaka tako i ženki miševa ili štakora. Smatra se da su ovi nalazi posljedica metabolizma purina i sastava urina specifičnog za te vrste i nisu od značaja za kliničku primjenu.

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila biološki relevantne genotoksične učinke febuksostata.

Utvrđeno je da febuksostat u oralnim dozama od 48 mg/kg/dnevno nema utjecaja na plodnost i reproduktivnu učinkovitost mužjaka i ženki štakora.

Nema dokaza o smanjenoj plodnosti, teratogenim učincima ili štetnosti za fetus zbog primjene febuksostata. Postojala je maternalna toksičnost praćena smanjenim indeksom odvajanja i smanjenim razvojem mladunaca kod štakora kod doza oko 4,3 puta većih od izloženosti kod ljudi. U ispitivanjima teratogenosti, provedenima na gravidnim štakoricama uz dozu od oko 4,3 puta veću od izloženosti kod ljudi i na gravidnim zećicama uz dozu oko 13 puta veću od izloženosti kod ljudi, nisu otkriveni teratogeni učinci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza
celuloza, mikrokristalićna
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
koloidni hidratizirani silicijev dioksid
koloidni bezvodni silicijev dioksid
krospovidon
talk

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
etilceluloza
željezov oksid, žuti (E172)
triacetin
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Za boce: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

(PVC/oPA/Al)/Al (s umetnutim sredstvom za sušenje) blisteri s 14, 28, 84 tablete, kalendarski blisteri s 28, 84 tablete i perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 × 1 tabletom.

(PVC/oPA/Al)/Al blisteri s 14, 28, 42 tablete, kalendarski blisteri s 28 tableta i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze s 28 × 1 tabletom i multipakiranja s 84 (2 pakiranja po 42) tablete.

Boca od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim (PP) navojnim čepom sa sredstvom za sušenje, koja sadržava 28 ili 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Mađarska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BLISTERI I BOCE)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obložene tablete
febuxostat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg febuxostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

[Blisteri]

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
84 filmom obložene tablete
28 × 1 filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta (kalendar)
84 filmom obložene tablete (kalendar)

[Boce]

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Za boce: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Mylan 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA MULTIPAKIRANJA (S PLAVOM KUTIJOM)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obložene tablete

febuksostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg febuksostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Multipakiranje: 84 (2 pakiranja po 42) filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1194/022

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Mylan 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNURAŠNJA KUTIJA MULTIPAKIRANJA (BEZ PLAVE KUTIJE)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obložene tablete

febuksostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg febuksostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

Dio multipakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1194/022

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Mylan 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 80 mg
filmom obložene tablete
febuksostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg febuksostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obložene tablete
febuxostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

[Samo za kalendarske blistere]:

PON

UTO

SRI

ČET

PET

SUB

NED

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BLISTERI I BOCE)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete
febuxostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 120 mg febuxostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

[Blisteri]

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
84 filmom obložene tablete
28 × 1 filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta (kalendar)
84 filmom obložene tablete (kalendar)

[Boce]

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Za boce: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Mylan 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA MULTIPAKIRANJA (S PLAVOM KUTIJOM)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete

febuksostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tableta sadrži 120 mg febuksostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Multipakiranje: 84 (2 pakiranja po 42) filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1194/028

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Mylan 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNURAŠNJA KUTIJA MULTIPAKIRANJA (BEZ PLAVE KUTIJE)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete

febuksostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tableta sadrži 120 mg febuksostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete

Dio multipakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
France

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1194/028

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Mylan 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete
febuxostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 120 mg febuxostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete
febuxostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

[Samo za kalendarske blistere]:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obložene tablete Febuxostat Mylan 120 mg filmom obložene tablete febuksostat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Febuxostat Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Febuxostat Mylan
3. Kako uzimati Febuxostat Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Febuxostat Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Febuxostat Mylan i za što se koristi

Febuxostat Mylan tablete sadrže djelatnu tvar febuksostat i koriste se za liječenje uloga (gihta), uzrokovanih povećanim nakupljanjem tvari koja se zove mokraćna kiselina (urati) u organizmu. Kod nekih se ljudi mokraćna kiselina u krvi nakuplja u prevelikoj količini što ometa njezinu topivost. Kad se to dogodi, u zglobovima, bubrezima i okolnim tkivima se mogu stvarati kristali urata. Nakupljanje kristala urata može uzrokovati naglo nastalu jaku bol, crvenilo, toplinu i oticanje zglobova (što je poznato kao napad gihta). Ako se ne liječi, u zglobovima i okolnom vezivu se mogu stvarati veće nakupine kristala urata, koji se zovu tofi. Tofi mogu uzrokovati oštećenje zglobova i kostiju.

Febuxostat Mylan djeluje tako da smanjuje razinu mokraćne kiseline. Održavanjem niskih razina mokraćne kiseline uzimanjem lijeka Febuxostat Mylan jednom dnevno sprječava se nakupljanje kristala urata, a simptomi se s vremenom smanjuju. Održavanjem dovoljno niskih razina mokraćne kiseline tijekom dovoljno dugog razdoblja mogu se smanjiti i tofi.

Febuxostat Mylan 120 mg tablete se koriste i za liječenje i prevenciju visoke razine mokraćne kiseline u krvi koja se može pojaviti kada počnete dobivati kemoterapiju za rak krvi. Kad se daje kemoterapija, uništavaju se stanice raka i sukladno tome raste razina mokraćne kiseline u krvi, osim ako se ne spriječi stvaranje mokraćne kiseline.

Febuxostat Mylan je za odrasle.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Febuxostat Mylan

Nemojte uzimati Febuxostat Mylan:

- ako ste alergični na febuksostat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Febuxostat Mylan:

- ako imate ili ste imali zatajenje srca ili druge srčane bolesti
- ako imate ili ste imali bubrežnu bolest i/ili ozbiljnu alergijsku reakciju na alopurinol (lijek za liječenje gihta)
- ako imate ili ste imali bolest jetre ili abnormalne rezultate pretraga funkcije jetre
- ako ste se liječili zbog visokih razina mokraćne kiseline uzrokovanih Lesch-Nyhanovim sindromom (rijetkom nasljednom bolesti kod koje postoji prevelika količina mokraćne kiseline u krvi)
- ako imate problema sa štitnjačom.

Ako se pojavi alergijska reakcija na Febuxostat Mylan, prestanite uzimati ovaj lijek (vidjeti i dio 4).
Mogući simptomi alergijskih reakcija su:

- osip uključujući i teške oblike (npr. mjehurići, kožni čvorići, ekfolijativni osip sa svrbežom), svrbež
- oticanje udova ili lica
- poteškoće s disanjem
- vrućica s povećanim limfnim čvorovima
- te ozbiljna alergijska stanja opasna po život sa srčanim i cirkulatornim zastojem.
- Vaš liječnik može odlučiti trajno prekinuti liječenje lijekom Febuxostat Mylan.

Tijekom primjene febuxostatata rijetko je prijavljen kožni osip koji može biti opasan po život (Stevens-Johnsonov sindrom), a koji počinje na koži trupa crvenkastim kožnim točkama poput mete ili okruglim mrljama često sa stvaranjem mjehura u sredini. Također mogu biti prisutne ulceracije u ustima, ždrijelu, nosu i genitalijama te konjuktivitis (crvene i natečene oči). Osip može napredovati do pojave mjehura rasprostranjenih svuda po koži ili do ljuštenja kože.

Ako se tijekom primjene febuxostatata razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ne smijete više nikada započeti terapiju lijekom Febuxostat Mylan. Ako se pojave osip ili navedeni kožni simptomi, odmah se obratite liječniku za savjet i obavijestite ga da uzimate ovaj lijek.

Ako trenutačno imate napad gihta (nagla pojava jake boli, osjetljivosti, crvenila, topline i otoka zgloba), pričekajte da se napad gihta smiri prije nego što počnete liječenje lijekom Febuxostat Mylan.

Kod nekih osoba napadi gihta mogu nastupiti na početku uzimanja određenih lijekova za kontrolu razine mokraćne kiseline. Napadi se neće pojaviti kod svih bolesnika, ali ih možete imati i ako uzimate Febuxostat Mylan, a posebno tijekom prvih tjedana ili mjeseci liječenja. Važno je da nastavite uzimati Febuxostat Mylan čak i ako imate napad, s obzirom na to da Febuxostat Mylan i dalje djeluje na snižavanje razine mokraćne kiseline. S vremenom će se, ako nastavite uzimati Febuxostat Mylan svaki dan, napadaji gihta pojavljivati rjeđe i biti manje bolni.

Liječnik će Vam često, ako je potrebno, propisati i druge lijekove koji će pomoći u sprječavanju ili liječenju simptoma napadaja gihta (kao što su bol i otok zgloba).

Kod bolesnika s vrlo visokom razinom urata (npr. onih koji su podvrgnuti kemoterapiji za rak), liječenje lijekovima koji snižavaju razinu mokraćne kiseline može dovesti do porasta ksantina u mokraćnom sustavu, s mogućim stvaranjem kamenaca, iako to nije opaženo kod bolesnika liječenih febuxostatatom kod sindroma tumorske lize.

Liječnik može zatražiti da napravite krvne pretrage kako bi provjerio jetrenu funkciju.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost u toj dobnoj skupini nije ustanovljena.

Drugi lijekovi i Febuxostat Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih tvari, s obzirom na to da one mogu stupiti u interakciju s lijekom Febuxostat Mylan i Vaš liječnik će možda morati poduzeti potrebne mjere:

- merkaptopurin (koristi se za liječenje karcinoma)
- azatioprin (koristi se za smanjivanje imunološkog odgovora)
- teofilin (koristi se za liječenje astme).

Trudnoća i dojenje

Nije poznato može li febuxostat nanijeti štetu Vašem nerođenom djetetu. Febuxostat Mylan se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Nije poznato može li febuxostat prijeći u majčino mlijeko. Nemojte uzimati Febuxostat Mylan ako dojite ili planirate dobiti.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Imajte na umu da tijekom liječenja možete osjetiti omaglicu, pospanost, zamućeni vid i utrnulost ili trnce. Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima i strojevima.

Febuxostat Mylan sadrži laktozu

Febuxostat Mylan tablete sadrže laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Febuxostat Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Uobičajena doza je jedna tableta dnevno. Na stražnjoj strani kalendarskog blistera označeni su dani u tjednu, što će Vam pomoći da provjerite jeste li uzeli dozu svaki dan.
- Tablete se uzimaju kroz usta i mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

Giht

Dostupne su tablete lijeka Febuxostat Mylan od 80 mg i 120 mg. Vaš liječnik propisat će odgovarajuću jačinu tableta za Vas.

Nastavite uzimati Febuxostat Mylan svaki dan, čak i ako nemate napade gihta.

Prevenција i liječenje visokih razina mokraćne kiseline kod bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji za rak

Dostupne su tablete lijeka Febuxostat Mylan od 120 mg.

Počnite uzimati Febuxostat Mylan dva dana prije kemoterapije i nastavite s primjenom prema uputi Vašeg liječnika. Liječenje je obično kratkotrajno.

Ako uzmete više lijeka Febuxostat Mylan nego što ste trebali

U slučaju slučajna predoziranja, upitajte svog liječnika za savjet, ili se obratite najbližem odjelu za hitnu pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Febuxostat Mylan

Ako ste zaboravili uzeti tabletu lijeka Febuxostat Mylan, uzmite je čim se sjetite, osim ako je uskoro vrijeme za sljedeću tabletu. U tom slučaju izostavite zaboravljenu tabletu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Febuxostat Mylan

Nemojte prestati uzimati Febuxostat Mylan bez savjetovanja s liječnikom, čak i ako se osjećate bolje. Ako prestanete uzimati Febuxostat Mylan, razina mokraćne kiseline može početi rasti i simptomi Vam se mogu pogoršati zbog stvaranja novih kristala urata u zglobovima, bubrežima i okolnim tkivima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ili otidite u najbližu ustanovu hitne medicinske pomoći ako se pojave sljedeće rijetke nuspojave (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 1000 osoba), jer ozbiljna alergijska reakcija može slijediti nakon toga:

- anafilaktičke reakcije, preosjetljivost na lijek (vidjeti i dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“)
- kožni osipi koji mogu biti opasni po život, karakterizirani stvaranjem mjehura, ljuštenjem kože i sluznica, npr. usta i genitalija, bolnim čirevima u ustima i/ili na području genitalija, udruženim s vrućicom, grloboljom i umorom (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza) ili s povećanim limfnim čvorovima, povećanom jetrom, hepatitisom (sve do zatajenja jetre), povećanjem broja bijelih krvnih stanica (reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima - DRESS) (vidjeti dio 2)
- generalizirani kožni osip.

Ostale nuspojave su navedene u tekstu koji slijedi.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 10 osoba) su:

- abnormalni rezultati jetrenih pretraga
- proljev
- glavobolja
- osip (uključujući razne vrste osipa, molimo pogledajte niže u tekstu u dijelovima «manje česte nuspojave» i «rijetke nuspojave»)
- mučnina
- pojačani simptomi gihta
- lokalizirano oticanje radi zadržavanja tekućina u tkivima (edem).

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 100 osoba) su:

- smanjen apetit, promjene razine šećera u krvi (dijabetes), simptom kojeg može biti jaka žed, povišene masnoće u krvi, porast tjelesne težine
- gubitak spolnog nagona
- smetnje spavanja, pospanost
- omaglica, utrnulost, trnci, smanjen ili promijenjen osjet (hipoestezija, hemipareza ili parestezija), promijenjen osjet okusa, smanjen osjet njuha (hiposmija)
- abnormalni nalaz EKG-a, nepravilni ili brzi otkucaji srca, osjećaj lupanja srca (palpitacije)

- navale vrućine ili navale crvenila (npr. crvenilo lica ili vrata), povišen krvni tlak, krvarenje (hemoragija, primijećeno samo kod bolesnika koji dobivaju kemoterapiju za poremećaje krvi)
- kašalj, nedostatak daha, nelagoda ili bolovi u prsištu, upala nosne sluznice i/ili grla (infekcija gornjega dišnog sustava), bronhitis
- suha usta, bol/nelagoda u trbuhu ili vjetrovi, žgaravica/probavne tegobe, zatvor, češće stolice, povraćanje, osjećaj nelagode u želucu
- svrbež, urtikarija, upalne promjene kože, promjena boje kože, male, crvene ili ljubičaste mrlje na koži, male, plosnate, crvene kožne mrlje, plosnato, crveno područje kože prekriveno malim ispupčenjima koji se spajaju, osip, područja crvenila kože i kožnih mrlji, druge vrste kožnih promjena
- grčevi u mišićima, slabost mišića, tupi bolovi/probadanje u mišićima/zglobovima, burzitis ili artritis (upala zglobova obično praćena bolovima, otokom i/ili ukočenošću), bol u udovima, bol u leđima, grč mišića
- krv u mokraći, učestalo mokrenje, abnormalni nalazi mokraće (povećana razina proteina u mokraći), smanjenje bubrežne funkcije
- umor, bol u prsištu, osjećaj nelagode u prsištu
- kamenci u žučnom mjehuru ili žučnim vodovima (kolelitijaza)
- povišena razina tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) u krvi
- promjene kemijskog sastava krvi ili broja krvnih stanica ili krvnih pločica (abnormalni nalaz krvnih pretraga)
- bubrežni kamenci
- erektilna disfunkcija

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 1000 osoba) su:

- oštećenje mišića, stanje koje u rijetkim slučajevima može biti ozbiljno. Može uzrokovati probleme s mišićima i, osobito ako se istovremeno osjećate loše ili imate visoku temperaturu, može biti uzrokovano abnormalnom razgradnjom mišićnih stanica. Ako osjetite bol, osjetljivost ili slabost mišića, odmah se javite svom liječniku
- jako oticanje dubljih slojeva kože, osobito oko usana, očiju, genitalija, ruku, stopala ili jezika, s mogućom iznenadnom pojavom otežanog disanja
- visoka vrućica u kombinaciji s kožnim osipom poput ospica, povećani limfni čvorovi, povećana jetra, hepatitis (sve do zatajenja jetre), povećani broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza, s ili bez eozinofilije)
- crvenilo kože (eritem), razne vrste osipa (npr. sa svrbežom, bijelim mrljama, mjehurima, mjehurima koji sadrže gnoj, ljuštenjem kože te osip poput ospica), rasprostranjeno crvenilo, nekroza i odvajanje gornjeg sloja kože i sluznica sa stvaranjem mjehura, što rezultira ljuštenjem i mogućom sepsom (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- nervoza
- osjećaj žeđi
- zvonjava u ušima
- zamagljen vid, promjene vida
- opadanje kose
- ulceracije u ustima
- upala gušterače: česti simptomi su bol u trbuhu, mučnina i povraćanje
- pojačano znojenje
- smanjenje tjelesne težine, pojačani apetit, nekontrolirani gubitak apetita (anoreksija)
- ukočenost mišića i/ili zglobova
- abnormalno nizak broj krvnih stanica (bijelih ili crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica)
- osjećaj hitnosti mokrenja
- promjena ili smanjenje količine mokraće zbog upale bubrega (tubulointersticijski nefritis)
- upala jetre (hepatitis)
- žuta boja kože (žutica)
- oštećenje jetre
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi (pokazatelj oštećenja mišića)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Febuxostat Mylan

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake «Rok valjanosti». Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Za boce, nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Febuxostat Mylan sadrži

Djelatna tvar je febuxostat. Jedna tableta sadrži 80 mg ili 120 mg febuxostata.

Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete: laktoza (vidjeti dio 2, „Febuxostat Mylan sadrži laktozu”), mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat, hidrosipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, hidratizirani koloidni silicijev dioksid, koloidni bezvodni silicijev dioksid, krospovidon i talk.

Ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), etilceluloza, žuti željezov oksid (E172), triacetin i crni željezov oksid (E172).

Kako Febuxostat Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Febuxostat Mylan filmom obložene tablete žute su bikonveksne tablete u obliku kapsule. S jedne strane tableta od 80 mg nalazi se oznaka M, a s druge strane oznaka FX3. S jedne strane tableta od 120 mg nalazi se oznaka M, a s druge strane oznaka FX4.

Febuxostat Mylan 80 mg i 120 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 42 i 84 tablete, kalendarskim blister pakiranjima s 28 i 84 tablete i perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama s 28 x 1 tabletom i u multipakiranjima s 84 filmom obložene tablete koja se sastoje od 2 pakiranja po 42 filmom obložene tablete.

Febuxostat Mylan 80 mg i 120 mg filmom obložene tablete dostupne su u plastičnim bocama s 28 i 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francuska

Proizvođač

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

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

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Portugal

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>