

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg febuxostatata (*Febuxostatium*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 236,0 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, abpusēji izliekta, aptuveni 16 x 7 mm liela kapsulas formas tablete, kurai vienā pusē ir iegravēts burts “M”, bet otrā pusē — “FX3”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskas hiperurikēmijas (paaugstināta urīnskābes līmeņa asinīs) ārstēšana, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (tai skaitā, ja pacientam ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagra). Febuxostat Mylan ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Febuxostat Mylan ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 μmol/l), var apsvērt 120 mg Febuxostat Mylan lietošanu vienu reizi dienā.

Febuxostat Mylan darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.

Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Febuxostatata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

Pediātriskā populācija

Febuksostata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Febuxostat Mylan jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Ārstēšana ar febuksostatu nav ieteicama pacientiem ar sirds išēmisko slimību vai sastrēguma sirds mazspēju.

APEX un FACT pētījuma (bet ne CONFIRMS pētījuma) apvienotajā febuksostata grupā pētījuma veicēju aprakstītā kardiovaskulāro *APTC* notikumu (definēti kā Antiagregantu pētnieku darba grupas jeb *APTC* formulētie iznākumi, tostarp arī kardiovaskulāra nāve, ne-letāls miokarda infarkts un ne-letāls insults) sastopamība skaitliski bija lielāka nekā apvienotajā allopurinola grupā (1,3 gadījumi pret 0,3 gadījumiem uz 100 pacientgadiem (PG)) (detalizētu pētījumu aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā). Kopējā pētījuma veicēju aprakstītā kardiovaskulāro *APTC* notikumu sastopamība apvienotajos 3. fāzes pētījumos (APEX, FACT un CONFIRMS) bija 0,7 pret 0,6 gadījumiem uz 100 PG. Ilglaicīgu pagarinājuma pētījumu laikā pētnieku aprakstīto *APTC* notikumu sastopamība febuksostata un allopurinola grupā bija attiecīgi 1,2 un 0,6 gadījumi uz 100 PG. Statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas un netika pierādīta cēloņsakarība saistībā ar febuksostata lietošanu. Konstatētie riska faktori šiem pacientiem bija aterosklerotiska slimība anamnēzē un/vai miokarda infarkts vai sastrēguma sirds mazspēja.

Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febuksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcijas pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febuksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febuksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)

Febuksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi. Febuksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pirms febuksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras saasinājums attīstās febuksostata terapijas laikā, zāļu lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febuksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

Ksantīna uzkrāšanās

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tā kā pieredzes par febuksostata lietošanu nav, ārstējot šādus cilvēkus, zāles izmantot nav ieteicams.

Merkaptopurīns/azatioprīns

Febuksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febuksostata dēļ, var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti. Mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti.

Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devas ir ieteicams samazināt. Balstoties uz preklīnisko pētījumu datu modelēšanas un simulācijas analīzi žurkām, lietojot vienlaikus ar febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc tam jāpielāgo merkaptopurīna/azatioprīna deva, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksisko iedarbību.

Orgānu transplantātu recipienti

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febuksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Teofilīns

Vienlaicīgas 80 mg febuksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febuksostata var lietot, nebaudoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febuksostatu (5,0%), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febuksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Paaugstināts TSH līmenis ($> 5,5 \mu\text{IU/m}$) tika konstatēts pacientiem, kas febeksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5%) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos. Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febeksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

Febeksostata tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar tādām reti sastopamām iedzimtām vielmaiņas problēmām, kā galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Merkaptopurīns/azatioprīns

Ņemot vērā febeksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febeksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt toksicitāti. Mijiedarbības pētījumi starp febeksostatu un zālēm (izņemot teofilīnu), kuras tiek metabolizētas ar XO, cilvēkiem nav veikti.

Ar žurkām iegūtie modelēšanas un simulācijas dati norāda, ka, vienlaikus lietojot febeksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Pētījumi par febeksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti. Datu par febeksostata drošumu citas citotoksiskas terapijas laikā nav.

Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti

Pierādīts, ka *in vitro* febeksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaikus lietojot 120 mg febeksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu, nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febeksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febeksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

Teofilīns

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febeksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febeksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febeksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febeksostata dati nav pieejami.

Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori

Febeksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febeksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febeksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febeksostata iedarbība uz organismu (C_{\max} 28%, AUC 41% un $t_{1/2}$ 26%). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu blakusparādību sastopamības pieaugumu.

Febeksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febeksostata, ne naproksēna devu.

Glikuronizācijas inducētāji

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febeksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti. Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febeksostata līmenis plazmā.

Kolhicīns/indometacīns/hidrohlortiazīds/varfarīns

Febeksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febeksostata, ne otru zāļu devu.

Febeksostatu lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, febeksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febeksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febeksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaikus ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febeksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

Desipramīns/CYP2D6 substrāti.

In vitro konstatēts, ka febeksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors. Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg febeksostata QD (1 reizi dienā), desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22%, tāvad febeksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*.

Tāpēc, febeksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

Antacīdi

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē febeksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32% samazina C_{max} , taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ febeksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots febeksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Febeksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai febeksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaiņi. Febeksostatu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietojot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Febeksostata ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saistībā ar febeksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacienti nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka febeksostats neietekmēs sniegumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, izsitumi un tūska. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febeksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem.

Blakusparādību saraksts tabulā

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retākas (no $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) un retas (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) blakusparādības, kas konstatētas ar febeksostatu ārstētiem pacientiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos pagarinājuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Reti</u> Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze*
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Reti</u> Anafilaktiskas reakcijas*, paaugstināta jutība pret zālēm*
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs
Acu bojājumi	<u>Reti</u> Neskaidra redze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Bieži***</u> Podagras uzliesmojumi <u>Retāk</u> Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās <u>Reti</u> Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija
Psihiskie traucējumi	<u>Retāk</u> Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs <u>Reti</u> Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Galvassāpes <u>Retāk</u> Reibonis, parestēzija, hemiparēze, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas, hipoestēzija, hiposmija
Ausu un labirinta bojājumi	<u>Reti</u> Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Retāk</u> Priekškambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Elpas trūkums, bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Bieži</u> Caureja**, slikta dūša <u>Retāk</u> Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība,

	<p>vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā</p> <p><u>Reti</u> Pankreatīts, čūlas mutes dobumā</p>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<p><u>Bieži</u> Aknu darbības novirzes**</p> <p><u>Retāk</u> Holelitiāze</p> <p><u>Reti</u> Hepatīts, dzelte*, aknu bojājums*</p>
Ādas un zemādas audu bojājumi	<p><u>Bieži</u> Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk)</p> <p><u>Retāk</u> Dermatīts, nātrene, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi</p> <p><u>Reti</u> Toksiska epidermas nekrolīze*, Stīvensa-Džonsona sindroms*, angioneirotiskā tūska*, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem*, ģeneralizēti izsitumi (smagi)*, eritēma, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, niezoši izsitumi*, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi, alopēcija, hiperhidroze</p>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<p><u>Retāk</u> Locītavu sāpes, artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts</p> <p><u>Reti</u> Rabdomiolīze, locītavu stīvums, skeleta muskuļu stīvums</p>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<p><u>Retāk</u> Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija</p> <p><u>Reti</u> Tubulointerstiāls nefrīts*, neatliekama urinācijas tieksme</p>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<p><u>Retāk</u> Erektīlā disfunkcija</p>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<p><u>Bieži</u> Tūska</p> <p><u>Retāk</u> Nespēks, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī</p> <p><u>Reti</u> Slāpes</p>
Izmeklējumi	<p><u>Retāk</u> Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leukocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās, urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs</p> <p><u>Reti</u> Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, daļēji aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*</p>

- * Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcreģistrācijas pieredze).
- ** Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes.
- *** Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozi izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai eksfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofilija, un viena vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointerstiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras uzliesmojumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras uzliesmojumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi. ATĶ kods: M04AA03

Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO). Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febuksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NP-SIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante (K_i) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febuksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febuksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deamināzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi un purīna nukleozīdu fosforilāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Febuksostata efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101 pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos febuksostats urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc febuksostata reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

APEX pētījums: allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febuksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti tūkstoš septiņdesmit divi (1072) pacienti: placebo (n=134), febuksostats 80 mg QD (1 reizi dienā) (n=267), febuksostats 120 mg QD (n=269), febuksostats 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija ≤ 1,5 mg/dl, vai 100 mg QD [n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija > 1,5 mg/dl un ≤ 2.0 mg/dl). Lai novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti divi simti četrdesmit mg febuksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 μmol/l) (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

FACT pētījums: febuksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols, (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti septiņi simti sešdesmit (760) pacienti: febuksostats 80 mg QD (n=256), febuksostats C 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 μmol/l), un saglabāt šādu līmeni.

2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti.

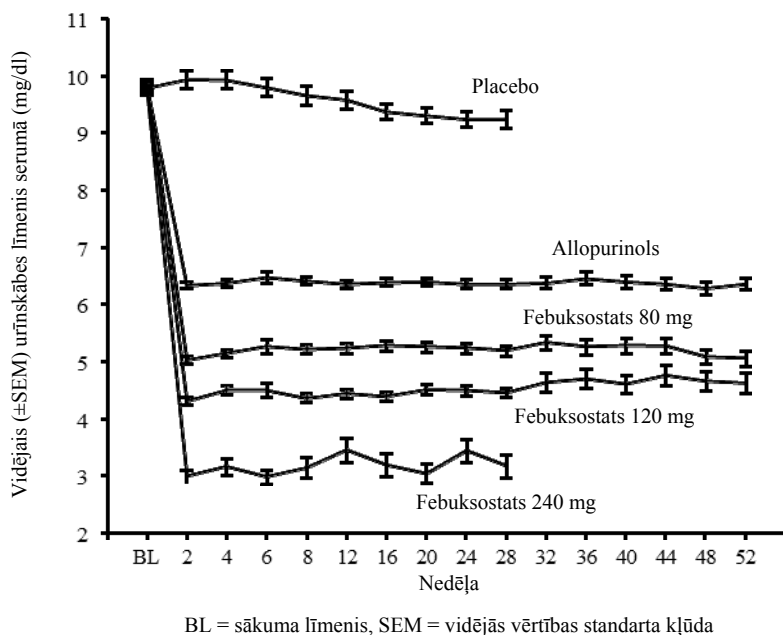
2. tabula

To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trīs ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l)

Pētījums	Febuksostats 80 mg QD	Febuksostats 120 mg QD	Allopurinols 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 nedēļas)	48% * (n=262)	65% *.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nedēļas)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21% (n=251)
Kombinētie rezultāti	51% * (n=517)	63% *.# (n=519)	22% (n=519)
¹ analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl), vai 300 mg QD (n=509).			
* p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg			

Febuksostats urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

1. attēls Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos



Piebilde: 509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenis serumā bija $> 1,5$ un $\leq 2,0$ mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā).

Lai novērtētu febeksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums. Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febeksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti febeksostata 40 mg QD ($n = 757$), febeksostata 80 mg QD ($n = 756$) vai allopurinola 300/200 mg QD ($n = 756$) saņemšanai. Vismaz 65% pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrens $30 - 89$ ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras uzliesmojumu profilakse.

Pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), daļa 40 mg febeksostata, 80 mg febeksostata un 300/200 mg allopurinola grupā bija attiecīgi 45%, 67% un 42%.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā $> 1,5$ mg/dl un $\leq 2,0$ mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. febeksostata primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD)

un 60% (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0% gadījumā.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58% grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55% grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma laikā, saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem, tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65% pētīto pacientu) febeksostats urātu līmeni serumā līdz < 6 mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar sUA ≥ 10 mg/dl

Apmēram 40% pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija ≥10 mg/dl. Šajā apakšgrupā febeksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD) un 66% (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9%, bet placebo lietotāju grupā - 0% gadījumā.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl, daļa, kuri sasniedza primārās efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febeksostata QD, 80 mg febeksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27% (66/249), 49% (125/254) un 31% (72/230).

Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums

APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36%) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (28%), 300 mg allopurinola (23%) un placebo (20%) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46 – 55% pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. - 28. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15% 80 mg un 120 mg febeksostata devu, 14% 300 mg allopurinola devu un 20% placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36%) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (22%) un 300 mg allopurinola (22%) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70% indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6 līdz 8% 80 mg un 120 mg febeksostata devu un 11% 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vai < 4,0 mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija ≥ 6,0 mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febeksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 un 25%. 80 mg un 40 mg febeksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, atšķirības netika novērotas.

Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi

EXCEL pētījums (C02-021). Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti 1086 pacienti,

kuri saņēma 80 mg febeksostata QD (n = 649), 120 mg febeksostata QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69% pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis bija > 6,0 mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.

Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās (t. i., 91% un 93% pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg lielām febeksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija < 6 mg/dl).

Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4% pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t.i., vairāk nekā 96% pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

46% un 38% pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar attiecīgi 80 vai 120 mg lielām febeksostata devām QD, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļu izgulsnējumi.

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004.

Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febeksostata QD. 62% pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38% pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febeksostata devas gadījumā pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), bija lielāka par 80% (81 – 100%).

3. fāzes klīnisko pētījumu laikā 5,0% pacientu, kurus ārstēja ar febeksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5% pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febeksostatu, kā arī 5,8% pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 μIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febeksostata maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febeksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febeksostata vidējais galīgās eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD febeksostata. Kopumā šajās analīzēs konstatētie febeksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

Uzsūkšanās

Febeksostats tiek absorbēts strauji (t_{max} ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84%). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām C_{max} bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2 μg/ml un 5,0-5,3 μg/ml. Febeksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti, C_{max} samazinājās attiecīgi par 49% un 38%, bet AUC - par 18% un 16%. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc febeksostatu var lietot neatkarīgi no maltītēm.

Izkliede

Febuksostata šķietamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}/F), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir 29-75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2% febuksostata, un šī proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91% aktīvo metabolītu.

Biotransformācija

Febuksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febuksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

Eliminācija

Febuksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar ^{14}C -iezīmēta febuksostata, apmēram 49% devas izdalījās urīnā neizmanīta febuksostata (3%), aktīvās vielas acilglikuronīda (30%), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13%) un nezināmu metabolītu veidā (3%). Papildus ekskrecijai urīnā apmēram 45% devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febuksostata (12%), aktīvās vielas acilglikuronīda (1%), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25%) un nezināmu metabolītu veidā (7%).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata C_{max} bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febuksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smaga nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata un to metabolītu C_{max} un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

Vecums

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas febuksostata devas, febuksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veseliem indivīdiem.

Dzimums

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas febuksostata devas, C_{max} un AUC bija attiecīgi par 24% un 12% augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot C_{max} un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devas koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaikus lietojot febeksostatu, merkaptopurīna/azatiopurīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reizu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febeksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febeksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febeksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsnī truši - apmēram 13 reizu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Krospovidons
Talks

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Etilceluloze
Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172)
Triacetīns
Dzelzs oksīds, melnais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pudelēm: pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

(PVH/oPA/Al)/Al (ar mitruma absorbētāju) blisteri ar 14, 28, 84 tabletēm, kalendāra blisteri ar 28, 84 tabletēm un perforēti dozējami vienību blisteri ar 28 × 1 tableti.

(PVH/oPA/Al)/Al blisteri ar 14, 28, 42 tabletēm, kalendāra blisteri ar 28 tabletēm un perforēti dozējami vienību blisteri ar 28 × 1 tableti un vairāku kastīšu iepakojums ar 84 (2 kastītes pa 42) tabletēm.

ABPE pudele ar skrūvējamu polipropilēna (PP) vāciņu, mitruma absorbētāju un 28 vai 84 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 15. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 120 mg febuksostata (*Febuxostatum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 354,0 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, abpusēji izliekta, aptuveni 18 x8 mm liela kapsulas formas tablete, kurai vienā pusē ir iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "FX4".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Febuxostat Mylan paredzēts hroniskas hiperurikēmijas (paaugstināta urīnskābes līmeņa asinīs) ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (tai skaitā, ja pacientam ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagra).

Febuxostat Mylan paredzēts hiperurikēmijas profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapiju.

Febuxostat Mylan ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Podagras gadījumā

Febuxostat Mylan ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 μmol/l), var apsvērt 120 mg Febuxostat Mylan lietošanu vienu reizi dienā.

Febuxostat Mylan darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tumora līzes sindroma gadījumā

Febuxostat Mylan ieteicamā deva ir 120 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēšanas.

Febuxostat Mylan jāsāk lietot divas dienas pirms citotoksiskās terapijas sākšanas un jāturpina vismaz 7 dienas; ārstēšanu var pagarināt līdz 9 dienām saskaņā ar klīniski novērtēto ķīmijterapijas ilgumu.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.

Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.

Podagras gadījumā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

Tumora līzes sindroma gadījumā no dalības 3. fāzes klīniskajā pamatpētījumā (FLORENCE) tika izslēgtas tikai pētāmās personas ar smagu aknu mazspēju. Aknu darbības pārmaiņu dēļ pētījumā iekļautajiem pacientiem deva nebija jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Febuksostata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Febuxostat Mylan jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Hroniskas hiperurikēmijas ārstēšana

Ārstēšana ar febuksostatu nav ieteicama pacientiem ar sirds išēmisko slimību vai sastrēguma sirds mazspēju.

APEX un FACT pētījuma (bet ne CONFIRMS pētījuma) apvienotajā febuksostata grupā pētījuma veicēju aprakstītā kardiovaskulāro *APTC* notikumu (definēti kā Antiagregantu pētnieku darba grupas jeb *APTC* formulētie iznākumi, tostarp arī kardiovaskulāra nāve, ne-letāls miokarda infarkts un ne-letāls insults) sastopamība skaitliski bija lielāka nekā apvienotajā allopurinola grupā (1,3 gadījumi pret 0,3 gadījumiem uz 100 pacientgadiem (PG)) (detalizētu pētījumu aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Kopējā pētījuma veicēju aprakstītā kardiovaskulāro *APTC* notikumu sastopamība apvienotajos 3. fāzes pētījumos (APEX, FACT un CONFIRMS) bija 0,7 pret 0,6 gadījumiem uz 100 PG. Ilglaicīgu pagarinājuma pētījumu laikā pētnieku aprakstīto *APTC* notikumu sastopamība febuksostata un allopurinola grupā bija attiecīgi 1,2 un 0,6 gadījumi uz 100 PG. Statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas un netika pierādīta cēloņsakarība saistībā ar febuksostata lietošanu. Konstatētie riska faktori šiem pacientiem bija aterosklerotiska slimība anamnēzē un/vai miokarda infarkts vai sastrēguma sirds mazspēja.

Hiperurikēmijas profilakse un ārstēšana pacientiem ar TLS risku

Pacientiem, kam veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma risku) ķīmijterapiju un kas tiek ārstēti ar febeksostatu, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic sirdsdarbības uzraudzība.

Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febeksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febeksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febeksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)

Febeksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi. Febeksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pirms febeksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras saasinājums attīstās febeksostata terapijas laikā, preparāta lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febeksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

Ksantīna uzkrāšanās

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tas netika novērots febeksostata klīniskajā pamatpētījumā, ārstējot tumora līzes sindromu. Tā kā pieredzes par febeksostata lietošanu nav, ārstējot pacientus ar Leša-Nihana sindromu, zāles izmantot nav ieteicams.

Merkaptopurīns/azatioprīns

Febeksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febeksostata dēļ, var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti. Mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti.

Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devas ieteicams samazināt. Balstoties uz preklīnisko pētījumu datu modelēšanas un simulācijas analīzi žurkām, lietojot vienlaikus ar febeksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc tam jāpielāgo merkaptopurīna /azatioprīna deva, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksisko iedarbību.

Orgānu transplantātu recipienti

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febeksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Teofilīns

Vienlaicīgas 80 mg febeksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febeksostata var lietot, nebaudoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā.

Par 120 mg febeksostata dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febeksostatu (5,0%), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febeksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Paaugstināts TSH līmenis ($> 5.5 \mu\text{IU}/\text{m}$) tika konstatēts pacientiem, kas febeksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5%) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos. Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febeksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

Febeksostata tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar tādām reti sastopamām iedzimtām vielmaiņas problēmām, kā galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Merkaptopurīns/azatioprīns

Ņemot vērā febeksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febeksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt toksicitāti. Mijiedarbības pētījumi starp febeksostatu un zālēm (izņemot teofilīnu), kuras tiek metabolizētas ar XO cilvēkiem, nav veikti.

Klīniskie pētījumi ar žurkām veikto datu modelēšanu un simulācijas analīzi, liecina, ka, lietojot vienlaikus ar febeksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Pētījumi par febeksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti.

Tumora līzes sindroma pamatpētījumā pacienti, kuriem tika veikta dažādu shēmu ķīmijterapija, arī ar monoklonālām antivielām, saņēma 120 mg febeksostata dienā. Taču zāļu-zāļu un zāļu-slimības mijiedarbība šajā pētījumā netika pārbaudīta. Tāpēc nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību ar jebkuru vienlaikus lietotu citotoksisku līdzekli.

Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti

Pierādīts, ka *in vitro* febeksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaikus lietojot 120 mg febeksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu,

nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febeksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febeksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

Teofilīns

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febeksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febeksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febeksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febeksostata dati nav pieejami.

Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori

Febeksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febeksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febeksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febeksostata iedarbība uz organismu (C_{max} 28%, AUC 41% un $t_{1/2}$ 26%). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu blakusparādību sastopamības pieaugumu.

Febeksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febeksostata, ne naproksēna devu.

Glikuronizācijas inducētāji

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febeksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti. Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febeksostata līmenis plazmā.

Kolhicīns/indometacīns/hidrohlorotiazīds/varfarīns

Febeksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febeksostata, ne otru zāļu devu.

Febeksostatu lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, febeksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febeksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febeksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaikus ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febeksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

Desipramīns/CYP2D6 substrāti

In vitro konstatēts, ka febeksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors. Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg febeksostata QD (1 reizi dienā), desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22%, tāpēc febeksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*. Tāpēc, febeksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

Antacīdi

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē febeksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32% samazina C_{max} , taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ febeksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots febeksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Febeksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai febeksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaiņi. Febeksostatu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietojot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Febeksostata ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saistībā ar febeksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacienti nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka febeksostats neietekmēs sniegumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar podagru klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, izsitumi un tūska. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febeksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem.

Blakusparādību saraksts tabulā

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retākas (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un retas (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) blakusparādības, kas konstatētas ar febeksostatu ārstētiem pacientiem.

Sastopamības biežums norādīts, ņemot vērā pētījumu rezultātus un pēcreģistrācijas lietošanas pieredzi pacientiem ar podagru.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos pagarinājuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem ar podagru

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Reti</u> Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze*
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Reti</u> Anafilaktiskas reakcijas*, paaugstināta jutība pret zālēm*
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs
Acu bojājumi	<u>Reti</u>

	Neskaidra redze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Bieži***</u> Podagras uzliesmojumi <u>Retāk</u> Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās <u>Reti</u> Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija
Psihiskie traucējumi	<u>Retāk</u> Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs <u>Reti</u> Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Galvassāpes <u>Retāk</u> Reibonis, parestēzija, hemiparēze, miegainība, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiposmija
Ausu un labirinta bojājumi	<u>Reti</u> Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Retāk</u> Priekškambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes, kreisās kājiņas zaru blokāde (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu), sinusa tahikardija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi, hemorāģija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu)
Elpošanas sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Elpas trūkums, bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Bieži</u> Caureja**, slikta dūša <u>Retāk</u> Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā <u>Reti</u> Pankreatīts, čūlas mutes dobumā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Aknu darbības novirzes** <u>Retāk</u> Holelitiāze <u>Reti</u> Hepatīts, dzelte*, aknu bojājums*
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Bieži</u> Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk) <u>Retāk</u> Dermatīts, nātrene, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi <u>Reti</u> Toksiska epidermas nekrolīze*, Stīvensa-Džonsona sindroms*, angioneirotiskā tūska*, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem*, ģeneralizēti izsitumi (smagi)*, eritēma, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, niezoši izsitumi*, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi, alopēcija, hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu	<u>Retāk</u>

sistēmas bojājumi	Locītavu sāpes, artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts <u>Reti</u> Rabdomiolīze, locītavu stīvums, skeleta muskuļu stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija <u>Reti</u> Tubulointerstiāls nefrīts*, neatliekama urinācijas tieksme
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<u>Retāk</u> Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Bieži</u> Tūska <u>Retāk</u> Nespēks, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī <u>Reti</u> Slāpes
Izmeklējumi	<u>Retāk</u> Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leukocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās, urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs <u>Reti</u> Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, parciālā aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*

* Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcregistrācijas pieredze).

** Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes.

*** Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret feboksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozi izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai ekfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofīlija, un viena vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointerstiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras uzliesmojumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras uzliesmojumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Tumora līzes sindroms

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Randomizētā, dubultmaskētā, 3. fāzes pamatpētījumā FLORENCE (FLO-01), kur tika salīdzināts febeksostats un allopurinols (346 pacienti, kuriem tika veikta ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapija), kopumā tikai 22 (6,4%) pacientiem bija blakusparādības, proti, 11 (6,4%) pacientiem katrā ārstēšanas grupā. Vairums blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas.

FLORENCE pētījumā kopumā netika konstatēti īpaši ar drošumu saistīti apsvērumi papildus jau iepriekš ar febeksostatu pieredzētajiem, ārstējot podagru, izņemot trīs blakusparādības, kas minētas 1. tabulā iepriekš.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: kreisās kājiņas zaru blokāde, sinusa tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: hemorāģija

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi. ATĶ kods: M04AA03

Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO). Febeksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febeksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NP-SIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante (K_i) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febeksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febeksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deamināzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi un purīna nukleozīdu fosforilāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Podagra

Febeksostats efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101 pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos febeksostats urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX

un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc febeksostata reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

APEX pētījums: allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febeksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti tūkstoš septiņdesmit divi (1072) pacienti: placebo (n=134), febeksostats 80 mg QD (1 reizi dienā) (n=267), febeksostats 120 mg QD (n=269), febeksostats 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija ≤ 1,5 mg/dl, vai 100 mg QD [n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija > 1,5 mg/dl un ≤ 2.0 mg/dl). Lai novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti divi simti četrdesmit mg febeksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan febeksostats 80 mg QD, gan febeksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 μmol/l) (skatīt 2.tabulu un 1. attēlu).

FACT pētījums: febeksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols, (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīts septiņi simti sešdesmit (760) pacientu: febeksostats 80 mg QD (n=256), febeksostats 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan febeksostats 80 mg QD, gan febeksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 μmol/l), un saglabāt šādu līmeni.

2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti.

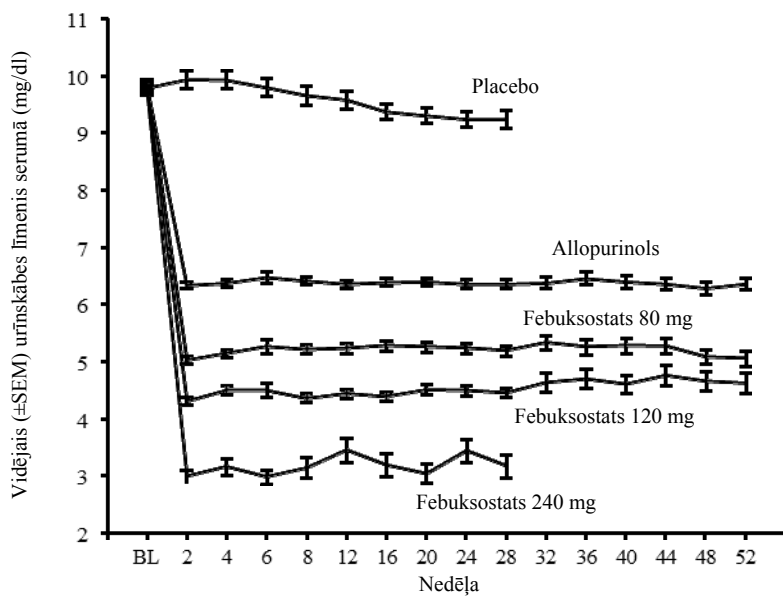
2. tabula

To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trīs ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l)

Pētījums	Febeksostats 80 mg QD	Febeksostats 120 mg QD	Allopurinols 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 nedēļas)	48% * (n=262)	65% *.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nedēļas)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21% (n=251)
Kombinētie rezultāti	51% * (n=517)	63% *.# (n=519)	22% (n=519)
¹ analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl), vai 300 mg QD (n=509). * p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg.			

Febeksostats urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

1. attēls Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos



BL = sākuma līmenis, SEM = vidējās vērtības standarta kļūda

Piebilde: 509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā). Lai novērtētu febuksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums. Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febuksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti febuksostata 40 mg QD (n = 757), febuksostata 80 mg QD (n = 756) vai allopurinola 300/200 mg QD (n = 756) saņemšanai. Vismaz 65% pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrens 30 – 89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras uzliesmojumu profilakse.

Pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), daļa 40 mg febuksostata, 80 mg febuksostata un 300/200 mg allopurinola grupā bija attiecīgi 45%, 67% un 42%.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā > 1,5 mg/dl un ≤ 2,0 mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. Febuksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD) un 60% (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0% gadījumā.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58% grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55% grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma laikā, saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem, tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65% pētīto pacientu) febeksostats urātu līmeni serumā līdz < 6 mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar sUA ≥ 10 mg/dl

Apmēram 40% pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija ≥ 10 mg/dl. Šajā apakšgrupā febeksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD) un 66% (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9%, bet placebo lietotāju grupā - 0% gadījumu.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl, daļa, kuri sasniedza primārās efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febeksostata QD, 80 mg febeksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27% (66/249), 49% (125/254) un 31% (72/230).

Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums

APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36%) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (28%), 300 mg allopurinola (23%) un placebo (20%) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46 – 55% pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. līdz 28. nedēļai) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15% 80 mg un 120 mg febeksostata devu, 14% 300 mg allopurinola devu un 20% placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febeksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36%) bija lielāka nekā 80 mg febeksostata (22%) un 300 mg allopurinola (22%) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70% indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļai) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6 līdz 8% 80 mg un 120 mg febeksostata devu un 11% 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vai < 4,0 mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija ≥ 6,0 mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febeksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 un 25%. 80 mg un 40 mg febeksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, atšķirības netika novērotas.

Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi

EXCEL pētījums (C02-021). Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti 1 086 pacienti, kuri saņēma 80 mg febeksostata QD (n = 649), 120 mg febeksostata QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69% pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas

sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis bija > 6,0 mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.

Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās (t. i., 91% un 93% pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg lielām febeksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija < 6 mg/dl).

Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4% pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t.i., vairāk nekā 96% pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

46% un 38% pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar attiecīgi 80 vai 120 mg lielām febeksostata devām QD, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļu izgulsnējumi.

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004. Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febeksostata QD. 62% pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38% pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febeksostata devas gadījumā pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), bija lielāka par 80% (81 – 100%).

3. fāzes klīnisko pētījumu laikā 5,0% pacientu, kurus ārstēja ar febeksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5% pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febeksostatu, kā arī 5,8% pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 μIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tumora līzes sindroms

Febeksostata efektivitāti un lietošanas drošumu tumora līzes sindroma profilaksē un ārstēšanā vērtēja FLORENCE (FLO-01) pētījumā. Febeksostatam C konstatēja labāku un ātrāku urātu līmeni pazeminošu iedarbību nekā allopurinolam.

FLORENCE bija randomizēts (1:1), dubultmaskēts, 3. fāzes pamatpētījums, kurā tika salīdzināta febeksostata pa 120 mg reizi dienā un allopurinola pa 200 – 600 mg dienā (vidējā allopurinola dienas deva [\pm standarta novirze]: 349,7 \pm 112,90 mg) spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā. Piemērotiem pacientiem bija jābūt kandidātiem uz allopurinola terapiju vai nebija jābūt pieejamai rasburikāzei. Primārie mērķa kritēriji bija urīnskābes zemlīknes laukums serumā (AUC sUA₁₋₈) un seruma kreatinīna (sC) līmeņa pārmaiņa no sākumstāvokļa līdz 8. dienai.

Kopumā tika iekļauti 346 pacienti ar ļaundabīgiem asins šūnu audzējiem, kam tiek veikta ķīmijterapija, un vidēju/lielu tumora līzes sindroma risku. Lietojot febeksostatu, vidējais AUC sUA₁₋₈ (mg x h/dl) bija nozīmīgi mazāks (514,0 \pm 225,71, salīdzinot ar 708,0 \pm 234,42; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība: -196,794 [95% ticamības intervāls: -238,600; -154,988]; p < ,0001). Turklāt, lietojot febeksostatu, pirmajās 24 ārstēšanas stundās un jebkurā brīdī vēlāk vidējais urīnskābes līmenis serumā bija nozīmīgi zemāks. Febeksostata un allopurinola lietošanas gadījumā nebija nozīmīgu vidējā seruma kreatinīna līmeņa pārmaiņu atšķirību (%) (attiecīgi -0,83 \pm 26,98, salīdzinot ar -4,92 \pm 16,70; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība: 4,0970 [95% ticamības intervāls: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem – nekonstatēja ne nozīmīgu laboratoriska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 8,1% un 9,2% febeksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,875 [95% ticamības intervāls: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488), ne klīniska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 1,7% un 1,2% febeksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,994 [95% ticamības intervāls: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Kopējais ārstēšanas izraisīto pazīmju un simptomu un nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bija 67,6%, salīdzinot ar 64,7%, un 6,4%, salīdzinot ar 6,4%, attiecīgi febeksostata un allopurinola lietošanas gadījumā. FLORENCE pētījumā febeksostatam pierādīta labāka spēja pazemināt urīnskābes līmeni

serumā nekā allopurinolam pacientiem, kas pretendē uz ārstēšanu ar allopurinolu. Pašlaik nav febuksostatu un rasburikāzi salīdzinošu datu. Febuksostata lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar smagu TLS, piemēram, pacientiem, kam cita urātu līmeni pazeminoša terapija bijusi neveiksmīga, nav noskaidrots.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febuksostata maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febuksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febuksostata vidējais galīgās eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD febuksostata. Kopumā šajās analizēs konstatētie febuksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

Uzsūkšanās

Febuksostats tiek absorbēts strauji (t_{max} ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84%). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām C_{max} bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ un 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Febuksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti, C_{max} samazinājās attiecīgi par 49% un 38%, bet AUC - par 18% un 16%. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc febuksostatu var lietot neatkarīgi no maltītēm.

Izkliede

Febuksostata šķietamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}/F), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir 29-75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2% febuksostata, un šī proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91% aktīvo metabolītu.

Biotransformācija

Febuksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febuksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

Eliminācija

Febuksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar ^{14}C -iezīmēta febuksostata, apmēram 49% devas izdalījās urīnā neizmanīta febuksostata (3%), aktīvās vielas acilglikuronīda (30%), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13%) un nezināmu metabolītu veidā (3%). Papildus ekskrecijai urīnā apmēram 45% devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febuksostata (12%), aktīvās vielas acilglikuronīda (1%), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25%) un nezināmu metabolītu veidā (7%).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg febeksostata devas, febeksostata C_{max} bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febeksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smaga nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg febeksostata devas, febeksostata un to metabolītu C_{max} un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

Vecums

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas febeksostata devas, febeksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veselīgiem indivīdiem.

Dzimums

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas febeksostata devas, C_{max} un AUC bija attiecīgi par 24% un 12% augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot C_{max} un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devas koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaikus lietojot febeksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reīzu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febeksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febeksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febeksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsnī trušī - apmēram 13 reīzu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Krospovidons
Talks

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Etilceluloze
Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172)
Triacetīns
Dzelzs oksīds, melnais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.
Pudelēm: pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

(PVH/oPA/Al)/Al (ar mitruma absorbētāju) blisteri ar 14, 28, 84 tabletēm, kalendāra blisteri ar 28, 84 tabletēm un perforēti dozējami vienību blisteri ar 28 × 1 tableti.

(PVH/oPA/Al)/Al blisteri ar 14, 28, 42 tabletēm, kalendāra blisteri ar 28 tabletēm un perforēti dozējami vienību blisteri ar 28 × 1 tableti un vairāku kastīšu iepakojums ar 84 (2 kastītes pa 42) tabletēm.

ABPE pudele ar skrūvējamu polipropilēna (PP) vāciņu, mitruma absorbētāju un 28 vai 84 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 15. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

I PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungārija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg febuxostatā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

[Blisteri]

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
42 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes (kalendāra)
84 apvalkotās tabletes (kalendāra)

[Pudeles]

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Pudelēm: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Febuxostat Mylan 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (WITH BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg febuxostatata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 (2 kastītes pa 42) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1194/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Febuxostat Mylan 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS (WITHOUT BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg febuxostatata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA

PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1194/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Febuxostat Mylan 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg febuxostatā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan S.A.S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

[Tikai kalendāra blisteriem]:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 120 mg febuxostatata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

[*Blisteri*]

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
42 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes (kalendāra)
84 apvalkotās tabletes (kalendāra)

[*Pudeles*]

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Pudelēm: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Febuxostat Mylan 120 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (WITH BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 120 mg febuxostatā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 (2 kastītes pa 42) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1194/028

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Febuxostat Mylan 120 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS (WITHOUT BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 120 mg febuxostata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA

PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1194/028

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Febuxostat Mylan 120 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 120 mg febuxostatata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan S.A.S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

[Tikai kalendāra blisteriem]:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Febuxostat Mylan 80 mg apvalkotās tabletes Febuxostat Mylan 120 mg apvalkotās tabletes Febuxostat

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Febuxostat Mylan, un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Febuxostat Mylan lietošanas
3. Kā lietot Febuxostat Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Febuxostat Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Febuxostat Mylan, un kādam nolūkam to lieto

Febuxostat Mylan tabletes satur aktīvo vielu febuxostatu un tās lieto, lai ārstētu podagru, ko izraisa pārāk liels ķīmiska savienojuma, tā sauktās urīnskābes (urāta), daudzums ķermenī. Dažiem cilvēkiem urīnskābe uzkrājas asinīs, un tās koncentrācija var kļūt pārāk liela, lai viela paliktu šķīstoša. Ja tā notiek, locītavās, nierēs un ap tām var veidoties urīnskābes kristāli. Šie kristāli var izraisīt pēkšņas, stipras sāpes locītavās, kā arī locītavas apsārtumu, siltumu un pietūkumu (podagras lēkmi). Ja slimību neārstē, ap locītavām var izveidoties lielāki urīnskābes depozi (nogulsņējumi). Šie depozi var radīt locītavu un kaulu bojājumus.

Febuxostat Mylan darbojas, samazinot urīnskābes līmeni. Saglabājot zemu urīnskābes līmeni, kas ir panākams, vienu reizi dienā lietojot Febuxostat Mylan, kristāli vairs neveidojas, un ar laiku simptomi samazinās. Ja pietiekami zems urīnskābes līmenis tiek saglabāts pietiekami ilgu laiku, arī depozi var samazināties.

Febuxostat Mylan 120 mg tabletes lieto arī, lai ārstētu un novērstu paaugstinātu urīnskābes līmeni asinīs, kas var rasties, ja Jums sāk veikt ķīmijterapiju asins vēža ārstēšanai. Veicot ķīmijterapiju, vēža šūnas tiek iznīcinātas un palielinās urīnskābes līmenis asinīs, ja vien urīnskābes veidošanās netiek novērsta.

Febuxostat Mylan ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Febuxostat Mylan lietošanas

Nelietojiet Febuxostat Mylan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret febuxostatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Febuxostat Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja vai sirds slimības,
- ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība un/vai smaga alerģiska reakcija pret allopurinolu (zālēm podagras ārstēšanai),
- ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība vai patoloģiskas pārmaiņas aknu analīžu rezultātos,
- ja Jūs tiek ārstēti, lai pazeminātu Leša-Nihana sindroma (reta, iedzimta slimība, kad asinīs ir pārāk daudz urīnskābes) izraisītu augstu urīnskābes līmeni asinīs,
- ja Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi.

Pārtrauciet lietot Febuxostat Mylan, ja Jums rodas alerģiskas reakcijas pret šīm zālēm (skatīt arī 4. punktu). Alerģisku reakciju simptomi var būt šādi:

- izsitumi, arī smagas formas izsitumi (piemēram, čūlas, mezgliņi, niezoši izsitumi vai izsitumi ar ādas lobīšanos), nieze,
 - roku, kāju vai sejas pietūkums,
 - elpošanas traucējumi,
 - drudzis ar palielinātiem limfmezgliem,
 - arī smagi, dzīvībai bīstami alerģiski stāvokļi ar sirds un asinsrites apstāšanos.
- Jūsu ārsts var izlemt pavisam pārtraukt ārstēšanu ar Febuxostat Mylan.

Febuksostata lietošanas gadījumā reti saņemti ziņojumi par dzīvību iespējami apdraudošiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindromu), kas sākumā parādās uz ķermeņa (rumpja) kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi, bieži ar čūlu centrā. Var būt arī čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem, kā arī konjunktīvīts (sarkanas un pietūkušas acis). Izsitumi var progresēt, un āda plašos apvidos var čūloties vai lobīties.

Ja Jums Febuxostat Mylan lietošanas gadījumā attīstīties Stīvensa-Džonsona sindroms, febuksostatu nekad vairs nevarēsiet lietot. Ja Jums rodas izsitumi vai minētie ādas simptomi, nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību un pasakiet, ka lietojat šīs zāles.

Ja Jums ir podagras saasinājums (pēkšņus un stipras sāpes locītavā, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta un pietūkusi), nogaidiet, līdz podagras lēkme būs norimusi, un tikai tad sāciet lietot Febuxostat Mylan.

Dažiem cilvēkiem podagras lēkmes var uzliesmot, kad viņi sāk lietot urīnskābes līmeni kontrolējošas zāles. Tas nenotiek ar visiem, taču saasinājums ir iespējams arī tad, ja Jūs lietojat Febuxostat Mylan, un jo īpaši terapijas pirmajās nedēļās vai mēnešos. Febuxostat Mylan ir jāturpina lietot arī tad, ja Jums ir saasinājums, jo Febuxostat Mylan turpinās pazemināt urīnskābes līmeni. Laika gaitā podagras saasinājumi kļūs retāki un mazāk sāpīgi, ja lietosit Febuxostat Mylan katru dienu.

Jūsu ārsts var parakstīt citas zāles, ja uzskatīs, ka tas ir nepieciešams, lai novērstu vai arī ārstētu saasinājumu simptomus, kā sāpes un locītavu pietūkumu.

Pacientiem ar ļoti augstu urīnskābes līmeni (piemēram, tiem, kuriem veic ķīmijterapiju) ārstēšana ar urīnskābi pazeminošiem līdzekļiem var izraisīt ksantīna uzkrāšanos urīnceļos ar iespējamu akmeņu veidošanos, kaut arī tā nav tikusi novērota pacientiem, kuriem ar febuksostatu ārstēja tumora līzes sindromu.

Ārsts var Jūs lūgt izdarīt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas normāli.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles un Febuxostat Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu vai farmaceitu, ja lietojat zāles, kas satur kādu no turpmāk uzskaitītajām vielām, jo šīs vielas var mijiedarboties ar Febuxostat Mylan un Jūsu ārsts, iespējams, vēlēšies veikt nepieciešamos piesardzības pasākumus:

- merkaptopurīnu (lieto vēža ārstēšanai),
- azatioprīnu (lieto, lai apspiestu imūnsistēmas reakciju),
- teofilīnu (lieto astmas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tas, vai febuxostats var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, nav zināms. Febuxostat Mylan nevajadzētu lietot grūtniecības laikā. Tas, vai febuxostats izdalās mātes pienā, nav zināms. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, Febuxostat Mylan lietot nevajadzētu.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Neaizmirstiet, ka Jums var būt reibonis, miegainība, neskaidra redze un nejutīgums, vai arī tirpoņa, tāpēc, ja tā ir noticis, nevajadzētu vadīt mašīnas vai apkalpot mehānismus.

Febuxostat Mylan satur laktozi

Febuxostat Mylan tabletes satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Febuxostat Mylan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Parastā deva ir viena tablete dienā. Kalendāra blistera mugurpusē ir atzīmētas nedēļas dienas, lai Jums būtu vieglāk pārliecināties, ka esat lietojis devu katru dienu.
- Tabletes jālieto iekšķīgi, un to var darīt ar pārtiku vai bez.

Podagra

Febuxostat Mylan ir pieejams vai nu kā 80 mg tabletes, vai 120 mg tabletes. Jūsu ārsts parakstīs Jums vispiemērotākā stipruma tabletes.

Turpiniet lietot Febuxostat Mylan katru dienu arī tad, ja Jums nav podagras saasinājuma.

Paaugstināta urīnskābes līmeņa profilakse un ārstēšana pacientiem, kuriem veic pretvēža ķīmijterapiju

Febuxostat Mylan ir pieejams 120 mg tabletēs.

Sāciet lietot Febuxostat Mylan divas dienas pirms ķīmijterapijas sākšanas un turpiniet lietošanu saskaņā ar Jūsu ārsta norādījumiem. Ārstēšana parasti ir īslaicīga.

Ja esat lietojis vairāk Febuxostat Mylan nekā noteikts

Nejauši pārdozējot zāles, vaicājiet ārstam, kā rīkoties, vai arī vērsieties sev tuvākajā neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Febuxostat Mylan

Ja esat aizmirsis iedzert Febuxostat Mylan, izdariet to, tiklīdz esat atcerējies, ja vien drīzumā nav pienācis laiks iedzert nākamo devu: tādā gadījumā izlaidiet aizmirsto devu un nākamo iedzeriet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Febuxostat Mylan

Febuxostat Mylan neatkarīgi no Jūsu pašsajūtas drīkst pārtraukt lietot tikai, ja to ir atļāvis ārsts. Ja Jūs pārtrauksit lietot Febuxostat Mylan, urīnskābes līmenis var sākt paaugstināties un simptomi var pastiprināties, jo Jūsu locītavās, nierēs un ap tām veidosies jauni urīnskābes kristāli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, ja Jums rodas tālāk minētās reti sastopamās blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem), jo vēlāk iespējama nopietna alerģiska reakcija:

- anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība pret zālēm (skatīt arī 2. sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”),
- iespējami dzīvībai bīstami ādas izsitumi, ko raksturo ādas un ķermeņa dobumu iekšējās virsmas čūlošanās un lobīšanās (piemēram, mutē vai uz dzimumorgāniem), sāpošas čūlas mutē un/vai dzimumorgānu apvidū vienlaikus ar drudzi, iekaisušu kaklu un nogurumu (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze), vai palielināti limfmezgli, aknu palielināšanās, hepatīts (līdz pat aknu mazspējai), balto asins šūnu skaita palielināšanās asinīs (reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem – DRESS) (skatīt 2. punktu),
- ādas izsitumi pa visu ķermeni.

Pārējās blakusparādības, kas netika minētas iepriekš, norādītas tālāk.

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiskas izmaiņas aknu analīžu rezultātos,
- caureja,
- galvassāpes,
- izsitumi (dažādu veidu izsitumi; lūdzu, skatīt tālāk sadaļu „retāk” un „reti”),
- slikta dūša,
- podagras simptomu pastiprināšanās,
- lokalizēts pietūkums šķidrums aiztures dēļ (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- ēstgribas samazināšanās, cukura līmeņa izmaiņas asinīs (diabēts), kura simptomi var būt pārmērīgas slāpes, tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs, ķermeņa masas palielināšanās,
- dzimumtieksmes zudums,
- miega traucējumi, miegainība,
- reibonis, nejutīgums, tirpoņa, sajūtu zudums vai to traucējumi (hipoestēzija, hemiparēze vai parestēzija), traucēta garšas sajūta, pavājināta oža (hiposmija),
- patoloģiskas izmaiņas EKG, neregulāra vai paātrināta sirdsdarbība, sirdspukstu jušana (sirdsklauves),
- karstuma viļņi vai pietvīkums (piemēram, sejas vai kakla piesārtums), asinsspiediena paaugstināšanās, asiņošana (jeb hemorāģija; novērota tikai pacientiem, kuriem veic ķīmijterapiju asins slimības ārstēšanai),

- klepus, elpas trūkums, diskomforta sajūta vai sāpes krūšu kurvī, deguna eju un/vai rīkles iekaisums (augšējo elpceļu infekcijas), bronhīts,
- sausums mutē, sāpes vēderā/nepatīkamas sajūtas vai gāzes, grēmas/gremošanas traucējumi, aizcietējums, biežāka vēdera izeja, vemšana, diskomforta sajūta vēderā,
- nieze, nātrene, ādas iekaisums, ādas izbalēšana, mazi, sarkani vai violeti plankumi uz ādas, mazi, gludi, sarkani plankumi uz ādas, gludi, sarkani ādas laukumi ar saplūstošiem mezgliņveida izsitumiem, izsitumi, apsārtušas vai plankumainas ādas laukumi, citas ādas izmaiņas,
- muskuļu krampji, muskuļu vājums, sāpes/sūrstēšana muskuļos/locītavās, bursīts (locītavas somiņas iekaisums) vai artrīts (locītavu iekaisums, kas parasti saistīts ar sāpēm, pietūkumu un/vai stīvumu), sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, muskuļu spazmas,
- asinis urīnā, nenormāla bieža urinēšana, patoloģiskas izmaiņas urīna analīžu rezultātos (paaugstināts olbaltumvielu līmenis urīnā), nieru funkciju pasliktināšanās,
- savārgums, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūškurvī,
- akmeņi žultspūslī vai žultsceļos (žultsakmeņu slimība),
- tiroīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā vai šūnu vai trombocītu skaitā (patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos),
- nierakmeņi,
- erekcijas traucējumi.

Reti sastopamas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- muskuļa bojājums, kas atsevišķos gadījumos var būt nopietns. Var rasties muskuļu problēmas, īpaši tad, ja vienlaicīgi jūtaties slikti vai Jums ir paaugstināta temperatūra, kas var izraisīt pat patoloģisku muskuļaudu sabrukumu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums,
- smags pietūkums, kas skar dziļākos ādas slāņus, īpaši ap lūpām, acīm, dzimumorgāniem, rokām, kājām vai mēli, ar iespējamu pēkšņu apgrūtinātu elpošanu,
- stiprs drudzis apvienojumā ar masalām līdzīgiem ādas izsitumiem, palielinātiem limfmezgliem, aknu palielināšanos, hepatītu (līdz pat aknu mazspējai), balto asins šūnu skaita palielināšanās asinīs (leikocitoze ar eozinofiliju vai bez tās),
- ādas apsārtums (eritēma), dažādu veidu izsitumi, piemēram, niezoši, ar baltiem plankumiem, čūlaini (ar vai bez strutām), izsitumi ar ādas lobīšanos vai masalu veida izsitumi, plašs apsārtums, nekroze un pūšļveida ādas virskārtas un gļotādu atslāņošanās, kas izraisa ādas lobīšanos un iespējamu asins saindēšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
- nervozitāte,
- slāpes,
- troksnis ausīs,
- neskaidra redze, redzes pārmaiņas,
- matu izkrišana,
- čūlas mutes dobumā,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums: bieži simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana,
- pastiprināta svīšana,
- ķermeņa masas samazināšanās, pastiprināta ēstgriba, nekontrolējams ēstgribas zudums (anoreksija),
- muskuļu un/vai locītavu stīvums,
- patoloģiski mazs asins šūnu (leikocītu, eritrocītu vai trombocītu) skaits,
- neatliekama urinācijas tieksme,
- urīna daudzuma pārmaiņas vai samazināšanās nieru iekaisuma (tubulointerstiāla nefrīta) dēļ,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- ādas dzelte,
- aknu bojājums,
- kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (tas ir muskuļu bojājuma indikators).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Febuxostat Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pudelēm: pēc pirmās atvēršanas izlietot 180 dienu laikā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Febuxostat Mylan satur

Aktīvā viela ir febuksostats.

Katra tablete satur 80 mg vai 120 mg febuksostata.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodolā: laktoze (skatīt 2. punktu “Febuxostat Mylan satur laktozi”), mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hidratēts koloidālais silīcija dioksīds, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons un talks.

Tabletes apvalkā: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), etilceluloze, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), triacetīns un melnais dzelzs oksīds (E172).

Febuxostat Mylan ārējais izskats un iepakojums

Febuxostat Mylan apvalkotās tabletes ir dzeltenas, abpusēji izliektas, kapsulas formas tabletes. 80 mg tablešu vienā pusē ir iespiests burts “M”, bet otrā pusē — “FX3”. 120 mg tablešu vienā pusē ir iespiests burts “M”, bet otrā pusē “FX4”.

Febuxostat Mylan 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 14, 28, 42 un 84 tablešu blisteru iepakojumā, 28 un 84 tablešu kalendāra blisteru iepakojumā un perforētu dozējamu vienību blisteru iepakojumā ar 28 × 1 tableti un vairāku kastīšu iepakojumā ar 84 apvalkotām tabletēm 2 kastītēs, kur katrā ir 42 apvalkotās tabletes.

Febuxostat Mylan 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas plastmasas pudelēs ar 28 vai 84 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan S.A.S.

117 Allee des Parcs

69 800 Saint Priest

Francija

Ražotājs

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungārija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.