

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuxostat.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 236,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Żółta tabletkę w kształcie kapsułki, obustronnie wypukła, o wymiarach około 16 x 7 mm, z wytłoczonym symbolem „M” po jednej stronie tabletkę i symbolem „FX3” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej hiperurykemie w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). Febuxostat Mylan jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Mylan to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wynosi >6 mg/dl (357 μ mol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Febuxostat Mylan w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu leczniczego Febuxostat Mylan jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Zaleca się profilaktykę przeciw zaostreniom dny moczanej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4.).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 5.2).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie były badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności febuksostatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Febuxostat Mylan należy przyjmować doustnie i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz również punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Nie zaleca się leczenia febuksostatem pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia.

Liczbowo większą częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuksostatem w porównaniu z grupą leczoną allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu z 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS (patrz punkt 5.1 gdzie podano szczegółową charakterystykę tych badań). Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach III fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długoterminowych rozszerzonych badaniach częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie allopurynolu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

Alergia/nadwrażliwość na produkt leczniczy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano rzadko występujące przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały w pierwszym miesiącu leczenia febuksostatem. U niektórych pacjentów, ale nie u wszystkich występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) wcześniej nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) w niektórych przypadkach związane były z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, ponieważ wczesne odstawienie produktu daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, nie wolno kiedykolwiek ponownie leczyć tego pacjenta febuksostatem.

Ostre napady dny (zaostrzenia dny moczanowej)

Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanowej. Zaostrzenie dny moczanowej może wystąpić w momencie rozpoczęcia leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkty 4.8 i 5.1). Na początku leczenia febuksostatem zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej lekiem z grupy NLPZ lub kolchicyną przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

W razie wystąpienia zaostrzenia dny moczanowej w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrzenie dny moczanowej należy leczyć równocześnie w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Nieprzerwane leczenie febuksostatem zmniejsza częstość występowania i nasilenie zaostrzeń dny moczanowej.

Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może rzadko wzrosnąć do stężenia, które spowoduje odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach pacjentów.

Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równocześnie merkaptopuryną/azatiopryną ze względu na powodowane przez febuksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji u ludzi.

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny. W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny/azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, nie zaleca się stosowania febuksostatu u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Teofilina

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny wykazało brak interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febuksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równocześnie teofiliną bez ryzyka podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych III fazy zaobserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynności wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia tarczycy

W długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenia TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów długotrwanie leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznie występującymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

Ze względu na mechanizm działania hamującego oksydazę ksantynową (XO) przez febuksostat, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie XO przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji leków (oprócz teofiliny) metabolizowanych przez oksydazę ksantynową (XO) i febuksostatu u ludzi.

W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi lekami cytotoksycznymi stosowanymi w chemioterapii. Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w trakcie innego leczenia cytotoksycznego.

Rozyglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 w warunkach *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu raz na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rozyglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rozyglitazonu i jego metabolitu N-desmetylo-rozyglitazonu, co wskazuje, że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 w warunkach *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febuksostatu i rozyglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji dla febuksostatu u zdrowych ochotników, aby ocenić czy hamowanie XO może prowadzić do wzrostu stężenia teofiliny w osoczu, tak jak zgłaszano dla innych inhibitorów XO. Wyniki badania wykazały, iż jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febuksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febeksostatu zależy od enzymów UGT (urydino-glukuronylotransferaza). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febeksostatu. U zdrowych ochotników równoczesne stosowanie febeksostatu i naproksenu w dawce 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febeksostat (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Febeksostat może być podawany jednocześnie z naproksenem bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub naproksenu.

Leki indukujące glukuronidację

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i zmniejszenia skuteczności febeksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do zwiększonych stężeń febeksostatu w osoczu.

Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febeksostat może być podawany jednocześnie z kolchicyną lub indometacyną bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub drugiej równocześnie stosowanej substancji czynnej.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febeksostatu w przypadku jednoczesnego podawania z hydrochlorotiazylem.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny w przypadku jednoczesnego podawania z febeksostatem. Podawanie febeksostatu (80 mg lub 120 mg raz na dobę) jednocześnie z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę warfaryny u zdrowych ochotników. Wskaźnik INR i aktywność czynnika krzepnięcia VII również nie uległy zmianie po jednoczesnym podawaniu febeksostatu.

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 w warunkach *in vitro*. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę powodował średni wzrost o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febeksostatu na enzym CYP2D6 w warunkach *in vivo*.

Z tego względu nie oczekuje się, aby jednoczesne podawanie febeksostatu z innymi substratami CYP2D6 wymagało modyfikacji dawki tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zobojętniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febeksostatu (o około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia C_{max} , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febeksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/novorodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuksostat przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do mleka i zaburzenie rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego mlekiem matek stosujących febuksostat. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu produktu leczniczego w dawce do 48 mg/kg/dobę na reprodukcję, nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ febuksostatu na płodność ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febuksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu, obsługiwaniu maszyn lub wykonywaniu niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że febuksostat nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych dawką febuksostatu co najmniej od 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to: zaostrzenia dny moczaniowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat; niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymienione są reakcje niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem z częstością: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Reakcje niepożądane związane z leczeniem w badaniach klinicznych III fazy, długoterminowych rozszerzonych badaniach oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*

Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> zwiększone stężenie TSH we krwi
Zaburzenia oka	<u>Rzadko</u> niewyraźne widzenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> ból głowy <u>Niezbyt często</u> zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczny, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Rzadko</u> szumy uszne
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> duszność, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> biegunka**, nudności <u>Niezbyt często</u> ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnienia, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy <u>Rzadko</u> zapalenie trzustki, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> kamica żółciowa <u>Rzadko</u> zapalenie wątroby*, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej) <u>Niezbyt często</u> zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, przebarwienia skóry, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa <u>Rzadko</u> toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Niezbyt często</u> ból stawów, zapalenie stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-kostne, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki <u>Rzadko</u> rabdmioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz <u>Rzadko</u> cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, parcie na mocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często</u> zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Często</u> obrzęk <u>Niezbyt często</u> zmęczenie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej <u>Rzadko</u> pragnienie
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi <u>Rzadko</u> zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** Pojawiająca się w trakcie leczenia biegunka o podłożu niezakaźnym i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach III fazy są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną.

*** Patrz punkt 5.1, w którym przedstawiono częstości przypadków zaostrzeń dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i reakcji anafilaktycznej/wstrząsu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórną z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu. Reakcji nadwrażliwości na febuksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszczonego wysypek, a także uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub zmiany wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej malała z upływem czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw zaostrzeniom dny moczanowej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować u pacjentów leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA03

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy, selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i w warunkach *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febukostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane formy XO. Febuksostat w stężeniach terapeutycznych nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyliny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną febukostatu wykazano w trzech głównych badaniach klinicznych III fazy (dwa główne badania APEX i FACT oraz badanie dodatkowe CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym głównym badaniu klinicznym III fazy febukostat wykazywał większą zdolność zmniejszania i utrzymywania prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których wyniki ostatnich 3 comiesięcznych oznaczeń stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu III fazy CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febukostatu, pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy było mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepieniu narządu (patrz punkt 4.2).

Badanie APEX: APEX (ang. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat – kontrolowane placebo badanie skuteczności febukostatu i allopurynolu) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wielośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów do grup otrzymujących: placebo (n=134), febukostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=267), febukostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=269), febukostat w dawce 240 mg raz na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg raz na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny

w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl lub 100 mg raz na dobę [n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Jako dawkę do oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febeksostatu (2-krotność zalecanej dawki maksymalnej).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną przewagę febeksostatu, zarówno w dawce 80 mg raz na dobę, jak i w dawce 120 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe dawki allopurynolu 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10), w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Badanie FACT: FACT (ang. Febuxostat Allopurinol Controlled Trial – badanie kontrolowane febeksostatu i allopurynolu) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. Dokonano randomizacji siedmiuset sześćdziesięciu (760) pacjentów do grup otrzymujących: febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=256), febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=251) lub allopurynol w dawce 300 mg raz na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną przewagę febeksostatu, zarówno w dawce 80 mg raz na dobę, jak i w dawce 120 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą otrzymującą standardową dawkę allopurynolu 300 mg, w zakresie zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

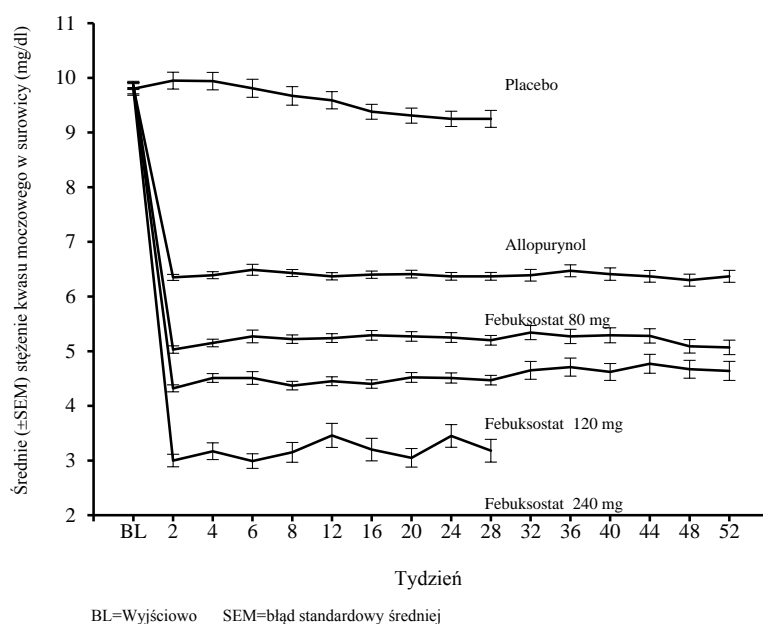
Tabela 2

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) podczas ostatnich trzech comiesięcznych wizyt

Badanie	Febeksostat 80 mg raz na dobę	Febeksostat 120 mg raz na dobę	Allopurynol 300 mg lub 100 mg raz na dobę ¹
APEX (28 tygodni)	48% * (n=262)	65% *·# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51% * (n=517)	63% *·# (n=519)	22% (n=519)
¹ wyniki dotyczące pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg raz na dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl) lub 300 mg raz na dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz			
* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg			

Febeksostat zmniejszał stężenie kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) stwierdzano do wizyty w 2. tygodniu, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch głównych badaniach klinicznych III fazy są przedstawione na Wykresie 1.

Wykres 1. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi – połączone wyniki z głównych badań III fazy



Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurinol w dawce 300 mg raz na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg raz na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).
Dawkę 240 mg febeksostatu zastosowano do oceny bezpieczeństwa stosowania febeksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej dawki maksymalnej.

Badanie CONFIRMS: badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania febeksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów do grup otrzymujących: febeksostat w dawce 40 mg raz na dobę ($n=757$), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę ($n=756$) lub allopurinol w dawce 300 mg/200 mg raz na dobę ($n=756$). U przynajmniej 65% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniom dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) podczas wizyty końcowej wynosił, odpowiednio, 45% w grupie pacjentów leczonych febeksostatem w dawce 40 mg, 67% w grupie otrzymującej febeksostat w dawce 80 mg i 42% w grupie pacjentów leczonych allopurynolem w dawce 300 mg/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (tzn. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej allopurinol, dawkę ograniczono do 100 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności osiągnięto w grupie otrzymującej febeksostat u 44% (80 mg raz na dobę), 45% (120 mg raz na dobę) i 60% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurinol w dawce 100 mg raz na dobę lub placebo.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u zdrowych ochotników, bez względu na ich czynność nerek (58% w grupie z prawidłową czynnością nerek i 55% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy pacjentów z dną moczową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febuksostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia $<6,0$ mg/dl w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczową i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (65% badanych pacjentów).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) wyjściowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto u 41% pacjentów otrzymujących febuksostat 80 mg raz na dobę, u 48% - febuksostat 120 mg raz na dobę i u 66% pacjentów – febuksostat 240 mg raz na dobę w porównaniu z 9% pacjentów w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej), wynosił odpowiednio 27% (66/249) w grupie febuksostatu w dawce 40 mg raz na dobę, 49% (125/254) w grupie febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę i 31% (72/230) w grupie allopurynolu w dawce 300 mg/200 mg raz na dobę.

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczowej
Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z grupą otrzymującą febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol w dawce 300 mg (23%) i placebo (20%). Odsetek przypadków zaostrzeń zwiększał się po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i zmniejszał się stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczowej od 8. tygodnia do 28. tygodnia. Zaostrzenia dny moczowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 24-28) zaobserwowano u 15% (febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg), 14% (allopurynol w dawce 300 mg) i 20% (placebo) uczestników badania.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z obydwoiema grupami leczonymi: febuksostatem w dawce 80 mg (22%) i allopurynolem w dawce 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego częstość występowania zaostrzeń wzrastała, a następnie zmniejszała się stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczowej od 8. tygodnia do 52. tygodnia). Zaostrzenia dny moczowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 49-52) zaobserwowano u 6-8% (febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) uczestników badania.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczowej (badania APEX i FACT) był liczebnie mniejszy w grupach pacjentów, u których średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wyniosło po rozpoczęciu badania $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl lub $<4,0$ mg/dl w porównaniu z grupą pacjentów, u których średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wyniosło po rozpoczęciu badania $\geq 6,0$ mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępy czasowe od tygodnia 20-24 do tygodnia 49-52).

Podczas badania CONFIRMS odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczowej (od 1. dni do 6. miesiąca) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic w zakresie odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczowej pomiędzy grupami, w których stosowano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długoterminowe, otwarte badania rozszerzone

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym III fazy, otwartym, wieloośrodkowym, z randomizacją, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzonym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli główne badania III fazy (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów otrzymujących: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=649), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę (n=145). U około 69% pacjentów nie była konieczna zmiana leczenia w celu osiągnięcia końcowego stabilnego leczenia. Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło >6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych oznaczeń, byli wyłączeni z badania.

Stężenia kwasu moczowego w surowicy utrzymywały się w czasie całego badania (tj. u 91% i 93% pacjentów leczonych początkowo febuksostatem – odpowiednio - w dawce 80 mg i 120 mg, stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl w 36. miesiącu).

Dane pochodzące z trzyletniego okresu leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej, przy czym mniej niż 4% pacjentów wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i w miesiącach 30-36.

U 46% i 38% pacjentów, u których wprowadzono końcowe stabilne leczenie febuksostatem, odpowiednio, w dawce 80 mg lub 120 mg raz na dobę, podczas wizyty końcowej stwierdzono całkowity zanik wyczuwalnych guzków dnaowych, zaobserwowanych wyjściowo.

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym II fazy, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzonym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepiiony sposób w badaniu TMX-00-004.

116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawki w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl, a 38% wymagało dostosowania dawki w celu osiągnięcia końcowej stabilnej dawki.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

Podczas badań klinicznych III fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopurynolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Zwiększone wartości TSH (>5,5 μ IU/ml) obserwowano u pacjentów leczonych długotrwale febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu zwiększały się proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych w zakresie od 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek od 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalnie zależne od dawki, zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek w zakresie od 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febuksostatu stwierdzono średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszący około 5 do 8 godzin.

Przeprowadzono analizy populacyjne farmakokinetyki/farmakodynamiki wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych febuksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febuksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne

z parametrami uzyskanymi u zdrowych ochotników, co wskazuje, że zdrowi ochotnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczaniową.

Wchłanianie

Febuksostat jest szybko (t_{\max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (w co najmniej 84%). Po jedнокrotnym lub wielokrotnym doustnym podaniu dawek 80 mg lub 120 mg raz na dobę, stężenie C_{\max} wynosiło odpowiednio 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ i 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Bezwzględna dostępność biologiczna febeksostatu w postaci tabletek nie była badana.

Po doustnym wielokrotnym podaniu dawki 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, nastąpiło zmniejszenie wartości C_{\max} odpowiednio o 49% i 38% oraz zmniejszenie wartości AUC odpowiednio o 18% i 16%. Nie zaobserwowano natomiast w testach żadnej klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy (dawka wielokrotna 80 mg). Z tego względu febeksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji febeksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po doustnym podaniu dawki 10-300 mg. Febeksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiągniętych przy stosowaniu dawek 80 mg i 120 mg. Czynne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

Biotransformacja

Febeksostat w znacznym stopniu jest metabolizowany poprzez sprzężenie przy udziale układu enzymów UDP-glukuronozylotransferazy (UDPGT) oraz oksydację przy udziale układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowe, z których trzy występują w osoczu krwi ludzkiej. Badania *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątroby wykazały, że te metabolity utleniające są tworzone głównie przy udziale CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a glukuronid febeksostatu jest tworzony głównie przy udziale UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacja

Febeksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febeksostatu znakowanego radioizotopem ^{14}C około 49% dawki stwierdzano w moczu w postaci niezmięnionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem z moczem, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmięnionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość C_{\max} febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu zwiększała się około 1,8 razy z wartości 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ w grupie z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{\max} i AUC czynnych metabolitów zwiększały się odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febuksostatu u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością wątroby, wartości C_{max} i AUC febuksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

Nie zaobserwowano znaczących zmian wartości AUC dla febuksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostatu osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami.

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostatu stwierdzono zwiększenie wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{max} i AUC skorygowane względem masy ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zwykle w badaniach nieklinicznych obserwowano skutki przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak komórek nabłonka przejściowego) jedynie z towarzyszącymi złoгами ksantyny w grupie otrzymującej duże dawki, odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości występowania żadnych innych typów nowotworów u samców albo u samic myszy lub szczurów. Uważa się, że obserwacje te są efektem metabolizmu puryny i składu moczu specyficznego dla gatunku i nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febuksostatu.

Stwierdzono, że febuksostat w dawkach doustnych do 48 mg/kg m.c./dobę nie wpływa na płodność i zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów.

Nie było dowodów wskazujących na zaburzenia płodności, działania teratogenne ani inne szkodliwe działania na płód w wyniku stosowania febuksostatu. Stwierdzono toksyczne oddziaływanie na matkę dużych dawek z towarzyszącym zmniejszeniem wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi i ograniczeniem rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i na ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie wykazały działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Sodu kroskarmeloza
Krzemionka koloidalna uwodniona
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Talk

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Etyloceluloza
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Triacetyna
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 180 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonane z (PVC/oPA/Aluminium)/Aluminium (z wtopionym środkiem pochłaniającym wilgoć) blistry zawierające 14, 28 lub 84 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 lub 84 tabletki oraz blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletki.

Wykonane z (PVC/oPA/Aluminium)/Aluminium blistry zawierające 14, 28 lub 42 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 tabletek, blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletki oraz opakowania zbiorcze zawierające 84 (2 opakowania po 42) tabletki.

Butelka z HDPE z polipropylenową (PP) nakrętką i środkiem pochłaniającym wilgoć zawierająca 28 lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 120 mg febuxostat.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 354,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Żółta tabletkę w kształcie kapsułki obustronnie wypukła, o wymiarach około 18 x 8 mm z wytłoczonym symbolem „M” po jednej stronie tabletkę i symbolem „FX4” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Febuxostat Mylan jest wskazany w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w stanach kiedy wystąpiło już odkładanie złożeń moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

Febuxostat Mylan jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS).

Febuxostat Mylan jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dna moczanowa

Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Mylan to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wynosi >6 mg/dl (357 μmol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Febuxostat Mylan w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu leczniczego Febuxostat Mylan jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μmol/l).

Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Zespół rozpadu guza

Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Mylan to 120 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku.

Przyjmowanie produktu Febuxostat Mylan należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuować przez przynajmniej 7 dni; jednakże leczenie można przedłużyć do 9 dni, zależnie od czasu trwania chemioterapii i oceny klinicznej.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 5.2).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuxostatenu nie były badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Dna moczanowa: Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zespół rozpadu guza (TLS): w głównym badaniu III fazy (FLORENCE) tylko osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby były wyłączone z udziału w badaniu. U pacjentów włączonych do badania nie było konieczności dostosowania dawki na podstawie czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności febuxostatenu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Febuxostat Mylan należy przyjmować doustnie i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz również punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

Nie zaleca się leczenia febuxostatem pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia. Liczbowo większą częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia serca nie prowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuxostatem w porównaniu z grupą leczoną allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu z 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS (patrz punkt 5.1

gdzie podano szczegółową charakterystykę tych badań). Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach III fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długoterminowych rozszerzonych badaniach częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie febeksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie allopurynolu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febeksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

Zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)

Pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, leczonych febeksostatem należy monitorować w zakresie czynności serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Alergia / nadwrażliwość na produkt leczniczy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano rzadko występujące przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały w pierwszym miesiącu leczenia febeksostatem. U niektórych pacjentów, ale nie u wszystkich występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) wcześniej nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) w niektórych przypadkach związane były z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febeksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona ponieważ wczesne odstawienie produktu daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, nie wolno kiedykolwiek ponownie leczyć tego pacjenta febeksostatem.

Ostre napady dny (zaostrenia dny moczanowej)

Leczenia febeksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanowej. Zaostrenie dny moczanowej może wystąpić w momencie rozpoczęcia leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkty 4.8 i 5.1). Na początku leczenia febeksostatem zaleca się profilaktykę przeciw zaostreniom dny moczanowej lekiem z grupy NLPZ lub kolchicyną przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

W razie wystąpienia zaostrenia dny moczanowej w trakcie leczenia febeksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrenie dny moczanowej należy leczyć równocześnie w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Nieprzerwane leczenie febeksostatem zmniejsza częstość występowania i nasilenie zaostreń dny moczanowej.

Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może rzadko wzrosnąć do stężenia, które spowoduje odkładanie się jej złogów w drogach moczowych.

Zjawiska tego nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym z febuksostatem stosowanym w zespole rozpadu guza. Ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lescha-Nyhana.

Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równocześnie merkaptopuryną/azatiopryną ze względu na powodowane przez febuksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji u ludzi.

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny. W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny/azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, nie zaleca się stosowania febuksostatu u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Teofilina

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny wykazało brak interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febuksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równocześnie teofiliną bez ryzyka podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu.

Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych III fazy zaobserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynności wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia tarczycy

W długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenia TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznie występującymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

Ze względu na mechanizm działania hamującego oksydazę ksantynową (XO) przez febuksostat, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie XO przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji leków (poza teofiliną) metabolizowanych przez oksydazę ksantynową (XO) i febuksostatu u ludzi.

W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi lekami cytotoksycznymi stosowanymi w chemioterapii.

W badaniu głównym w zespole rozpadu guza podawano febuksostat w dawce 120 mg na dobę pacjentom poddawanym różnym rodzajom chemioterapii, w tym terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Jednakże, w badaniu tym nie badano interakcji typu lek-lek ani lek-choroba. Dlatego nie można wykluczyć wystąpienia możliwych interakcji podczas jednoczesnego podawania leku cytotoksycznego.

Rozyglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 w warunkach *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu raz na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rozyglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rozyglitazonu i jego metabolitu N-desmetylo-rozyglitazonu, co wskazuje, że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 w warunkach *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febuksostatu i rozyglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji dla febuksostatu u zdrowych ochotników, aby ocenić czy hamowanie XO może prowadzić do wzrostu stężenia teofiliny w osoczu, tak jak zgłaszano dla innych inhibitorów XO. Wyniki badania wykazały, iż jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febuksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febuksostatu zależy od enzymów UGT (urydino-glukuronylotransferaza). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych ochotników równoczesne stosowanie febuksostatu i naproksenu w dawce 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febuksostat (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Febuksostat może być podawany jednocześnie z naproksenem bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub naproksenu.

Leki indukujące glukuronidację

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i zmniejszenia skuteczności febuksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do zwiększonych stężeń febuksostatu w osoczu.

Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febuksostat może być podawany jednocześnie z kolchicyną lub indometacyną bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub drugiej równocześnie stosowanej substancji czynnej.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febuksostatu w przypadku jednoczesnego podawania z hydrochlorotiazylem.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny w przypadku jednoczesnego podawania z febuksostatem. Podawanie febuksostatu (80 mg lub 120 mg raz na dobę) jednocześnie z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę warfaryny u zdrowych ochotników. Wskaźnik INR i aktywność czynnika krzepnięcia VII również nie uległy zmianie po jednoczesnym podawaniu febuksostatu.

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 w warunkach *in vitro*. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę powodował średni wzrost o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febuksostatu na enzym CYP2D6 w warunkach *in vivo*. Z tego względu nie oczekuje się, aby jednoczesne podawanie febuksostatu z innymi substratami CYP2D6 wymagało modyfikacji dawki tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zobojętniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febuksostatu (o około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia C_{max} , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febuksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/novorodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuksostat przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do mleka i zaburzenie rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego mlekiem matek stosujących febuksostat. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu produktu leczniczego w dawce do 48 mg/kg/dobę na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ febuksostatu na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febuksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu, obsługiwaniu maszyn lub wykonywaniu niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że febuksostat nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane u pacjentów z dną moczanową reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych dawką febuksostatu co najmniej od 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to: zaostrzenia dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat; niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymienione są reakcje niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem z częstością: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Częstości występowania zostały podane dla pacjentów z dną moczanową w oparciu o badania kliniczne i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Reakcje niepożądane u pacjentów z dną moczanową związane z leczeniem w badaniach klinicznych III fazy, długoterminowych rozszerzonych badaniach oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> zwiększone stężenie TSH we krwi
Zaburzenia oka	<u>Rzadko</u> niewyraźne widzenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> zmniejszone libido, bezsenność

	<u>Rzadko</u> nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> ból głowy <u>Niezbyt często</u> zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczny, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Rzadko</u> szumy uszne
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”)
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> nadciśnienie tętnicze, zacierwienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> duszność, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> biegunka**, nudności <u>Niezbyt często</u> ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnienia, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy <u>Rzadko</u> zapalenie trzustki, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> kamica żółciowa <u>Rzadko</u> zapalenie wątroby*, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej) <u>Niezbyt często</u> zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, przebarwienia skóry, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa <u>Rzadko</u> toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Niezbyt często</u> ból stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-kostne, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki <u>Rzadko</u> rabdmioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz

	<u>Rzadko</u> cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, parcie na mocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często</u> zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Często</u> Obrzęk <u>Niezbyt często</u> zmęczenie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej <u>Rzadko</u> pragnienie
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi <u>Rzadko</u> zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** Pojawiająca się w trakcie leczenia biegunka o podłożu niezakaźnym i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach III fazy są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną.

*** Patrz punkt 5.1, w którym przedstawiono częstości przypadków zaostrzeń dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i reakcji anafilaktycznej/wstrząsu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórą z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu. Reakcji nadwrażliwości na febuksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszcających wysypek, a także uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub zmiany wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej malała z upływem czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw zaostrzeniom dny moczanowej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, o nazwie FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i allopurynol (346 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), tylko u 22 (6,4%) pacjentów wystąpiły

działania niepożądane, to jest u 11 (6,4%) pacjentów w każdej leczonej grupie. Większość działań niepożądanych miała łagodne albo umiarkowane nasilenie. Ogólnie, badanie FLORENCE nie wykazało żadnych szczególnych zagadnień bezpieczeństwa oprócz tych, które uzyskano uprzednio podczas doświadczeń z febuksostatem w leczeniu dna moczanowej, z wyjątkiem trzech poniższych działań niepożądanych (wymienionych powyżej w tabeli 1).

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: krwawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).*

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować u pacjentów leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA03

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy, selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i w warunkach *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane formy XO. Febuksostat w stężeniach terapeutycznych nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyliny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febuksostatu wykazano w trzech głównych badaniach klinicznych III fazy (dwa główne badania APEX i FACT oraz badanie dodatkowe CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym głównym badaniu klinicznym III fazy febuksostat wykazywał większą zdolność zmniejszania i utrzymywania prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których wyniki ostatnich 3 comiesięcznych oznaczeń stężenia kwasu moczowego

w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 µmol/l). W dodatkowym badaniu III fazy CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febeksostatu, pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy było mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepieniu narządu (patrz punkt 4.2).

Badanie APEX: APEX (ang. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat – kontrolowane placebo badanie skuteczności febeksostatu i allopurynolu) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wielośrodkiem badaniem klinicznym III fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów do grup otrzymujących: placebo (n=134), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=267), febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=269), febeksostat w dawce 240 mg raz na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg raz na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy ≤1,5 mg/dl lub 100 mg raz na dobę [n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl i ≤2,0 mg/dl). Jako dawkę do oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febeksostatu (2-krotność zalecanej dawki maksymalnej).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną przewagę febeksostatu zarówno w dawce 80 mg raz na dobę, jak i w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe dawki allopurynolu 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Badanie FACT: FACT (ang. Febuxostat Allopurinol Controlled Trial – badanie kontrolowane febeksostatu i allopurynolu) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wielośrodkiem badaniem klinicznym III fazy. Dokonano randomizacji siedemuset sześćdziesięciu (760) pacjentów o grup otrzymujących: febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=256), febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=251) lub allopurynol w dawce 300 mg raz na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną przewagę febeksostatu zarówno w dawce 80 mg raz na dobę, jak i w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą standardową dawkę allopurynolu 300 mg w zakresie zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego:

Tabela 2

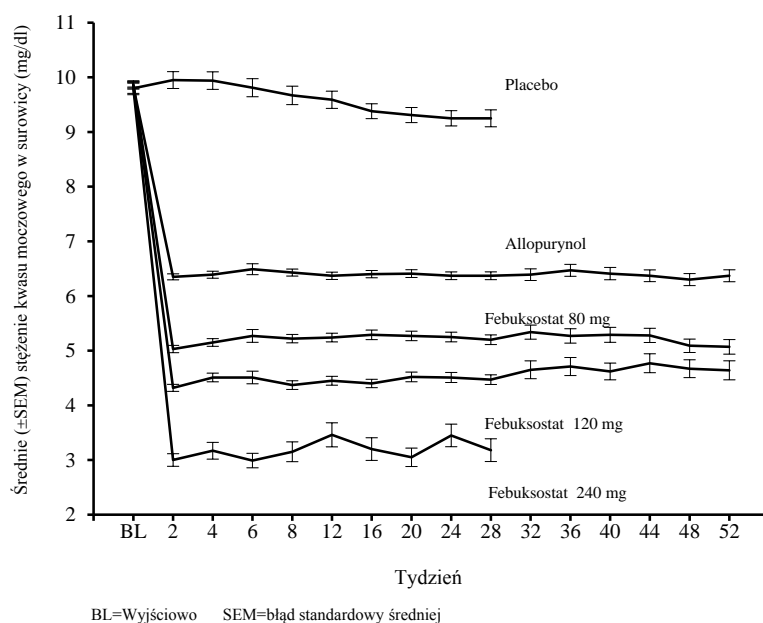
Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 µmol/l) podczas ostatnich trzech comiesięcznych wizyt

Badanie	Febeksostat 80 mg raz na dobę	Febeksostat 120 mg raz na dobę	Allopurynol 300 mg lub 100 mg raz na dobę ¹
APEX (28 tygodni)	48% * (n=262)	65% *,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51% * (n=517)	63% *,# (n=519)	22% (n=519)
¹ wyniki dotyczące pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg raz na dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg raz na dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz			
* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg			

Febeksostat zmniejszał stężenie kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 µmol/l) stwierdzano do wizyty w 2. tygodniu, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu

moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch głównych badaniach klinicznych III fazy są przedstawione na Wykresie 1.

Wykres 1. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi – połączone wyniki z głównych badań III fazy



Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurinol w dawce 300 mg raz na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg raz na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).

Dawkę 240 mg febeksostatu zastosowano do oceny bezpieczeństwa febeksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej dawki maksymalnej.

Badanie CONFIRMS: badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania febeksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów do grup otrzymujących: febeksostat w dawce 40 mg raz na dobę ($n=757$), febeksostat w dawce 80 mg, raz na dobę ($n=756$) lub allopurinol w dawce 300 mg/200 mg raz na dobę ($n=756$). U przynajmniej 65% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniom dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) podczas wizyty końcowej wynosił, odpowiednio, 45% w grupie pacjentów leczonych febeksostatem w dawce 40 mg, 67% w grupie otrzymującej febeksostat w dawce 80 mg i 42% w grupie pacjentów leczonych allopurynolem w dawce 300 mg/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (tzn. z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej allopurinol, dawkę ograniczono do 100 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności osiągnięto w grupie otrzymującej febeksostat u 44% (80 mg raz na dobę, 45% (120 mg raz na dobę) i 60% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurinol w dawce 100 mg raz na dobę lub placebo.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u zdrowych ochotników, bez względu na ich czynność nerek (58% w grupie z prawidłową czynnością nerek i 55% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febeksostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia <6,0 mg/dl w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczanową i łagodnymi do umiarkowanego zaburzeniami czynności nerek (65% badanych pacjentów).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) wyjściowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto u 41% pacjentów otrzymujących febeksostat 80 mg raz na dobę, u 48% - febeksostat 120 mg raz na dobę i u 66% - febeksostat 240 mg raz na dobę w porównaniu z 9% pacjentów w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej), wynosił odpowiednio 27% (66/249) w grupie febeksostatu w dawce 40 mg raz na dobę, 49% (125/254) w grupie febeksostatu w dawce 80 mg raz na dobę i 31% (72/230) w grupie allopuryrolu w dawce 300 mg/200 mg raz na dobę.

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej
Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febeksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z grupą otrzymującą febeksostat w dawce 80 mg (28%), allopuryrol w dawce 300 mg (23%) i placebo (20%). Odsetek przypadków zaostrzeń zwiększał się po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i zmniejszał się stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczanowej od 8. tygodnia do 28. tygodnia. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 24-28) zaobserwowano u 15% (febeksostat w dawce 80 mg lub 120 mg), 14% (allopuryrol w dawce 300 mg) i 20% (placebo) uczestników badania.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febeksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z obydwoiema grupami leczonymi: febeksostatem w dawce 80 mg (22%) i allopurynolem w dawce 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego częstość występowania zaostrzeń wzrastała, a następnie zmniejszała się stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczanowej od 8. tygodnia do 52. tygodnia). Zaostrzenia dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 49-52) zaobserwowano u 6-8% (febeksostat w dawce 80 mg lub 120 mg) i 11% (allopuryrol w dawce 300 mg) uczestników badania.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (badania APEX i FACT) był liczebnie mniejszy w grupach pacjentów, u których średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wyniosło po rozpoczęciu badania <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl lub <4,0 mg/dl w porównaniu z grupą pacjentów, u których średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wyniosło po rozpoczęciu badania $\geq 6,0$ mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępy czasowe od tygodnia 20-24 do tygodnia 49-52).

Podczas badania CONFIRMS odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej (od 1. dnia do 6. miesiąca) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febeksostat w dawce 80 mg i allopuryrol. Nie zaobserwowano różnic w zakresie odsetka pacjentów

wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej pomiędzy grupami, w których podawano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzone

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym III fazy, otwartym, wieloośrodkowym, z randomizacją, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzonym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli główne badanie III fazy (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów otrzymujących: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=649), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę (n=145). U około 69% pacjentów nie była konieczna zmiana leczenia w celu osiągnięcia końcowego stabilnego leczenia. Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło >6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych oznaczeń, byli wyłączeni z badania.

Stężenia kwasu moczowego w surowicy utrzymywały się w czasie całego badania (tj. u 91% i 93% pacjentów leczonych początkowo febuksostatem - odpowiednio - w dawce 80 mg i 120 mg, stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl w 36. miesiącu).

Dane pochodzące z trzyletniego okresu leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej, przy czym mniej niż 4% pacjentów wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i w miesiącach 30-36.

U 46% i 38% pacjentów, u których wprowadzono końcowe stabilne leczenie febuksostatem, odpowiednio, w dawce 80 mg lub 120 mg raz na dobę, podczas wizyty końcowej stwierdzono całkowity zanik wyczuwalnych guzków dnaowych, zaobserwowanych wyjściowo.

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym II fazy, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzonym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposób w badaniu TMX-00-004. 116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawki w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl, a 38% wymagało dostosowania dawki w celu osiągnięcia końcowej stabilnej dawki.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μmol/l) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

Podczas badań klinicznych III fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopurynolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Zwiększone wartości TSH (>5,5 μIU/ml) obserwowano u pacjentów długotrwałe leczonych febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Zespół rozpadu guza

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza oceniano w badaniu FLORENCE (FLO-01). Wykazano, że febuksostat skuteczniej i szybciej zmniejsza aktywność kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem.

Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem III fazy, z podwójnie ślepą próbą, głównym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania febuksostatu w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce od 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynolu [± standardowe odchylenie]: 349,7 ± 112,90 mg). Pacjenci kwalifikujący się do badania musieli spełniać kryteria leczenia allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasburykazy. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego

w surowicy (AUC sUA₁₋₈) i zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (sC), w obu przypadkach od wartości wyjściowych do wartości w dniu 8.

Ogólnie do badania włączono 346 pacjentów z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość AUC sUA sUA₁₋₈ (mgxh/dl) była statystycznie niższa w grupie febeksostatu ($514,0 \pm 225,71$ w porównaniu z $708,0 \pm 234,42$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $-196,794$ [95% przedział ufności: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy było znacząco mniejsze w grupie febeksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym punkcie czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy w zakresie średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febeksostatem i allopurynolem (odpowiednio: $-0,83 \pm 26,98$ w porównaniu z $-4,92 \pm 16,70$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $4,0970$ [95% przedział ufności: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Pod względem drugorzędowych punktów końcowych, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego laboratoryjnie (8,1% i 9,2% - odpowiednio - w grupie leczonej febeksostatem i allopurynolem; ryzyko względne: $0,875$ [95% przedział ufności: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) ani zespołu rozpadu guza potwierdzonego klinicznie (1,7% i 1,2% - odpowiednio - w grupie leczonej febeksostatem i allopurynolem, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowania wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz działań niepożądanych wynosiła 67,6% w porównaniu z 64,7% oraz 6,4% w porównaniu z 6,4% - odpowiednio - dla grup febeksostatu i allopurynolem. W badaniu FLORENCE wykazano, że febeksostat zapewniał skuteczniejszą kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów w porównaniu z allopurynolem. Obecnie brak jest danych porównujących febeksostat i rasburykazę. Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania febeksostatu u pacjentów z ostrą, ciężką postacią zespołu rozpadu guza, np. u pacjentów, u których inne leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi okazało się nieskuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febeksostatu zwiększały się proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych w zakresie od 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek od 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalnie zależne od dawki, zwiększenie wartości AUC dla febeksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek w zakresie od 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febeksostatu stwierdzono średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszący około 5 do 8 godzin.

Przeprowadzono analizy populacyjnej farmakokinetyki/farmakodynamiki wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych febeksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febeksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych ochotników, co wskazuje, że zdrowi ochotnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febeksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (w co najmniej 84%). Po jednokrotnym lub wielokrotnym doustnym podaniu dawek 80 mg lub 120 mg raz na dobę, stężenie C_{max} wynosiło odpowiednio 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ i 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Bezwzględna dostępność biologiczna febeksostatu w postaci tabletek nie była badana.

Po doustnym wielokrotnym podaniu dawki 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu nastąpiło zmniejszenie C_{max} odpowiednio o 49% i 38% oraz zmniejszenie wartości AUC o 18% i 16%. Nie zaobserwowano natomiast w testach żadnej klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy (dawka wielokrotna 80 mg). Z tego względu febeksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji febeksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po doustnym podaniu dawki 10-300 mg. Febeksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych przy stosowaniu dawek 80 mg i 120 mg. Czynne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

Biotransformacja

Febeksostat w znacznym stopniu jest metabolizowany poprzez sprzężenie przy udziale układu enzymów UDP-glukuronozylotransferazy (UDPGT) oraz oksydację przy udziale układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowe, z których trzy występują w osoczu krwi ludzkiej. Badania *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątroby wykazały, że te metabolity utleniające są tworzone głównie przy udziale CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a glukuronid febeksostatu jest tworzony głównie przy udziale UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacja

Febeksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febeksostatu znakowanego radioizotopem ^{14}C około 49% dawki stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem z moczem, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość C_{max} febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu wzrastała około 1,8 razy z wartości 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{max} i AUC czynnych metabolitów zwiększały się odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością wątroby wartości C_{max} i AUC febeksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

Nie zaobserwowano znaczących zmian wartości AUC dla febeksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami.

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu stwierdzono zwiększenie wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{max} i AUC skorygowane względem masy ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zwykle w badaniach nieklinicznych obserwowano skutki przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku łącznego stosowania z febeksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak komórek nabłonka przejściowego) jedynie z towarzyszącymi złoгами ksantyny w grupie otrzymującej duże dawki odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości występowania żadnych innych typów nowotworów u samców albo u samic myszy lub szczurów. Uważa się, że obserwacje te są efektem metabolizmu puryny i składu moczu specyficznego dla gatunku i nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febeksostatu.

Stwierdzono, że febeksostat w dawkach doustnych do 48 mg/kg m.c./dobę nie wpływa na płodność i zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów.

Nie było dowodów wskazujących na zaburzenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego działania na płód w wyniku stosowania febeksostatu. Stwierdzono toksyczne oddziaływanie na matkę dużych dawek z towarzyszącym zmniejszeniem wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi i ograniczeniem rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i na ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie wykazały działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Sodu kroskarmeloza
Krzemionka koloidalna uwodniona
Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon
Talk

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Etyloceluloza
Żelaza tlenek żółty (E172)
Triacetyna
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 180 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonane z (PVC/oPA/Aluminium)/Aluminium (z wtopionym środkiem pochłaniającym wilgoć) blistry zawierające 14, 28 lub 84 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 lub 84 tabletki oraz blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletkę.

Wykonane z (PVC/oPA/Aluminium)/Aluminium blistry zawierające 14, 28 lub 42 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 tabletek, blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletkę oraz opakowania zbiorcze zawierające 84 (2 opakowania po 42) tabletki.

Butelka z HDPE z polipropylenową (PP) nakrętką i środkiem pochłaniającym wilgoć zawierająca 28 lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Węgry

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane
febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

[Blistry]

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
84 tabletki powlekane
28 x1 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych [blister kalendarzowy]
84 tabletki powlekane [blister kalendarzowy]

[Butelki]

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

[Butelki] Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 180 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

febuxostat mylan 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE - ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 84 (2 opakowania po 42) tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/022

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

febuxostat mylan 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE - WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletkę powlekane

Składniki opakowania zbiorczego, nieprzeznaczone do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/022

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

febuxostat mylan 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuxostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 180 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane
febuksostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan S.A.S.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

[Dotyczy tylko blisterów kalendarzowych]:

Pon.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane
febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

[Blistry]

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
84 tabletki powlekane
28 x1 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych [blistry kalendarzowe]
84 tabletki powlekane [blistry kalendarzowe]

[Butelki]

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

[Butelki] Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 180 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

febuxostat mylan 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE - ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 84 (2 opakowania po 42) tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/028

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

febuxostat mylan 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE - WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane

Składniki opakowania zbiorczego, nieprzeznaczone do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/028

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

febuxostat mylan 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 120 mg febuxostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 180 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan S.A.S.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

[Dotyczy tylko blisterów kalendarzowych]:

Pon.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Febuxostat Mylan 80 mg tabletki powlekane Febuxostat Mylan 120 mg tabletki powlekane febuksostat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Febuxostat Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Febuxostat Mylan
3. Jak stosować lek Febuxostat Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Febuxostat Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Febuxostat Mylan i w jakim celu się go stosuje

Tabletki Febuxostat Mylan zawierają substancję czynną febuksostat i są stosowane w leczeniu dny moczanowej, która wiąże się z występowaniem nadmiaru związku chemicznego o nazwie kwas moczowy (moczan) w organizmie. U niektórych osób ilość kwasu moczowego we krwi zwiększa się i może stać się za duża, aby związek ulegał w całości rozpuszczeniu. W takim przypadku mogą tworzyć się kryształy moczanu wewnątrz oraz wokół stawów i nerek. Powstające kryształy mogą wywoływać nagły, silny ból, zaczerwienienie, uczucie ciepła i obrzęk stawu (tzw. napad dny moczanowej). Jeśli choroba jest nieleczona, wewnątrz i wokół stawów mogą tworzyć się większe złogi tzw. guzki dnawe. Guzki dnawe mogą powodować uszkodzenia stawów i kości.

Febuxostat Mylan działa poprzez zmniejszenie stężenia kwasu moczowego. Utrzymywanie małego stężenia kwasu moczowego poprzez stosowanie leku Febuxostat Mylan raz na dobę zatrzymuje powstawanie kryształów i z czasem zmniejsza objawy. Utrzymanie dostatecznie małych stężeń kwasu moczowego przez odpowiednio długi okres może również prowadzić do zmniejszenia się guzków dnawych.

Tabletki Febuxostat Mylan 120 mg są stosowane również w leczeniu i zapobieganiu wysokim stężeniom kwasu moczowego we krwi, który może występować w momencie rozpoczęcia chemioterapii raka krwi.

Podczas stosowania chemioterapii komórki nowotworowe są niszczone, a stężenie kwasu moczowego we krwi zwiększa się odpowiednio, o ile nie zapobiegnie się powstawaniu kwasu moczowego.

Febuxostat Mylan jest przeznaczony dla dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Febuxostat Mylan

Kiedy nie stosować leku Febuxostat Mylan

- jeśli pacjent ma uczulenie na febuksostat lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Febuxostat Mylan należy omówić z lekarzem:

- jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca lub problemy z sercem
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub występowała choroba nerek i (lub) ciężka reakcja alergiczna na allopurynol (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej)
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowała choroba wątroby lub nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby
- jeśli pacjent jest leczony z powodu dużego stężenia kwasu moczowego w przebiegu zespołu Lescha-Nyhana (rzadka choroba dziedziczna, w której występuje zbyt duża ilość kwasu moczowego we krwi)
- jeśli pacjent ma problemy z tarczycą.

W razie wystąpienia reakcji alergicznej na Febuxostat Mylan, należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku (patrz też punkt 4). Możliwe objawy reakcji alergicznej to:

- wysypka, w tym ciężkie postaci wysypki (np. pęcherzyki, guzki, swędząca, złuszczejąca wysypka), świąd
 - obrzęk kończyn lub twarzy
 - trudności oddychania
 - gorączka i powiększenie węzłów chłonnych
 - ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne z zatrzymaniem akcji serca i krążenia.
- Lekarz może podjąć decyzję o trwałym zaprzestaniu leczenia lekiem Febuxostat Mylan.

Rzadko zgłaszano przypadki potencjalnie zagrażających życiu wysypek skórnych (zespół Stevensa-Johnsona) podczas stosowania leku Febuxostat Mylan, objawiające się występowaniem na tułowie początkowo czerwonych, koncentrycznych plam lub okrągłych plam często z pęcherzykami w środku. Objawy mogą też obejmować owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów i zapalenie spojówek (zaczerwienienie i obrzęk wokół oczu). Wysypka może rozszerzyć się i powodować złuszczenie i oddzielanie się naskórka.

W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona podczas leczenia febuksostatem, nie wolno wznowiać leczenia lekiem Febuxostat Mylan. W przypadku wystąpienia wysypki lub wymienionych objawów skórnych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i poinformować go o przyjmowaniu tego leku.

Jeśli u pacjenta występuje napad dny moczanowej (nagle pojawienie się silnego bólu, tkliwości, zaczerwienienia, uczucia ciepła i obrzęku stawu), należy odczekać do ustąpienia napadu dny przed rozpoczęciem leczenia lekiem Febuxostat Mylan.

U niektórych osób napady dny moczanowej mogą zaostrzać się w przypadku rozpoczęcia stosowania określonych leków kontrolujących stężenie kwasu moczowego. Zaostrzenia nie występują u każdego, ale zaostrzenie może wystąpić, nawet jeśli pacjent stosuje lek Febuxostat Mylan, a szczególnie w trakcie pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. Ważne jest kontynuowanie stosowania leku Febuxostat Mylan nawet, jeśli u pacjenta wystąpi zaostrzenie, ponieważ Febuxostat Mylan nadal zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Jeśli lek Febuxostat Mylan będzie stosowany codziennie, z upływem czasu napady dny moczanowej będą występować rzadziej i będą mniej bolesne.

Lekarz często przepisuje inne leki, jeśli są niezbędne, aby pomóc w zapobieganiu lub leczeniu objawów zaostrzenia (takich jak ból i obrzęk stawu).

U pacjentów, którzy mają bardzo wysokie stężenie kwasu moczowego (np. stosujących chemioterapię przeciwnowotworową), leczenie lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego może prowadzić do nagromadzenia ksantyny w drogach moczowych z możliwością powstania kamieni; jednak nie obserwowano tego zjawiska u pacjentów leczonych febuxostatem z powodu zespołu rozpadu guza.

Lekarz może zlecić wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia, czy czynność wątroby jest prawidłowa.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat ponieważ nie określono skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania.

Lek Febuxostat Mylan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Sz szczególnie istotne jest poinformowanie lekarza lub farmaceuty o stosowaniu leków zawierających którąkolwiek z niżej wymienionych substancji, ponieważ mogą one oddziaływać z lekiem Febuxostat Mylan; lekarz może wówczas rozważyć podjęcie niezbędnych środków:

- merkaptopuryna (stosowana w leczeniu raka)
- azatiopryna (stosowana w celu zmniejszenia odpowiedzi układu odpornościowego)
- teofilina (stosowana w leczeniu astmy).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuxostat może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Leku Febuxostat Mylan nie należy stosować w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy febuxostat przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować leku Febuxostat Mylan, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy być świadomym, że w trakcie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, senność, niewyraźne widzenie i drętwienie lub mrowienie. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Febuxostat Mylan zawiera laktozę

Tabletki Febuxostat Mylan zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję określonych cukrów, przed zastosowaniem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Febuxostat Mylan

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka leku to jedna tabletka na dobę. Blistry kalendarzowe z umieszczonymi na odwrocie oznakowaniami dni tygodnia, ułatwiają kontrolę codziennego przyjmowania leku.
- Tabletki należy przyjmować doustnie; lek można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dna moczanowa

Febuxostat Mylan jest dostępny w postaci tabletek 80 mg lub tabletek 120 mg. Lekarz przepisze najodpowiedniejszą dawkę leku dla pacjenta.

Lek Febuxostat Mylan należy stosować codziennie, nawet jeśli nie występuje zaostrzenie lub napad dny moczanowej.

Zapobieganie i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworu

Lek Febuxostat Mylan jest dostępny w postaci tabletek 120 mg.

Przyjmowanie leku Febuxostat Mylan należy rozpocząć dwa dni przed chemioterapią i kontynuować zgodnie z zaleceniem lekarza. Leczenie jest zwykle krótkoterminowe.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Febuxostat Mylan

W razie przypadkowego przedawkowania należy zapytać lekarza o sposób postępowania lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym.

Pominięcie zastosowania leku Febuxostat Mylan

W przypadku pominięcia dawki leku Febuxostat Mylan należy ją przyjąć, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni, chyba że zbliża się pora na przyjęcie kolejnej dawki, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Febuxostat Mylan

Nie należy przerywać stosowania leku Febuxostat Mylan bez zasięgnięcia porady lekarza, nawet w przypadku lepszego samopoczucia. Przerwanie stosowania leku Febuxostat Mylan może spowodować, że stężenie kwasu moczowego zacznie się zwiększać, a objawy mogą zaostrzyć się z powodu powstawania nowych kryształów moczanu wokół i wewnątrz stawów i nerek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego, jeśli pojawią się występujące rzadko (u 1 na 1000 pacjentów) następujące działania niepożądane, mogące zapowiadać wystąpienie ciężkiej reakcji alergicznej:

- reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość na lek (patrz też punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)
- potencjalnie zagrażające życiu wysypki skórne charakteryzujące się łuszczeniem się skóry oraz tworzeniem się pęcherzyków na skórze i wewnętrznej powierzchni jam ciała np. jamy ustnej i narządów płciowych, bolesne owrzodzenie jamy ustnej i (lub) okolic narządów płciowych ze współistniejącą gorączką, bólem gardła i zmęczeniem (zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) lub powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (rozwijającym się do niewydolności wątroby), z podwyższeniem liczby białych krwinek (polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi – ang. DRESS) (patrz punkt 2)
- uogólnione wysypki skórne.

Poniżej zamieszczono inne działania niepożądane niewymienione powyżej.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to:

- nieprawidłowe wyniki badań wątroby
- biegunka
- ból głowy
- wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, patrz poniżej punkty „niezbyt często” i „rzadko”)
- nudności
- zaostrzenie objawów dny moczanowej
- zlokalizowane obrzęki spowodowane gromadzeniem się płynu w tkankach (obrzęk).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów) to:

- zmniejszenie apetytu, zmiana stężenia cukru we krwi (cukrzyca), której objawem może być nadmierne pragnienie, zwiększone stężenie tłuszczów we krwi, przyrost masy ciała
- utrata popędu płciowego
- zaburzenia snu, senność
- zawroty głowy, uczucie drętwienia, mrowienia, osłabienie lub zmiana czucia (niedoczulica, niedowład lub parestezje), zaburzenia smaku, osłabienie odczuwania zapachów (osłabienie węchu)
- nieprawidłowości w zapisie EKG pracy serca, nieregularne albo szybkie bicie serca, świadomość bicia własnego serca (kołatanie)
- uderzenia gorąca lub zaczerwienienie (np. zaczerwienienie twarzy lub szyi), podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, krwawienie (krwotok, zaobserwowane tylko u pacjentów przyjmujących chemioterapię z powodu chorób krwi)
- kaszel, duszność, dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, zapalenie przewodów nosowych i (lub) gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie oskrzeli
- suchość w jamie ustnej, ból brzucha lub uczucie dyskomfortu w brzuchu, lub oddawanie gazów, zgaga lub niestrawność, zaparcie, częstsze oddawanie stolców, wymioty, uczucie dyskomfortu w żołądku
- świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, przebarwienie skóry, małe, czerwone lub fioletowe plamy na skórze, małe, płaskie czerwone plamy na skórze, płaskie, czerwone obszary na skórze pokryte niewielkimi zlewającymi się guzkami, wysypka, obszary zaczerwienienia i plam na skórze, inne rodzaje zaburzeń skórnych
- skurcz mięśni, osłabienie mięśni, ból lub pobolewanie mięśni lub stawów, zapalenie kaletki lub zapalenie stawów (zapaleniu stawów zwykle towarzyszy ból, obrzęk i (lub) sztywność), ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni
- krew w moczu, nieprawidłowe częste oddawanie moczu, nieprawidłowe wyniki analiz moczu (zwiększone stężenie białka w moczu), zmniejszenie zdolności nerek do prawidłowego funkcjonowania
- uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- kamienie w pęcherzyku żółciowym lub drogach żółciowych (kamica żółciowa)
- wzrost stężenia hormonu pobudzającego tarczycę (TSH)
- zmiany składu chemicznego krwi lub liczby krwinek lub płytek krwi (nieprawidłowe wyniki badań krwi)
- kamienie nerkowe
- zaburzenia erekcji.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów) to:

- uszkodzenie mięśni, stan, który w odosobnionych przypadkach może być ciężki. Mogą wystąpić zaburzenia mięśni, które w przypadku jednoczesnego występowania złego samopoczucia lub wysokiej gorączki mogą być spowodowane nieprawidłowym rozpadem tkanki mięśniowej. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni
- ciężki obrzęk głębokich warstw skóry, szczególnie w obrębie warg, oczu, narządów płciowych, dłoni, stóp lub języka z możliwym nagłym wystąpieniem trudności oddychania
- wysoka gorączka z wysypką odropodobną, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (postępującym do niewydolności wątroby), podwyższeniem liczby białych krwinek (leukocytoza z lub bez eozynofilii)
- zaczerwienienie skóry (rumień), wysypki różnego rodzaju (np. swędząca, z białymi plamami, z pęcherzami, z ropnymi pęcherzami, z łuszczeniem się skóry, wysypka odropodobna), rozlany rumień, martwica, pęcherze na skórze i błonach śluzowych powodujące rozwarstwianie się i możliwość wystąpienia posocznicy (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- nerwowość
- odczuwanie pragnienia

- dzwonienie w uszach
- niewyraźne widzenie, zmiana widzenia
- wypadanie włosów
- owrzodzenie jamy ustnej
- zapalenie trzustki: częste objawy to ból brzucha, nudności i wymioty
- nadmierne pocenie się
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie apetytu, niekontrolowana utrata apetytu (jadłowstręt)
- sztywność mięśni i (lub) stawów
- nieprawidłowa, mała liczba krwinek (białych lub czerwonych krwinek lub płytek krwi)
- nagłe parcie na mocz
- zmiany lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu związane z zapaleniem nerek (cewkowo-śródmięzszowe zapalenie nerek)
- zapalenie wątroby
- zażółcenie skóry (żółtaczk)
- uszkodzenie wątroby
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (wskaźnik uszkodzenia mięśni).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Febuxostat Mylan

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek dostępny w butelkach należy zużyć w ciągu 180 dni po pierwszym otwarciu.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Febuxostat Mylan

Substancją czynną leku jest febuxostat. Każda tabletki zawiera 80 mg lub 120 mg febuxostatu.

Pozostałe substancje pomocnicze to:

Rdzeń tabletki: laktoza (patrz punkt 2 „Lek Febuxostat Mylan zawiera laktozę”), celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, hydroksypropyloceluloza, sodu kroskarmeloza, krzemionka koloidalna uwodniona, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon i talk.

Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), etyloceluloza, żelaza tlenek żółty (E 172), triacetyna i żelaza tlenek czarny (E 172).

Jak wygląda lek Febuxostat Mylan i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Febuxostat Mylan to żółte, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki.

Tabletki 80 mg są oznaczone symbolem „M” po jednej stronie i symbolem „FX3” po drugiej stronie.

Tabletki 120 mg są oznaczone symbolem „M” po jednej stronie i symbolem „FX4” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Febuxostat Mylan 80 mg i 120 mg dostępne są w blisterach zawierających 14, 28, 42 lub 84 tabletki, w blisterach kalendarzowych zawierających 28 lub 84 tabletki, perforowanych jednodawkowych blisterach zawierających 28 x 1 tabletka oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 84 tabletki powlekane, złożonych z 2 opakowań po 42 tabletki powlekane.

Tabletki powlekane Febuxostat Mylan 80 mg i 120 mg dostępne są w plastikowych butelkach zawierających 28 lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Węgry

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.