

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține febuxostat 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 236,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de aproximativ 16 x 7 mm, de culoare galbenă, în formă de capsulă, biconvexe, marcate cu „M” pe o față a comprimatului și cu FX3 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hiperuricemiei cronice în bolile în care depunerea de urați a avut deja loc (inclusiv tofi gutoși și/sau artrită gutoasă în antecedente sau în prezent). Febuxostat Mylan este indicat pentru adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza orală recomandată de Febuxostat Mylan este 80 mg o dată pe zi, fără legătură cu orarul meselor. Dacă concentrația serică de acid uric este > 6 mg/dL (357 μmol/L) după 2-4 săptămâni, poate fi luată în considerare administrarea de Febuxostat Mylan 120 mg o dată pe zi.

Febuxostat Mylan acționează suficient de rapid, astfel încât să permită retestarea concentrației serice de acid uric după 2 săptămâni. Scopul terapeutic îl reprezintă reducerea și menținerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dl (357 μmol/l).

Se recomandă o profilaxie a episoadelor acute de gută timp de cel puțin 6 luni (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate complet la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 mL/minut, vezi pct. 5.2).

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Eficacitatea și siguranța febuxostat nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh clasa C).

Doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară este 80 mg. Sunt disponibile doar informații limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Febuxostat Mylan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Febuxostat Mylan se administrează pe cale orală și poate fi utilizat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi de asemenea pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cardiovasculare

Tratamentul cu febuxostat la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu insuficiență cardiacă congestivă nu este recomandat.

O incidență mai mare din punct de vedere numeric a evenimentelor APTC cardiovasculare raportate de investigator (criteriile de evaluare stabilite de APTC care includ decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non letal, accidentul vascular cerebral non-letal) a fost observată la întregul grup tratat cu febuxostat în comparație cu grupul tratat cu alopurinol în studiile APEX și FACT (1,3 față de 0,3 evenimente la 100 pacienți-ani (PA)), dar nu și în studiul CONFIRMS (vezi pct. 5.1 pentru caracteristici în detaliu ale acestui studiu). Incidența evenimentelor cardiovasculare APTC raportate de investigator în studii de fază 3 combinate (studiile APEX, FACT și CONFIRMS) a fost 0,7 față de 0,6 evenimente la 100 pacienți –ani. În studiile de extensie pe termen lung incidența evenimentelor APTC raportate de investigator a fost 1,2 și 0,6 evenimente la 100 pacienți-ani pentru pacienții tratați cu febuxostat și, respectiv alopurinol.

Nu au fost constatate diferențe semnificative din punct de vedere statistic și nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu febuxostat. Factorii de risc identificați în rândul acestor pacienți au fost boală aterosclerotică și/sau infarct miocardic sau insuficiență cardiacă congestivă în antecedente.

Alergie medicamentoasă / hipersensibilitate

Raportări rare de reacții alergice/de hipersensibilitate severe, inclusiv cele care pun viața în pericol, cum este sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și a reacțiilor anafilactice acute/șoc au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În cele mai multe cazuri aceste reacții au apărut în timpul primei luni de tratament cu febuxostat. O parte din acești pacienți au raportat insuficiență renală și/sau hipersensibilitate în antecedente, la alopurinol. Reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice au fost asociate cu febră, implicarea hematologică, renală sau hepatică, în unele cazuri.

Pacienții trebuie avertizați în legătură cu semnele și simptomele și monitorizați cu atenție pentru simptomele de reacții alergice/hipersensibilitate (vezi pct. 4.8) Tratamentul cu febuxostat trebuie întrerupt imediat dacă apar reacții alergice grave/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson deoarece întreruperea din timp este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă pacientul a prezentat reacții alergice/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și reacție acută anafilactică/șoc tratamentul cu febuxostat nu trebuie niciodată reînceput la acest pacient.

Crize gutoase acute (episoade acute de gută)

Tratamentul cu febuxostat nu trebuie inițiat până când criza gutoasă acută nu s-a remis complet. Pot apărea episoade acute de gută la începerea tratamentului, datorită modificării concentrațiilor serice de acid uric care determină mobilizarea uraților din depunerile tisulare (vezi pct. 4.8 și 5.1). La începerea tratamentului cu febuxostat, se recomandă profilaxia episoadelor acute de gută timp de cel puțin 6 luni cu un medicament antiinflamator nesteroidian sau cu colchicină (vezi pct. 4.2).

Dacă în timpul tratamentului cu febuxostat apare un episod acut de gută, tratamentul nu trebuie întrerupt. În același timp, episodul acut de gută trebuie abordat terapeutic după cum este necesar pentru fiecare pacient în parte. Tratamentul continuu cu febuxostat reduce frecvența și intensitatea episoadelor acute de gută.

Depunerea de xantină

La pacienții la care viteza de formare a uraților este mult crescută (de exemplu patologie malignă și tratamentul acesteia, sindrom Lesch-Nyhan), concentrația absolută de xantină în urină poate crește, în cazuri rare, suficient de mult astfel încât să permită depunerea la nivelul tractului urinar. Deoarece nu există experiență cu febuxostat, utilizarea la aceste grupuri de pacienți nu este recomandată.

Mercaptopurină/azatioprină

Utilizarea febuxostatului nu se recomandă la pacienții tratați concomitent cu mercaptopurină/azatioprină, deoarece inhibarea de către febuxostat a xantinoxidazei poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale mercaptopurinei/azatioprinei ce poate duce la toxicitate severă. Nu s-au efectuat studii de interacțiune la om.

În cazul în care asocierea nu poate fi evitată, este recomandată o scădere a dozei de mercaptopurină/azatioprină. Pe baza analizei de modelare și simulare a datelor dintr-un studiu preclinic efectuat la șobolan, când se administrează concomitent cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.5 și 5.3).

Pacienții trebuie să fie atent monitorizați și doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie ajustată ulterior pe baza evaluării răspunsului terapeutic și a apariției eventualelor efecte toxice.

Pacienți la care s-a efectuat un transplant de organ

Deoarece nu există experiență la pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ, utilizarea de febuxostat la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

Teofilină

Administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg și o doză unică de 400 mg de teofilină la indivizi sănătoși au arătat că nu există interacțiuni farmacocinetice (vezi pct. 4.5). Febuxostat 80 mg poate fi utilizat la pacienții tratați concomitent cu teofilină fără riscul de creștere a concentrației plasmaticice de teofilină. Nu există date pentru febuxostat 120 mg.

Tulburări hepatice

În cadrul studiilor clinice combinate de fază 3, s-au observat valori ușor anormale ale testului funcției hepatice la pacienții tratați cu febuxostat (5,0%). Se recomandă efectuarea testului funcției hepatice înainte de începerea tratamentului cu febuxostat și ulterior periodic, la recomandarea medicului (vezi pct. 5.1).

Tulburări ale glandei tiroide

S-au observat valori crescute ale TSH ($>5,5 \mu\text{UI/mL}$) la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu febuxostat (5,5%) în cadrul studiilor deschise extinse, efectuate pe termen lung. Este necesară prudență în cazul utilizării febuxostatului la pacienții cu modificări la nivelul funcției glandei tiroide (vezi pct. 5.1).

Lactoză

Comprimatele de febuxostat conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mercaptopurină/azatioprină

Pe baza mecanismului de acțiune al febuxostatului asupra inhibării XO, utilizarea concomitentă nu este recomandată.

Inhibarea XO de febuxostat poate provoca apariția de concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente care să conducă la toxicitate. Studiile de interacțiune ale febuxostatului cu medicamente (cu excepția teofilinei) care sunt metabolizate de către XO nu au fost efectuate la om.

Analiza de modelare și simulare a datelor dintr-un studiu preclinic efectuat la șobolan, indică faptul că, în cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Nu au fost efectuate studii de interacțiune ale febuxostatului cu altă chimioterapie citotoxică. Nu sunt disponibile date privind siguranța febuxostatului în timpul altei terapii citotoxice.

Rosiglitazone/substraturi CYP2C8

Febuxostat s-a dovedit a fi un inhibitor slab al CYP2C8 *in vitro*. Într-un studiu la indivizi sănătoși, administrarea concomitentă a 120 mg febuxostat QD cu o singură doză orală de 4 mg rosiglitazonă nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rosiglitazonei și metabolitului N-desmetilrosiglitazonă, indicând că febuxostat nu este un inhibitor al enzimei CYP2C8, *in vivo*. Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat cu rosiglitazonă sau alte substraturi CYP2C8 să necesite modificarea dozei acestor medicamente.

Teofilină

A fost efectuat un studiu de interacțiune la indivizi sănătoși cu febuxostat pentru a evalua dacă inhibarea XO poate determina o creștere a concentrației circulante de teofilină raportată la alți inhibitori ai XO. Rezultatele studiului au arătat că administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg QD cu teofilină 400 mg doză unică nu are niciun efect asupra farmacocineticii sau siguranța teofilinei. De aceea, nu este necesară atenție deosebită dacă febuxostat 80 mg și teofilina se administrează concomitent. Nu există date disponibile pentru febuxostat 120 mg.

Naproxen și alți inhibitori ai glucuronoconjugării

Metabolizarea febuxostatului depinde de enzimele uridin glucuronosiltransferaze (UGT). Medicamentele care inhibă glucuronoconjugarea, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și probenecidul, pot teoretic să afecteze eliminarea febuxostatului. La subiecții sănătoși, utilizarea concomitentă de febuxostat și naproxen 250 mg de două ori pe zi a fost asociată cu o creștere a expunerii la febuxostat (C_{max} 28%, ASC 41% și $t_{1/2}$ 26%). În cadrul studiilor clinice, utilizarea de naproxen sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene/inhibitori Cox-2 nu a fost asociată cu o creștere semnificativă clinic a frecvenței evenimentelor adverse.

Febuxostat poate fi administrat în asociere cu naproxen, fără a fi necesară modificarea dozei de febuxostat sau de naproxen.

Inductori ai glucuronoconjugării

Inductorii puternici ai enzimelor UGT pot determina o metabolizare crescută și o eficacitate redusă a febuxostatului. De aceea, se recomandă monitorizarea concentrației serice de acid uric timp de 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului cu un inductor puternic al glucuronoconjugării. În mod similar, încetarea tratamentului cu un inductor poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de febuxostat.

Colchicină/indometacin/hidroclorotiazidă/warfarină

Febuxostat poate fi administrat în asociere cu colchicină sau indometacin, fără a fi necesară modificarea dozei de febuxostat sau de substanță activă administrată concomitent.

Nu este necesară modificarea dozei de febuxostat în cazul administrării în asociere cu hidroclorotiazidă.

Nu este necesară modificarea dozei de warfarină în cazul administrării în asociere cu febuxostat. La subiecții sănătoși administrarea de febuxostat (80 mg sau 120 mg pe zi) în asociere cu warfarina nu are efect asupra farmacocineticii warfarinei. Activitatea INR și a factorului VII nu au fost, de asemenea, influențate de administrarea concomitentă cu febuxostat.

Desipramină/substraturi CYP2D6

S-a demonstrat că febuxostat este un inhibitor slab al CYP2D6 *in vitro*. În cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși, 120 mg febuxostat zilnic a determinat o creștere medie de 22% a ASC a desipraminei, un substrat CYP2D6 indicând un posibil efect inhibitor slab al febuxostatului asupra enzimei CYP2D6 *in vivo*. Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat și alte substraturi CYP2D6 să necesite modificarea dozei acestor compuși.

Antiacide

S-a demonstrat că ingerarea concomitentă a unui antiacid care conține hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu întârzie absorbția febuxostatului (cu aproximativ 1 oră) și determină o scădere cu 32% a C_{max}, dar fără a se observa modificări semnificative ale ASC. De aceea, febuxostat poate fi administrat fără a se ține cont de utilizarea de antiacide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea febuxostatului în cursul unui număr foarte limitat de sarcini nu a indicat reacții adverse ale febuxostatului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale sau nașterii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Febuxostat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă febuxostatul este excretat în laptele matern. Studiile la animale au arătat excreția acestei substanțe active în laptele matern și afectarea dezvoltării puilor alăptați. Nu poate fi exclus riscul pentru sugăr. Febuxostat nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studii asupra funcției de reproducere la animale cu doze până la 48 mg/kg și zi nu au demonstrat reacții adverse dependente de doză asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Efectul febuxostatului asupra fertilității la om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Au fost raportate somnolență, amețeli, parestezie și vedere încețoșată la utilizarea febuxostat. Pacienții trebuie să fie prudenți înainte de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a participa la activități periculoase, până în momentul în care sunt absolut siguri că febuxostat nu le afectează negativ performanțele.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice (4072 de subiecți tratați cu cel puțin o doză de 10 mg până la 300 mg) și experiența de după punerea pe piață sunt crizele acute de gută, funcționarea anormală a ficatului, diaree, greață, cefalee, erupții cutanate tranzitorii și edeme. Aceste reacții adverse au fost în general ușoare sau moderate ca gravitate. Reacții rare de hipersensibilitate severă, la febuxostat, unele dintre ele asociate cu simptome sistemice, au fost raportate după punerea pe piață.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) care au apărut la pacienții tratați cu febuxostat sunt prezentate mai jos.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse legate de tratament în cadrul studiilor combinate de fază 3, extinse pe termen lung și experiența după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatic	<u>Rare</u> Pancitopenie, trombocitopenie, agranulocitoză*
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> Reacții anafilactice*, hipersensibilitate medicamentoasă*
Tulburări endocrine	<u>Mai puțin frecvente</u> Creșterea valorilor serice ale TSH
Tulburări oculare	<u>Rare</u> Vedere încețoșată
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Frecvente***</u> Atac acut de gută <u>Mai puțin frecvente</u> Diabet zaharat, hiperlipidemie, scăderea apetitului alimentar, creștere ponderală <u>Rare</u> Creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, anorexie
Tulburări psihice	<u>Mai puțin frecvente</u> Scăderea libidoului, insomnie <u>Rare</u> Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Cefalee <u>Mai puțin frecvente</u> Amețeală, parestezie, hemipareză, somnolență, modificări ale simțului gustativ, hipoestezie, hiposmie

Tulburări acustice și vestibulare	<u>Rare</u> Tinitus
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente</u> Fibrilație atrială, palpitații, modificări ale ECG
Tulburări vasculare	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipertensiune arterială, eritem facial, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Mai puțin frecvente</u> Dispnee, bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, tuse
Tulburări gastro-intestinale	<u>Frecvente</u> Diaree**, greață <u>Mai puțin frecvente:</u> Durere abdominală, distensie abdominală, boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, xerostomie, dispepsie, constipație, scaune frecvente, flatulență, disconfort gastro-intestinal <u>Rare</u> Pancreatită, ulcerare a mucoasei bucale
Tulburări hepatobiliare	<u>Frecvente</u> Tulburări ale funcției hepatice** <u>Mai puțin frecvente</u> Colelitiază <u>Rare</u> Hepatită, icter*, leziune hepatică*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Frecvente</u> Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv alte tipuri de erupții raportate cu frecvență mai scăzută, vezi mai jos) <u>Mai puțin frecvente</u> Dermatită, urticarie, prurit, decolorarea pielii, leziuni cutanate, peteșii, erupție maculară, erupție maculopapulară, erupție papulară <u>Rare</u> Necroliza epidermică toxică*, Sindrom Stevens-Johnson*, angioedem*, reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice*, erupție generalizată (severă)*, eritem, erupție exfoliativă, erupție foliculară, erupție veziculară, erupție pustulară, erupție pruritică*, erupție eritematoasă, erupție moniliformă, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Mai puțin frecvente</u> Artralgie, artrită, mialgie, dureri musculo-scheletice, slăbiciune musculară, spasme musculare, întindere musculară, bursită <u>Rare</u> Rabdomioliză*, rigiditate articulară, rigiditate musculo-scheletică
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență renală, litiază renală, hematurie, polakiurie, proteinurie <u>Rare</u> Nefrită tubulointerstițială*, micțiune de urgență
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Mai puțin frecvente</u> Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Frecvente</u> Edeme <u>Mai puțin frecvente</u> Fatigabilitate, durere toracică, disconfort toracic <u>Rare</u> Sete

Investigații diagnostice	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Creșterea amilazemiei, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de limfocite, creșterea creatinemiei, creșterea creatininemiei, scăderea valorii hemoglobinei, creșterea ureei sanguine, creșterea trigliceridelor sanguine, creșterea colesterolului seric, scăderea hematocritului, creșterea dehidrogenazei lactate sanguine, creșterea kaliemiei</p> <p><u>Rare</u> Creșterea glicemiei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat, scăderea numărului de hematii, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine*</p>
--------------------------	---

- * Reacții adverse raportate după punerea pe piață
- ** Diareea neinfecțioasă și modificările testelor funcției hepatice care au apărut în timpul tratamentului în studiile de fază 3 combinate sunt mai frecvente la pacienții tratați concomitent cu colchicină.
- *** Pentru incidența atacurilor acute de gută vezi pct. 5.1, în studiile individuale randomizate controlate de fază 3.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Rare reacții severe de hipersensibilitate la febuxostat care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție anafilactică/șoc au apărut după punerea pe piață. Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică sunt caracterizate prin erupție cutanată progresivă asociată cu pustule sau leziuni ale mucoasei și iritație oculară. Reacțiile de hipersensibilitate la febuxostat pot fi asociate cu următoarele simptome: reacții cutanate caracterizate prin erupție maculopapulară infiltrativă, erupție cutanată generalizată sau exfoliativă, dar și leziuni cutanate, edem facial, febră, anomalii hematologice cum este trombocitopenia și eozinofilia și afectarea unuia sau mai multor organe (ficat și rinichi inclusiv nefrita tubulointerstițială) (vezi pct. 4.4)

Crizele de gută au fost raportate frecvent la scurt timp după începerea tratamentului și în timpul primelor luni. Ulterior, frecvența episoadelor de gută scade în timp. Se recomandă profilaxia episoadelor de gută (vezi pct. 4.2 și 4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienții cu supradozaj trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antigutoase, preparate care inhibă producția de acid uric, codul ATC: M04AA03

Mecanism de acțiune

Acidul uric este produsul final al metabolismului purinei la om și este generat în cascada hipoxantină → xantină → acid uric. Ambele etape ale transformărilor de mai sus sunt catalizate prin xantinoxidază (XO). Febuxostatul este un derivat 2-ariltiazolic care își atinge efectul terapeutic de scădere a

concentrației serice de acid uric prin inhibarea selectivă a XO. Febuxostatul este un inhibitor puternic, selectiv, nepurinic al XO (NP-SIXO), cu o valoare *in vitro* a constantei inhibitorii K_i mai mică decât un nanomol. S-a demonstrat că febuxostatul inhibă puternic atât forma oxidată a XO, cât și pe cea redusă. La concentrații terapeutice, febuxostatul nu inhibă alte enzime implicate în metabolismul purinic sau pirimidinic, și anume guanindezaminaza, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza, orotat-fosforibozil-transferaza, orotidin-monofosfat-decarboxilaza sau purin-nucleozid-fosforilaza.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea febuxostatului a fost demonstrată în cadrul a trei studii pivot de fază 3 (cele două studii pivot, APEX și FACT și studiul adițional CONFIRMS, descrise mai jos), desfășurate la 4101 pacienți cu hiperuricemie și gută. În fiecare studiu pivot de fază 3, febuxostat a demonstrat o capacitate superioară de a reduce și menține concentrațiile serice de acid uric, comparativ cu alopurinolul. Criteriul final principal de eficacitate din studiile APEX și FACT l-a reprezentat proporția pacienților la care ultimele 3 concentrații lunare serice de acid uric au fost $<6,0$ mg/dL (357 μ mol/L). În studiul suplimentar de fază 3, CONFIRMS, pentru care rezultatele au devenit disponibile după ce a fost eliberată pentru prima dată autorizația de punere pe piață pentru febuxostat, criteriul de evaluare final principal privind eficacitatea a fost proporția de pacienți al căror nivel de urat seric a fost $<6,0$ mg/dL la ultima vizită. În aceste studii nu au fost incluși pacienți cu transplant de organe (vezi pct. 4.2).

Studiul APEX: Studiul de eficacitate cu febuxostat, controlat cu placebo și alopurinol (APEX), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu durata de 28 săptămâni. Au fost randomizați o mie șaptezeci și doi (1072) pacienți: placebo ($n=134$), febuxostat 80 mg zilnic ($n=267$), febuxostat 120 mg zilnic ($n=269$), febuxostat 240 mg zilnic ($n=134$) sau alopurinol (300 mg zilnic [$n=258$] pentru pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei $\leq 1,5$ mg/dL sau 100 mg zilnic [$n=10$] pentru pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei $> 1,5$ mg/dL și $\leq 2,0$ mg/dL). Ca doză de evaluare pentru siguranță s-au folosit două sute patruzeci mg febuxostat (de 2 ori mai mult decât cea mai mare doză recomandată).

Studiul APEX a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg zilnic, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu doze de alopurinol utilizate în mod obișnuit, 300 mg ($n=258$)/100 mg ($n=10$), în reducerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dL (357 μ mol/L) (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Studiul FACT: Studiul clinic cu febuxostat, controlat cu alopurinol (FACT), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu durata de 52 săptămâni. Au fost randomizați șapte sute șaptezeci (760) pacienți: febuxostat 80 mg zilnic ($n=256$), febuxostat 120 mg zilnic ($n=251$) sau alopurinol 300 mg zilnic ($n=253$).

Studiul FACT a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu doza de alopurinol utilizată în mod obișnuit, 300 mg, în reducerea și menținerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Tabelul 2 prezintă rezumatul rezultatelor criteriului de evaluare final principal de eficacitate:

Tabelul 2

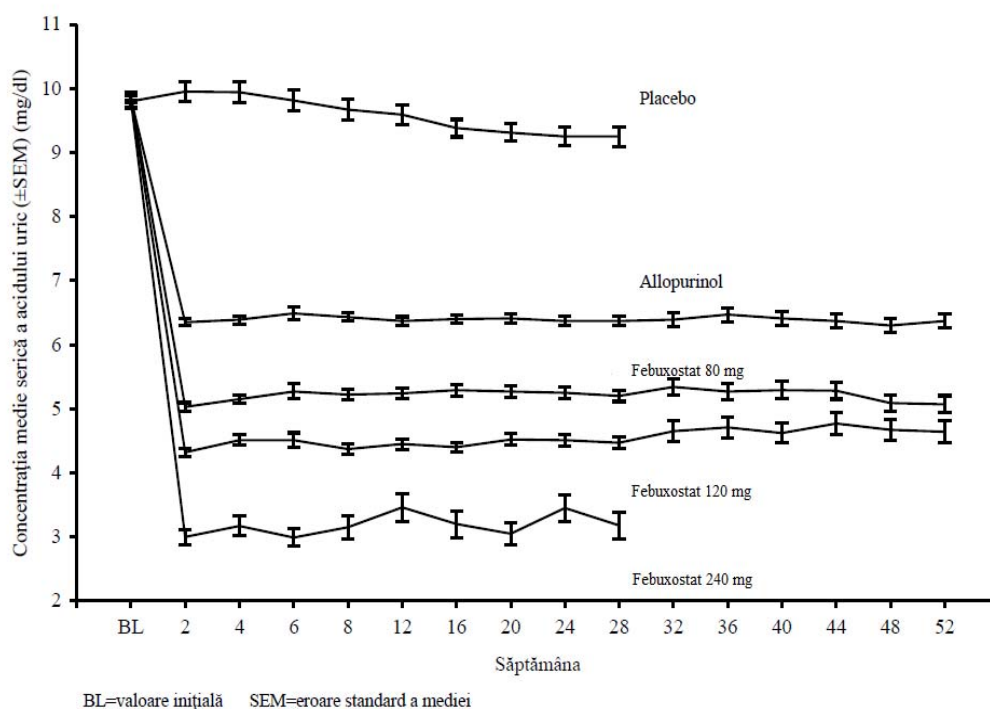
Proporția Pacienților cu Concentrații Serice ale Acidului Uric $<6,0$ mg/dL (357 μ mol/L) Ultimele Trei Vizite Lunare

Studiul	Febuxostat 80 mg zilnic	Febuxostat 120 mg zilnic	Alopurinol 300/ 100 mg zilnic ¹
APEX (28 săptămâni)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 săptămâni)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Rezultate combinat	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ rezultatele provenite de la subiecții cărora li s-au administrat fie 100 mg zilnic (n=10: pacienți cu valoarea creatininemiei > 1,5 și ≤2,0 mg/dL), fie 300 mg zilnic (n=509) au fost colectate pentru analiză.
* p <0,001 față de alopurinol, # p <0,001 față de 80 mg

Capacitatea febuxostatului de a reduce concentrațiile serice de acid uric a fost rapidă și persistentă. Reducerea concentrației serice de acid uric la < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) a fost observată la vizita din săptămâna 2 și s-a menținut pe toată durata tratamentului. Concentrațiile serice medii de acid uric de-a lungul timpului pentru fiecare grup de tratament din cadrul celor două studii pivot de fază 3 sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1 Concentrațiile Serice Medii ale Acidului Uric în Studiile Pivot Combinat de Fază 3



Notă: 509 pacienți au fost tratați cu alopurinol 300 mg zilnic; 10 pacienți cu creatininemia >1,5 și ≤2,0 mg/dL au fost tratați cu 100 mg zilnic. (10 pacienți din 268 din studiul APEX). S-au folosit 240 mg febuxostat pentru evaluarea siguranței febuxostatului la o doză de două ori mai mare decât cea mai mare doză recomandată.

Studiul CONFIRMS: Studiul CONFIRMS a fost un studiu de fază 3, randomizat, controlat, cu durata de 26 săptămâni pentru evaluarea siguranței și eficacității febuxostat 40 mg și 80 mg, în comparație cu alopurinol 300 mg sau 200 mg la pacienții cu gută și hiperuricemie. Au fost înrolați un număr total de

două mii două sute șaiszeci și nouă (2269) de pacienți: febuxostat 40 mg zilnic (n=757), febuxostat 80 mg zilnic, (n=756) sau alopurinol 300/200 zilnic (n=756). Cel puțin 65% dintre pacienți aveau insuficiență renală ușoară-moderată (cu un clearance al creatininei de 30-89 mL/minut). Profilaxia episoadelor acute de gută a fost obligatorie timp de 26 de săptămâni.

Proporția pacienților cu concentrația serică a acidului uric < 6,0 mg/dL (357 μmol/L) la vizita finală, a fost de 45% pentru 40 mg febuxostat, 67% pentru febuxostat 80 mg și, respectiv 42% pentru alopurinol 300/200 mg.

Criteriul de evaluare final principal în subgrupa de pacienți cu insuficiență renală

Studiul APEX a evaluat eficacitatea la 40 pacienți cu insuficiență renală (adică valoarea inițială a creatininemiei >1,5 mg/dL și ≤2,0 mg/dL). Pentru subiecții cu insuficiență renală care au fost randomizați la alopurinol, doza a fost limitată la 100 mg zilnic. Febuxostatul a atins criteriul final principal de eficacitate la 44% (80 mg zilnic), 45% (120 mg zilnic) și 60% (240 mg zilnic) dintre pacienți, comparativ cu 0% la grupurile cu alopurinol 100 mg zilnic și placebo.

Nu au existat diferențe semnificative clinic ale reducerii procentuale a concentrației serice de acid uric la subiecții sănătoși, indiferent de funcția renală (58% la grupul cu funcție renală normală și 55% la grupul cu disfuncție renală severă).

O analiză a pacienților cu gută și insuficiență renală definită prospectiv în studiul CONFIRMS și care a arătat că febuxostat a fost semnificativ mai eficace în reducerea concentrației serice a uraților la <6,0 mg/dL comparativ cu alopurinol 300 mg/200 mg la pacienții care au avut gută cu insuficiență renală ușoară spre moderată (65% din pacienții incluși în studiu).

Criteriul de evaluare final principal în subgrupa de pacienți cu AUs ≥ 10 mg/dL

Aproximativ 40% dintre pacienți (APEX și FACT împreună) au avut o valoare inițială a AUs ≥10 mg/dL. În acest subgrup, febuxostat a atins criteriul final principal de eficacitate (AUs < 6,0 mg/dL la ultimele 3 vizite) la 41% (80 mg zilnic), 48% (120 mg zilnic) și 66% (240 mg zilnic) dintre pacienți, comparativ cu 9% la grupurile cu alopurinol 300 mg/100 mg zilnic și 0% în grupurile cu placebo.

În studiul CONFIRMS proporția pacienților care au atins criteriul de evaluare final principal de eficacitate (AUs <6,0 mg/dL la vizita finală) pentru pacienții cu concentrația serică inițială a acidului uric ≥ 10 mg/dL tratați cu febuxostat 40 mg zilnic au fost de 27% (66/249), cu febuxostat 80 mg zilnic au fost 49% (125/254) și, respectiv cu alopurinol 300 mg/200 mg zilnic au fost 31% (72/230).

Rezultate clinice: proporția pacienților care necesită tratament pentru un episod acut de gută

Studiul APEX: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți incluși în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) și placebo (20%). Episoadele acute de gută au crescut după perioada de profilaxie și au scăzut treptat în timp. Între 46% și 55% din subiecți au fost tratați pentru episoadele acute de gută din săptămâna 8 până în săptămâna 28. S-au raportat episoade acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 24-28) 15% la subiecții tratați cu febuxostat 80, 120 mg, 14% (alopurinol 300 mg) și 20% (placebo).

Studiul FACT: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți aflați în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu grupurile de tratament cu febuxostat 80 mg (22%) și alopurinol 300 mg (21%). După o perioadă de 8 săptămâni de profilaxie incidența episoadelor acute a crescut și a scăzut treptat în timp, (64% și 70% din subiecții la care s-a administrat tratament pentru episoadele acute de gută din săptămânile 8-52). Episoadele acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 49-52) au fost observate la 6-8% (febuxostat 80, 120 mg) și 11% (alopurinol 300 mg) dintre subiecți.

Proporția subiecților care necesită tratament pentru un episod acut de gută (studiile APEX și FACT) a fost mai redusă numeric la grupurile care au atins o concentrație serică medie a uraților după momentul inițial < 6,0 mg/dL, < 5,0 mg/dL sau < 4,0 mg/dL, comparativ cu grupul care a atins o

concentrație serică medie a uraților după momentul inițial $\geq 6,0$ mg/dL în ultimele 32 săptămâni din perioada de tratament (intervalele săptămâna 20 - săptămâna 24 până la săptămânile 49-52).

În timpul studiului CONFIRMS, procentul de pacienți care au necesitat tratament pentru episoade acute de gută (ziua 1 până în luna a 6-a) a fost 31% pentru grupurile cu febuxostat 80 mg și, respectiv 25% pentru grupurile cu alopurinol. Nu s-a observat nicio diferență între proporția de pacienți care au necesitat tratament pentru episoadele acute de gută la pacienții cu febuxostat 80 mg și cei cu 40 mg.

Studii extinse, deschise, de lungă durată

Studiu EXCEL (C02-021): studiu clinic deschis, de fază 3, a fost un studiu de 3 ani, deschis, multicentric, randomizat, controlat cu alopurinol de evaluare a siguranței, extins, la pacienții care au terminat studiile pivot de fază III (APEX sau FACT). Au fost înrolați 1086 pacienți: febuxostat 80 mg zilnic (n=649), febuxostat 120 mg zilnic (n=292) și alopurinol 300/100 mg zilnic (n=145). Aproximativ 69% dintre pacienți nu au necesitat schimbarea tratamentului pentru a avea un tratament final stabil. Pacienții care au avut 3 valori consecutive a AUs $> 6,0$ mg/dL au fost retrași. Concentrațiile serice de urați au fost menținute (adică 91% și 93% dintre pacienții aflați în tratament inițial cu febuxostat 80 mg și, respectiv 120 mg, care au avut valoarea AUs < 6 mg/dL în luna 36).

Date provenite din trei ani de studii au arătat o scădere a incidenței episoadelor acute de gută, mai puțin de 4% dintre pacienți necesitând tratament pentru un episod acut (adică mai mult de 96% dintre pacienți nu au necesitat tratament pentru un episod acut) la lunile 16-24 și 30-36.

46% și 38% dintre pacienții cu tratament final stabil cu febuxostat 80 sau 120 mg, zilnic, au avut o vindecare completă a tofusului primar palpabil de la început la vizita finală.

Studiul FOCUS (TMX-01-005) a fost un studiu de fază 2 cu durata de 5 ani, deschis, multicentric, extins privind evaluarea siguranței la pacienții care au terminat studiul dublu orb TMX-00-004, cu durata de 4 săptămâni, privind stabilirea dozei de febuxostat.

116 pacienți au fost înrolați și li s-a administrat inițial febuxostat 80 mg zilnic. 62% dintre pacienți nu au necesitat ajustarea dozei pentru menținerea AUs < 6 mg/dL și 38% dintre pacienți au avut nevoie de ajustarea dozei pentru a atinge o doză finală stabilă.

Proporția de pacienți cu concentrația serică de urați < 6 mg/dL (357 μ mol/L) la vizita finală a fost mai mare de 80% (81-100%) la fiecare doză de febuxostat.

În cadrul studiilor clinice de fază 3, s-au observat valori ușor anormale ale testului funcției hepatice la pacienții tratați cu febuxostat (5,0%). Aceste valori au fost similare celor raportate pentru alopurinol (4,2%) (vezi pct. 4.4). S-au observat valori crescute ale TSH ($> 5,5$ μ UI/mL) la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu febuxostat (5,5%) și cu alopurinol (5,8%) în cadrul studiilor deschise extinse, desfășurate pe termen lung (vezi pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrație plasmatică în funcție de timp (ASC) a febuxostatului au crescut proporțional cu doza, după administrarea de doze unice și repetate de 10 mg până la 120 mg. Pentru dozele cuprinse între 120 mg și 300 mg, pentru febuxostat s-a observat o creștere a ASC mai mare decât proporțională cu doza. Nu există o acumulare importantă în cazul administrării de doze cuprinse între 10 mg și 240 mg la intervale de 24 ore. Febuxostatul are un timp mediu aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 5 până la 8 ore.

Au fost efectuate analize populaționale de farmacocinetică/farmacodinamie la 211 pacienți cu hiperuricemie și gută, tratați cu febuxostat 40-240 mg zilnic. În general, parametri farmacocinetici ai febuxostatului estimați prin aceste analize sunt în concordanță cu cei obținuți de la subiecții sănătoși,

indicând faptul că subiecții sănătoși sunt reprezentativi pentru evaluarea farmacocinetică/farmacodinamică la populația pacienților cu gută.

Absorbție

Febuxostatul se absoarbe rapid (t_{max} de 1,0-1,5 ore) și în proporție mare (cel puțin 84%). După doze unice sau repetate de 80 și 120 mg administrate oral o dată pe zi, C_{max} este de aproximativ 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$, respectiv 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Biodisponibilitatea absolută a formulării comprimat de febuxostat nu a fost studiată.

După administrarea orală a unor doze repetate de 80 mg o dată pe zi sau a unei doze unice de 120 mg cu o masă bogată în grăsimi, a existat o scădere a C_{max} cu 49%, respectiv 38% și o scădere a ASC cu 18%, respectiv 16%. Cu toate acestea, în timpul studierii nu au fost observate modificări semnificative clinic ale reducerii procentuale a concentrației serice de acid uric (doze repetate de 80 mg). De aceea, febuxostat poate fi administrat fără legătură cu orarul meselor.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al febuxostatului la starea de echilibru (V_{ss}/F) variază între 29 și 75 L după administrarea orală a unor doze de 10-300 mg. Legarea febuxostatului de proteinele plasmatică este de aproximativ 99,2% (în principal de albumină) și este constantă în intervalul concentrațiilor atinse la doze de 80 și 120 mg. Legarea metaboliților activi de proteinele plasmatică variază între aproximativ 82% și 91%.

Metabolizare

Febuxostatul este metabolizat în proporție mare prin conjugare prin sistemul enzimatic uridină difosfat glucuronoziltransferază (UDPGT) și prin oxidare prin sistemul citocromului P450 (CYP). Au fost identificați patru metaboliți hidroxil activi farmacologic, dintre care trei apar în plasma umană. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că acești metaboliți oxidativi s-au format în principal prin intermediul CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 sau CYP2C9, iar febuxostatul glucuronoconjugat s-a format în principal prin UGT 1A1, 1A8 și 1A9.

Eliminare

Febuxostatul se elimină atât pe cale hepatică, cât și renală. După administrarea orală a unei doze de 80 mg febuxostat marcat radioactiv cu ^{14}C , aproximativ 49% din doză s-a regăsit în urină sub formă de febuxostat nemodificat (3%), acil-glucuronoconjugat al substanței active (30%), metaboliții săi oxidativi cunoscuți și conjugății acestora (13%) și alți metaboliți necunoscuți (3%). În plus față de excreția pe cale urinară, aproximativ 45% din doză s-a regăsit în materiile fecale sub formă de febuxostat nemodificat (12%), acil-glucuronoconjugat al substanței active (1%), metaboliții săi oxidativi cunoscuți și conjugății acestora (25%) și alți metaboliți necunoscuți (7%).

Insuficiență renală

După administrarea de doze repetate de 80 mg febuxostat la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, C_{max} al febuxostatului nu s-a modificat, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. ASC medie totală a febuxostatului a crescut de aproximativ 1,8 ori de la 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ la grupul cu funcție renală normală la 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ la grupul cu disfuncție renală severă. C_{max} și ASC ale metaboliților activi au crescut până la de 2 ori, respectiv de 4 ori. Cu toate acestea, nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

După administrarea de doze repetate de 80 mg febuxostat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B), C_{max} și ASC ale febuxostatului și

metaboliților săi nu au suferit modificări semnificative comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Vârsta

Nu au fost observate modificări semnificative ale ASC ale febuxostatului sau metaboliților săi după administrarea orală de doze repetate de febuxostat la pacienții vârstnici, comparativ cu subiecții sănătoși mai tineri.

Sexul

După administrarea orală de doze repetate de febuxostat, C_{max} și ASC au fost cu 24%, respectiv 12% mai mari la femeii decât la bărbați. Cu toate acestea, C_{max} și ASC corectate în funcție de greutate au fost similare la ambele sexe. Nu este necesară modificarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, în general, au fost observate efecte la expuneri care depășesc expunerea maximă la om.

Modelarea și simularea farmacocinetică a datelor de la șobolan, indică faptul că, în cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza clinică de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

La masculii de șobolan, s-a observat o creștere semnificativă statistic a tumorilor vezicii urinare (papilom cu celulă tranzițională și carcinom) numai în asociere cu calculi xantici la grupul cărui i s-au administrat doze mari, de aproximativ 11 ori expunerea de la om. Nu a existat nicio creștere semnificativă a niciunui alt tip de tumoare la șoarece sau șobolan, masculi sau femele. Aceste constatări se consideră o consecință a metabolismului purinic specific speciei și compoziției urinei și nu au relevanță pentru utilizarea clinică.

O serie standard de teste de genotoxicitate nu a relevat niciun efect genotoxic cu relevanță biologică al febuxostatului.

S-a constatat că, în doze administrate oral de până la 48 mg/kg și zi, febuxostatul nu are niciun efect asupra fertilității și funcției de reproducere la masculii și femelele de șobolan.

Nu a existat nicio dovadă de afectare a fertilității, de efecte teratogene sau de efecte nocive pentru făt, datorate febuxostatului. A existat o toxicitate maternă la doze mari, însoțită de o reducere a indicelui de înțărare și o dezvoltare redusă a puilor la șobolani, la doze de aproximativ 4,3 ori mai mari decât expunerea la om. Studiile de teratogenitate efectuate la femelele de șobolan gestante, cu doze de aproximativ 4,3 ori mai mari decât expunerea la om, și la femelele de iepure gestante, cu doze de aproximativ 13 ori mai mari decât expunerea la om, nu au relevat efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă
Talc

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Etilceluloză
Oxid galben de fer (E 172)
Triacetin
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Pentru flacoane: A se utiliza în 180 zile de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (PVC/oPA/Al)/Al (cu desicant încorporat) 14, 28, 84 comprimate, blistere calendar de 28, 84 de comprimate și blistere perforate unidoză de 28 x 1 comprimate.

Blistere (PVC/oPA/Al)/Al cu 14, 28, 42 comprimate, blistere calendar cu 28 de comprimate și blistere perforate unidoză cu 28 x 1 comprimate și ambalaj multiplu cu 84 (2 cutii cu 42) comprimate.

Flacon din PEÎD cu capac filetat din polipropilenă (PP) cu desicant care conține 28 sau 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu> .

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține febuxostat 120 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 354,0 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de aproximativ 18 x 8 mm, de culoare galbenă, în formă de capsulă, biconvexe, marcate cu „M” pe o față a comprimatului și cu FX4 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Febuxostat Mylan este indicat în tratamentul hiperuricemiei cronice în bolile în care depunerea de urați a avut deja loc (inclusiv tofi gutoși și/sau artrită gutoasă în antecedente sau în prezent).

Febuxostat Mylan este indicat pentru prevenirea și tratamentul hiperuricemiei la pacienții adulți care efectuează chimioterapie pentru boli maligne hematologice cu risc întremediar spre ridicat de sindrom de liză tumorală (TLS).

Febuxostat Mylan este indicat pentru adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Gută

Doza orală recomandată de Febuxostat Mylan este 80 mg o dată pe zi, fără legătură cu orarul meselor. Dacă concentrația serică de acid uric este > 6 mg/dL (357 μmol/L) după 2-4 săptămâni, poate fi luată în considerare administrarea de Febuxostat Mylan 120 mg o dată pe zi.

Febuxostat Mylan acționează suficient de rapid, astfel încât să permită retestarea concentrației serice de acid uric după 2 săptămâni. Scopul terapeutic îl reprezintă reducerea și menținerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dl (357 μmol/l).

Se recomandă o profilaxie a episoadelor acute de gută timp de cel puțin 6 luni (vezi pct. 4.4).

Sindrom de liză tumorală

Doza orală recomandată de Febuxostat Mylan este 120 mg o dată pe zi, fără legatură cu orarul meselor. Febuxostat Mylan trebuie început cu două zile înainte de începerea terapiei citostatice și se continuă timp de cel puțin 7 zile; cu toate acestea tratamentul poate fi prelungit până la 9 zile în funcție de durata de chimioterapie determinată clinic.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate complet la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 mL/minut, vezi pct. 5.2).

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Eficacitatea și siguranța febuxostat nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh clasa C).

Gută: Dozajul recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară este 80 mg. Sunt disponibile doar informații limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Sindromul de liză tumorală: în studiul pivot de fază III (FLORENCE) doar pacienții cu insuficiență hepatică severă au fost excluși de la participare la studiu. A fost necesară ajustarea dozei la pacienții înrolați pe baza stării funcției hepatice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Febuxostat Mylan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală

Febuxostat Mylan se administrează pe cale orală și poate fi utilizat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi de asemenea pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cardiovasculare

Tratamentul hiperuricemiei cronice

Tratamentul cu febuxostat la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu insuficiență cardiacă congestivă nu este recomandat. O incidență mai mare din punct de vedere numeric a evenimentelor APTC cardiovasculare raportate de investigator (criteriile de evaluare stabilite de APTC care includ decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non letal, accidentul vascular cerebral non-letal) a fost observată la întregul grup tratat cu febuxostat în comparație cu grupul tratat cu alopurinol în studiile APEX și FACT (1,3 față de 0,3 evenimente la 100 pacienți-ani (PA)), dar nu și în studiul CONFIRMS (vezi pct. 5.1 pentru caracteristici în detaliu ale acestui studiu). Incidența evenimentelor cardiovasculare APTC raportate de investigator în studii de fază 3 combinate (studiile APEX, FACT și CONFIRMS) a fost 0,7 față de 0,6 evenimente la 100 pacienți –ani. În studiile de extensie pe termen lung incidența evenimentelor APTC raportate de investigator a fost 1,2 și 0,6 evenimente la 100 pacienți-ani pentru pacienții tratați cu febuxostat și, respectiv alopurinol. Nu au fost constatate diferențe semnificative din punct de vedere statistic și nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu febuxostat. Factorii de risc identificați în rândul acestor pacienți au fost boală aterosclerotică și/sau infarct miocardic sau insuficiență cardiacă congestivă în antecedente.

Prevenirea și tratamentul hiperuricemiei la pacienții cu risc de TLS

Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie pentru afecțiuni maligne hematologice de la un risc intermediar spre ridicat de sindrom de liză tumorală, tratat cu febuxostat ar trebui să fie sub o monitorizare cardiacă, după caz.

Alergie medicamentoasă / hipersensibilitate

Raportări rare de reacții alergice/de hipersensibilitate severe, inclusiv cele care pun viața în pericol, cum este sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și a reacțiilor anafilactice acute/șoc au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În cele mai multe cazuri aceste reacții au apărut în timpul primei luni de tratament cu febuxostat. O parte din acești pacienți au raportat insuficiență renală și/sau hipersensibilitate în antecedente, la alopurinol. Reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice au fost asociate cu febră, implicarea hematologică, renală sau hepatică, în unele cazuri.

Pacienții trebuie avertizați în legătură cu semnele și simptomele și monitorizați cu atenție pentru simptomele de reacții alergice/hipersensibilitate (vezi pct. 4.8) Tratamentul cu febuxostat trebuie întrerupt imediat dacă apar reacții alergice grave/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson deoarece întreruperea din timp este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă pacientul a prezentat reacții alergice/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și reacție acută anafilactică/șoc tratamentul cu febuxostat nu trebuie niciodată reînceput la acest pacient.

Crize gutoase acute (episoade acute de gută)

Tratamentul cu febuxostat nu trebuie inițiat până când criza gutoasă acută nu s-a rezolvat complet. Pot apărea episoade acute de gută la începerea tratamentului, datorită modificării concentrațiilor serice de acid uric care determină mobilizarea uraților din depunerile tisulare (vezi pct. 4.8 și 5.1). La începerea tratamentului cu febuxostat, se recomandă profilaxia episoadelor acute de gută timp de cel puțin 6 luni cu un medicament antiinflamator nesteroidian sau cu colchicină (vezi pct. 4.2).

Dacă în timpul tratamentului cu febuxostat apare un episod acut de gută, tratamentul nu trebuie întrerupt. În același timp, episodul acut de gută trebuie abordat terapeutic după cum este necesar pentru fiecare pacient în parte. Tratamentul continuu cu febuxostat reduce frecvența și intensitatea episoadelor acute de gută.

Depunerea de xantină

La pacienții la care viteza de formare a uraților este mult crescută (de exemplu patologie malignă și tratamentul acesteia, sindrom Lesch-Nyhan), concentrația absolută de xantină în urină poate crește, în cazuri rare, suficient de mult astfel încât să permită depunerea la nivelul tractului urinar. Acest lucru nu a fost observat în studiul clinic pivot cu febuxostat în sindromul de liză tumorală. Deoarece nu există experiență cu febuxostat, utilizarea lui la pacienții cu sindrom Lesch-Nyhan nu este recomandată.

Mercaptopurină/azatioprină

Utilizarea febuxostatului nu se recomandă la pacienții tratați concomitent cu mercaptopurină/azatioprină, deoarece inhibarea de către febuxostat a xantinoxidazei poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale mercaptopurinei/azatioprinei ce poate duce la toxicitate severă. Nu s-au efectuat studii de interacțiune la om.

În cazul în care asocierea nu poate fi evitată, este recomandată o scădere a dozei de mercaptopurină / azatioprină. Pe baza analizei de modelare și simulare a datelor dintr-un studiu preclinic efectuat la șobolan, când se administrează concomitent cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.5 și 5.3).

Pacienții trebuie să fie atent monitorizați și doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie ajustată ulterior pe baza evaluării răspunsului terapeutic și a apariției eventualelor efecte toxice.

Pacienți la care s-a efectuat un transplant de organ

Deoarece nu există experiență la pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ, utilizarea de febuxostat la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

Teofilină

Administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg și o doză unică de 400 mg de teofilină la indivizi sănătoși au arătat că nu există interacțiuni farmacocinetice (vezi pct. 4.5). Febuxostat 80 mg poate fi utilizat la pacienții tratați concomitent cu teofilină fără riscul de creștere a concentrației plasmatice de teofilină.

Nu există date pentru febuxostat 120 mg.

Tulburări hepatice

În cadrul studiilor clinice combinate de fază 3, s-au observat valori ușor anormale ale testului funcției hepatice la pacienții tratați cu febuxostat (5,0%). Se recomandă efectuarea testului funcției hepatice înainte de începerea tratamentului cu febuxostat și ulterior periodic, la recomandarea medicului (vezi pct. 5.1).

Tulburări ale glandei tiroide

S-au observat valori crescute ale TSH ($>5,5 \mu\text{UI/mL}$) la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu febuxostat (5,5%) în cadrul studiilor deschise extinse, efectuate pe termen lung. Este necesară prudență în cazul utilizării febuxostatului la pacienții cu modificări la nivelul funcției glandei tiroide (vezi pct. 5.1).

Lactoză

Comprimatele de febuxostat conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mercaptopurină/azatioprină

Pe baza mecanismului de acțiune al febuxostatului asupra inhibării XO, utilizarea concomitentă nu este recomandată. Inhibarea XO de febuxostat poate provoca apariția de concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente care să conducă la toxicitate. Studiile de interacțiune ale febuxostatului cu medicamente (cu excepția teofilinei) care sunt metabolizate de către XO nu au fost efectuate la om.

Analiza de modelare și simulare a datelor dintr-un studiu preclinic efectuat la șobolan, indică faptul că, în cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Nu au fost efectuate studii de interacțiune ale febuxostatului cu altă chimioterapie citotoxică.

În sindromul de liză tumorală, studiu pivot, febuxostat 120 mg pe zi a fost administrat la pacienții cărora li s-au administrat mai multe serii de chimioterapie, inclusiv anticorpi monoclonali. Cu toate acestea nu au fost studiate interacțiuni medicamentoase și ale medicamentului cu afecțiunea în timpul acestui studiu. Prin urmare, posibilele interacțiuni cu orice medicamente citotoxice administrate concomitent nu pot fi excluse.

Rosiglitazone/substraturi CYP2C8

Febuxostat s-a dovedit a fi un inhibitor slab al CYP2C8 *in vitro*. Într-un studiu la indivizi sănătoși, administrarea concomitentă a 120 mg febuxostat QD cu o singură doză orală de 4 mg rosiglitazonă nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rosiglitazonei și metabolitului N-desmetilrosiglitazonă, indicând că febuxostat nu este un inhibitor al enzimei CYP2C8, *in vivo*. Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat cu rosiglitazonă sau alte substraturi CYP2C8 să necesite modificarea dozei acestor medicamente.

Teofilină

A fost efectuat un studiu de interacțiune la indivizi sănătoși cu febuxostat pentru a evalua dacă inhibarea XO poate determina o creștere a concentrației circulante de teofilină raportată la alți inhibitori ai XO. Rezultatele studiului au arătat că administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg QD cu teofilină 400 mg doză unică nu are niciun efect asupra farmacocineticii sau siguranța teofilinei. De aceea, nu este necesară atenție deosebită dacă febuxostat 80 mg și teofilina se administrează concomitent. Nu există date disponibile pentru febuxostat 120 mg.

Naproxen și alți inhibitori ai glucuronoconjugării

Metabolizarea febuxostatului depinde de enzimele uridin glucuronosiltransferaze (UGT). Medicamentele care inhibă glucuronoconjugarea, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și probenecidul, pot teoretic să afecteze eliminarea febuxostatului. La subiecții sănătoși, utilizarea concomitentă de febuxostat și naproxen 250 mg de două ori pe zi a fost asociată cu o creștere a expunerii la febuxostat (C_{max} 28%, ASC 41% și $t_{1/2}$ 26%). În cadrul studiilor clinice, utilizarea de naproxen sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene/inhibitori Cox-2 nu a fost asociată cu o creștere semnificativă clinic a frecvenței evenimentelor adverse.

Febuxostat poate fi administrat în asociere cu naproxen, fără a fi necesară modificarea dozei de febuxostat sau de naproxen.

Inductori ai glucuronoconjugării

Inductorii puternici ai enzimelor UGT pot determina o metabolizare crescută și o eficacitate redusă a febuxostatului. De aceea, se recomandă monitorizarea concentrației serice de acid uric timp de 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului cu un inductor puternic al glucuronoconjugării. În mod similar, încetarea tratamentului cu un inductor poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de febuxostat.

Colchicină/indometacin/hidroclorotiazidă/warfarină

Febuxostat poate fi administrat în asociere cu colchicină sau indometacin, fără a fi necesară modificarea dozei de febuxostat sau de substanță activă administrată concomitent.

Nu este necesară modificarea dozei de febuxostat în cazul administrării în asociere cu hidroclorotiazidă.

Nu este necesară modificarea dozei de warfarină în cazul administrării în asociere cu febuxostat. La subiecții sănătoși administrarea de febuxostat (80 mg sau 120 mg pe zi) în asociere cu warfarina nu are efect asupra farmacocineticii warfarinei. Activitatea INR și a factorului VII nu au fost, de asemenea, influențate de administrarea concomitentă cu febuxostat.

Desipramină/substraturi CYP2D6

S-a demonstrat că febuxostat este un inhibitor slab al CYP2D6 *in vitro*. În cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși, 120 mg febuxostat zilnic a determinat o creștere medie de 22% a ASC a desipraminei, un substrat CYP2D6 indicând un posibil efect inhibitor slab al febuxostatului asupra

enzimei CYP2D6 *in vivo*. Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat și alte substraturi CYP2D6 să necesite modificarea dozei acestor compuși.

Antiacide

S-a demonstrat că ingerarea concomitentă a unui antiacid care conține hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu întârzie absorbția febuxostatului (cu aproximativ 1 oră) și determină o scădere cu 32% a C_{max} , dar fără a se observa modificări semnificative ale ASC. De aceea, febuxostat poate fi administrat fără a se ține cont de utilizarea de antiacide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea febuxostatului în cursul unui număr foarte limitat de sarcini nu a indicat reacții adverse ale febuxostatului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale sau nașterii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Febuxostat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă febuxostatul este excretat în laptele matern. Studiile la animale au arătat excreția acestei substanțe active în laptele matern și afectarea dezvoltării puilor alăptați. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Febuxostat nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studii asupra funcției de reproducere la animale cu doze până la 48 mg/kg și zi nu au demonstrat reacții adverse dependente de doză asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Efectul febuxostatului asupra fertilității la om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Au fost raportate somnolență, amețeli parestezie și vedere încețoșată la utilizarea febuxostat. Pacienții trebuie să fie prudenți înainte de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a participa la activități periculoase, până în momentul în care sunt absolut siguri că febuxostat nu le afectează negativ performanțele.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice (4072 de subiecți tratați cu cel puțin o doză de 10 mg până la 300 mg) și experiența de după punerea pe piață sunt crizele acute de gută, funcționarea anormală a ficatului, diaree, greață, cefalee, erupții cutanate tranzitorii și edeme. Aceste reacții adverse au fost în general ușoare sau moderate ca gravitate. Reacții rare de hipersensibilitate severă, la febuxostat, unele dintre ele asociate cu simptome sistemice, au fost raportate după punerea pe piață.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) care au apărut la pacienții tratați cu febuxostat sunt prezentate mai jos.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse legate de tratament în cadrul studiilor combinate de fază 3, extinse pe termen lung și experiența după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfactice	<u>Rare</u> Pancitopenie, trombocitopenie, agranulocitoză*
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> Reacții anafilactice*, hipersensibilitate medicamentoasă*
Tulburări endocrine	<u>Mai puțin frecvente</u> Creșterea valorilor serice ale TSH
Tulburări oculare	<u>Rare</u> Vedere încețoșată
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Frecvente***</u> Atac acut de gută <u>Mai puțin frecvente</u> Diabet zaharat, hiperlipidemie, scăderea apetitului alimentar, creștere ponderală <u>Rare</u> Creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, anorexie
Tulburări psihice	<u>Mai puțin frecvente</u> Scăderea libidoului, insomnie <u>Rare</u> Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Cefalee <u>Mai puțin frecvente</u> Amețeală, parestezie, hemipareză, somnolență, modificări ale simțului gustativ, hipoestezie, hiposmie
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Rare</u> Tinitus
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente</u> Fibrilație atrială, palpitații, modificări ale ECG, bloc de ramură stângă (vezi pct. Sindrom de liză tumorală), tahicardie sinusală (vezi pct. Sindrom de liză tumorală)
Tulburări vasculare	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipertensiune arterială, eritem facial, bufeuri, hemoragie (vezi pct. Sindrom de liză tumorală)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Mai puțin frecvente</u> Dispnee, bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, tuse
Tulburări gastro-intestinale	<u>Frecvente</u> Diaree**, greață <u>Mai puțin frecvente:</u> Durere abdominală, distensie abdominală, boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, xerostomie, dispepsie, constipație, scaune frecvente, flatulență, disconfort gastro-intestinal <u>Rare</u> Pancreatită, ulcerație a mucoasei bucale
Tulburări hepatobiliare	<u>Frecvente</u> Tulburări ale funcției hepatice** <u>Mai puțin frecvente</u> Colelitiază <u>Rare</u> Hepatită, icter*, leziune hepatică*

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p><u>Frecvente</u> Erupecie cutanată tranzitorie (inclusiv alte tipuri de erupții raportate cu frecvență mai scăzută, vezi mai jos)</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Dermitită, urticarie, prurit, decolorarea pielii, leziuni cutanate, peteșii, erupție maculară, erupție maculopapulară, erupție papulară</p> <p><u>Rare</u> Necroliza epidermică toxică*, Sindrom Stevens-Johnson*, angioedem*, reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice*, erupție generalizată (severă)*, eritem, erupție exfoliativă, erupție foliculară, erupție veziculară, erupție pustulară, erupție pruritică*, erupție eritematoasă, erupție moniliformă, alopecie, hiperhidroză</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Artralgie, artrită, mialgie, dureri musculo-scheletice, slăbiciune musculară, spasme musculare, întindere musculară, bursită</p> <p><u>Rare</u> Rabdomioliză*, rigiditate articulară, rigiditate musculo-scheletică</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență renală, litiază renală, hematurie, polakiurie, proteinurie</p> <p><u>Rare</u> Nefrită tubulointerstițială*, micțiune de urgență</p>
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Disfuncție erectilă</p>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<p><u>Frecvente</u> Edeme</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Fatigabilitate, durere toracică, disconfort toracic</p> <p><u>Rare</u> Sete</p>
Investigații diagnostice	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Creșterea amilazemiei, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de limfocite, creșterea creatinemiei, creșterea creatininemiei, scăderea valorii hemoglobinei, creșterea ureei sanguine, creșterea trigliceridelor sanguine, creșterea colesterolului seric, scăderea hematocritului, creșterea dehidrogenazei lactate sanguine, creșterea kaliemiei</p> <p><u>Rare</u> Creșterea glicemiei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat, scăderea numărului de hematii, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine*</p>

* Reacții adverse raportate după punerea pe piață

** Diareea neinfecțioasă și modificările testelor funcției hepatice care au apărut în timpul tratamentului în studiile de fază 3 combinate sunt mai frecvente la pacienții tratați concomitent cu colchicină.

*** Pentru incidența atacurilor acute de gută vezi pct. 5.1, în studiile individuale randomizate controlate de fază 3.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Rare reacții severe de hipersensibilitate la febuxostat care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție anafilactică/șoc au apărut după punerea pe piață. Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică sunt caracterizate prin erupție cutanată progresivă asociată cu pustule sau leziuni ale mucoasei și iritație oculară. Reacțiile de hipersensibilitate la febuxostat pot fi asociate cu următoarele simptome: reacții cutanate caracterizate prin erupție maculopapulară

infiltrativă, erupție cutanată generalizată sau exfoliativă, dar și leziuni cutanate, edem facial, febră, anomalii hematologice cum este trombocitopenia și eozinofilia și afectarea unuia sau mai multor organe (ficat și rinichi inclusiv nefrita tubulointerstițială) (vezi pct. 4.4)

Crizele de gută au fost raportate frecvent la scurt timp după începerea tratamentului și în timpul primelor luni. Ulterior, frecvența episoadelor de gută scade în timp. Se recomandă profilaxia episoadelor de gută (vezi pct. 4.2 și 4.4)

Sindrom de liză tumorală

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul pivot de fază 3, randomizat, dublu-orb, FLORENCE (FLO-01) care a comparat febuxostat cu alopurinol (346 de pacienți tratați cu chimioterapie pentru afecțiuni maligne hematologice, la risc intermediar spre ridicat de TLS), doar 22 (6,4%) pacienți au manifestat reacții adverse și anume 11 (6,4%) pacienți din fiecare grup de tratament. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate.

În total, studiul FLORENCE nu a evidențiat nicio problemă de siguranță deosebită în plus față de experiența anterioară cu febuxostat în gută, cu excepția următoarelor trei reacții adverse (enumerată mai sus în tabelul 1).

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: bloc de ramură stângă, tahicardie sinusală

Tulburări vasculare:

Mai puțin frecvente: hemoragie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienții cu supradozaj trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antigutoase, preparate care inhibă producția de acid uric, codul ATC: M04AA03

Mecanism de acțiune

Acidul uric este produsul final al metabolismului purinei la om și este generat în cascada hipoxantină → xantină → acid uric. Ambele etape ale transformărilor de mai sus sunt catalizate prin xantinoxidază (XO). Febuxostatul este un derivat 2-ariltiazolic care își atinge efectul terapeutic de scădere a concentrației serice de acid uric prin inhibarea selectivă a XO. Febuxostatul este un inhibitor puternic, selectiv, nepurinic al XO (NP-SIXO), cu o valoare *in vitro* a constantei inhibitorii K_i mai mică decât un nanomol. S-a demonstrat că febuxostatul inhibă puternic atât forma oxidată a XO, cât și pe cea redusă. La concentrații terapeutice, febuxostatul nu inhibă alte enzime implicate în metabolismul

purinic sau pirimidinic, și anume guanindezaminaza, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza, orotat-fosforibozil-transferaza, orotidin-monofosfat-decarboxilaza sau purin-nucleozid-fosforilaza.

Eficacitate și siguranță clinică

Gută

Eficacitatea febuxostat a fost demonstrată în cadrul a trei studii pivot de fază 3 (cele două studii pivot, APEX și FACT și studiul adițional CONFIRMS, descrise mai jos), desfășurate la 4101 pacienți cu hiperuricemie și gută. În fiecare studiu pivot de fază 3, febuxostat a demonstrat o capacitate superioară de a reduce și menține concentrațiile serice de acid uric, comparativ cu alopurinolul. Criteriul final principal de eficacitate din studiile APEX și FACT l-a reprezentat proporția pacienților la care ultimele 3 concentrații lunare serice de acid uric au fost <6,0 mg/dL (357 μmol/L). În studiul suplimentar de fază 3, CONFIRMS, pentru care rezultatele au devenit disponibile după ce a fost eliberată pentru prima dată autorizația de punere pe piață pentru febuxostat, criteriul de evaluare final principal privind eficacitatea a fost proporția de pacienți al căror nivel de urat seric a fost <6,0 mg/dL la ultima vizită. În aceste studii nu au fost incluși pacienți cu transplant de organe (vezi pct. 4.2).

Studiul APEX: Studiul de eficacitate cu febuxostat, controlat cu placebo și alopurinol (APEX), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu durata de 28 săptămâni. Au fost randomizați o mie șaptezeci și doi (1072) pacienți: placebo (n=134), febuxostat 80 mg zilnic (n=267), febuxostat 120 mg zilnic (n=269), febuxostat 240 mg zilnic (n=134) sau alopurinol (300 mg zilnic [n=258] pentru pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei □ 1,5 mg/dL sau 100 mg zilnic [n=10] pentru pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei > 1,5 mg/dL și □ 2,0 mg/dL). Ca doză de evaluare pentru siguranță s-au folosit două sute patruzeci mg febuxostat (de 2 ori mai mult decât cea mai mare doză recomandată).

Studiul APEX a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg zilnic, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu doze de alopurinol utilizate în mod obișnuit, 300 mg (n=258)/100 mg (n=10), în reducerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dL (357 μmol/L) (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Studiul FACT: Studiul clinic cu febuxostat, controlat cu alopurinol (FACT), a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu durata de 52 săptămâni. Au fost randomizați șapte sute șazeci (760) pacienți: febuxostat 80 mg zilnic (n=256), febuxostat 120 mg zilnic (n=251) sau alopurinol 300 mg zilnic (n=253).

Studiul FACT a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu doza de alopurinol utilizată în mod obișnuit, 300 mg, în reducerea și menținerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dL (357 μmol/L).

Tabelul 2 prezintă rezumatul rezultatelor criteriului de evaluare final principal de eficacitate:

Tabelul 2

Proporția pacienților cu concentrații serice ale acidului uric <6,0 mg/dL (357 μmol/L) Ultimele trei vizite lunare

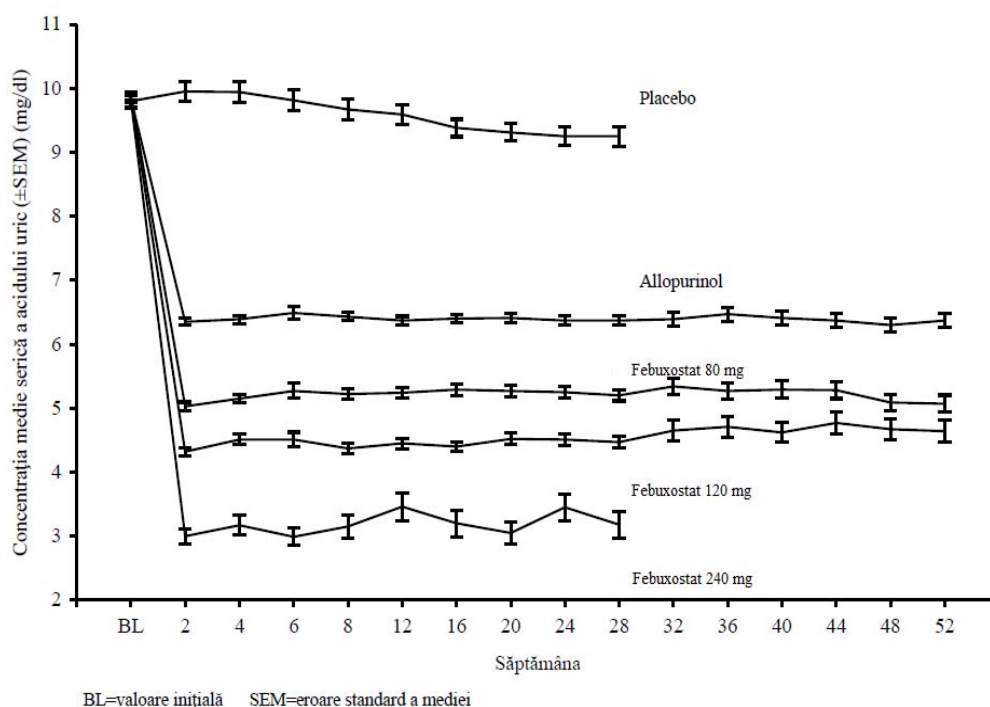
Studiul	Febuxostat 80 mg zilnic	Febuxostat 120 mg zilnic	Alopurinol 300/100 mg zilnic ¹
APEX (28 săptămâni)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 săptămâni)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Rezultate combinate	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ rezultatele provenite de la subiecții cărora li s-au administrat fie 100 mg zilnic (n=10: pacienți cu valoarea creatininemiei > 1,5 și ≤ 2,0 mg/dL), fie 300 mg zilnic (n=509) au fost colectate pentru analiză.

* p < 0,001 față de alopurinol, # p < 0,001 față de 80 mg

Capacitatea febuxostatului de a reduce concentrațiile serice de acid uric a fost rapidă și persistentă. Reducerea concentrației serice de acid uric la $< 6,0$ mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) a fost observată la vizita din săptămâna 2 și s-a menținut pe toată durata tratamentului. Concentrațiile serice medii de acid uric de-a lungul timpului pentru fiecare grup de tratament din cadrul celor două studii pivot de fază 3 sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1 Concentrațiile serice medii ale acidului uric în studiile pivot combinate de fază 3



Notă: 509 pacienți au fost tratați cu alopurinol 300 mg zilnic; 10 pacienți cu creatininemia $>1,5$ și $\leq 2,0$ mg/dL au fost tratați cu 100 mg zilnic. (10 pacienți din 268 din studiul APEX). S-au folosit 240 mg febuxostat pentru evaluarea siguranței febuxostatului la o doză de două ori mai mare decât cea mai mare doză recomandată.

Studiul CONFIRMS: Studiul CONFIRMS a fost un studiu de fază 3, randomizat, controlat, cu durata de 26 săptămâni pentru evaluarea siguranței și eficacității febuxostat 40 mg și 80 mg, în comparație cu alopurinol 300 mg sau 200 mg la pacienții cu gută și hiperuricemie. Au fost înrolați un număr total de două mii două sute șaiszeci și nouă (2269) de pacienți: febuxostat 40 mg zilnic ($n=757$), febuxostat 80 mg zilnic, ($n=756$) sau alopurinol 300/200 mg zilnic ($n=756$). Cel puțin 65% dintre pacienți aveau insuficiență renală ușoară-moderată (cu un clearance al creatininei de 30-89 mL/minut). Profilaxia episoadelor acute de gută a fost obligatorie timp de 26 de săptămâni.

Proporția pacienților cu concentrația serică a acidului uric $< 6,0$ mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) la vizita finală, a fost de 45% pentru 40 mg febuxostat, 67% pentru febuxostat 80 mg și, respectiv 42% pentru alopurinol 300/200 mg.

Criteriul de evaluare final principal în subgrupa de pacienți cu insuficiență renală

Studiul APEX a evaluat eficacitatea la 40 pacienți cu insuficiență renală (adică valoarea inițială a creatininemiei $>1,5$ mg/dL și $\leq 2,0$ mg/dL). Pentru subiecții cu insuficiență renală care au fost

randomizați la alopurinol, doza a fost limitată la 100 mg zilnic. febuxostat a atins criteriul final principal de eficacitate la 44% (80 mg zilnic), 45% (120 mg zilnic) și 60% (240 mg zilnic) dintre pacienți, comparativ cu 0% la grupurile cu alopurinol 100 mg zilnic și placebo.

Nu au existat diferențe semnificative clinic ale reducerii procentuale a concentrației serice de acid uric la subiecții sănătoși, indiferent de funcția renală (58% la grupul cu funcție renală normală și 55% la grupul cu disfuncție renală severă).

O analiză a pacienților cu gută și insuficiență renală definită prospectiv în studiul CONFIRMS și care a arătat că febuxostat a fost semnificativ mai eficace în reducerea concentrației serice a uraților la <6,0 mg/dL comparativ cu alopurinol 300 mg/200 mg la pacienții care au avut gută cu insuficiență renală ușoară spre moderată (65% din pacienții incluși în studiu).

Criteriul de evaluare final principal în subgrupa de pacienți cu AUs ≥ 10 mg/dL

Aproximativ 40% dintre pacienți (APEX și FACT împreună) au avut o valoare inițială a AUs ≥ 10 mg/dL. În acest subgrup, febuxostatul a atins criteriul final principal de eficacitate (AUs < 6,0 mg/dL la ultimele 3 vizite) la 41% (80 mg zilnic), 48% (120 mg zilnic) și 66% (240 mg zilnic) dintre pacienți, comparativ cu 9% la grupurile cu alopurinol 300 mg/100 mg zilnic și 0% în grupurile cu placebo.

În studiul CONFIRMS proporția pacienților care au atins criteriul de evaluare final principal de eficacitate (AUs <6,0 mg/dL la vizita finală) pentru pacienții cu concentrația serică inițială a acidului uric ≥ 10 mg/dL tratați cu febuxostat 40 mg zilnic au fost de 27% (66/249), cu febuxostat 80 mg zilnic au fost 49% (125/254) și, respectiv cu alopurinol 300 mg/200 mg zilnic au fost 31% (72/230).

Rezultate clinice: proporția pacienților care necesită tratament pentru un episod acut de gută

Studiul APEX: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți incluși în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) și placebo (20%). Episoadele acute de gută au crescut după perioada de profilaxie și au scăzut treptat în timp. Între 46% și 55% din subiecți au fost tratați pentru episoadele acute de gută din săptămâna 8 până în săptămâna 28. S-au raportat episoade acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 24-28) 15% la subiecții tratați cu febuxostat 80, 120 mg, 14% (alopurinol 300 mg) și 20% (placebo).

Studiul FACT: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți aflați în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu grupurile de tratament cu febuxostat 80 mg (22%) și alopurinol 300 mg (21%). După o perioadă de 8 săptămâni de profilaxie incidența episoadelor acute a crescut și a scăzut treptat în timp, (64% și 70% din subiecții la care s-a administrat tratament pentru episoadele acute de gută din săptămânile 8-52). Episoadele acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 49-52) au fost observate la 6-8% (febuxostat 80, 120 mg) și 11% (alopurinol 300 mg) dintre subiecți.

Proporția subiecților care necesită tratament pentru un episod acut de gută (studiile APEX și FACT) a fost mai redusă numeric la grupurile care au atins o concentrație serică medie a uraților după momentul inițial < 6,0 mg/dL, < 5,0 mg/dL sau < 4,0 mg/dL, comparativ cu grupul care a atins o concentrație serică medie a uraților după momentul inițial $\geq 6,0$ mg/dL în ultimele 32 săptămâni din perioada de tratament (intervalele săptămâna 20 - săptămâna 24 până la săptămânile 49-52).

În timpul studiului CONFIRMS, procentul de pacienți care au necesitat tratament pentru episoade acute de gută (ziua 1 până în luna a 6-a) a fost 31% pentru grupurile cu febuxostat 80 mg și, respectiv 25% pentru grupurile cu alopurinol. Nu s-a observat nicio diferență între proporția de pacienți care au necesitat tratament pentru episoadele acute de gută la pacienții cu febuxostat 80 mg și cei cu 40 mg.

Studii extinse, deschise, de lungă durată

Studiu EXCEL (C02-021): studiu clinic deschis, de fază 3, a fost un studiu de 3 ani, deschis, multicentric, randomizat, controlat cu alopurinol de evaluare a siguranței, extins, la pacienții care au terminat studiile pivot de fază III (APEX sau FACT). Au fost înrolați 1086 pacienți: febuxostat 80 mg

zilnic (n=649), febuxostat 120 mg zilnic (n=292) și alopurinol 300/100 mg zilnic (n=145). Aproximativ 69% dintre pacienți nu au necesitat schimbarea tratamentului pentru a avea un tratament final stabil. Pacienții care au avut 3 valori consecutive a AUs > 6,0 mg/dL au fost retrași.

Concentrațiile serice de urați au fost menținute (adică 91% și 93% dintre pacienții aflați în tratament inițial cu febuxostat 80 mg și, respectiv 120 mg, care au avut valoarea AUs < 6 mg/dL în luna 36).

Date provenite din trei ani de studii au arătat o scădere a incidenței episoadelor acute de gută, mai puțin de 4% dintre pacienți necesitând tratament pentru un episod acut (adică mai mult de 96% dintre pacienți nu au necesitat tratament pentru un episod acut) la lunile 16-24 și 30-36.

46% și 38% dintre pacienții cu tratament final stabil cu febuxostat 80 sau 120 mg, zilnic, au avut o vindecare completă a tofusului primar palpabil de la început la vizita finală.

Studiul FOCUS (TMX-01-005) a fost un studiu de fază 2 cu durata de 5 ani, deschis, multicentric, extins privind evaluarea siguranței la pacienții care au terminat studiul dublu orb TMX-00-004, cu durata de 4 săptămâni, privind stabilirea dozei de febuxostat. 116 pacienți au fost înrolați și li s-a administrat inițial febuxostat 80 mg zilnic. 62% dintre pacienți nu au necesitat ajustarea dozei pentru menținerea AUs < 6 mg/dL și 38% dintre pacienți au avut nevoie de ajustarea dozei pentru a atinge o doză finală stabilă.

Proporția de pacienți cu concentrația serică de urați < 6 mg/dL (357 μmol/L) la vizita finală a fost mai mare de 80% (81-100%) la fiecare doză de febuxostat.

În cadrul studiilor clinice de fază 3, s-au observat valori ușor anormale ale testului funcției hepatice la pacienții tratați cu febuxostat (5,0%). Aceste valori au fost similare celor raportate pentru alopurinol (4,2%) (vezi pct. 4.4). S-au observat valori crescute ale TSH (>5,5 μUI/mL) la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu febuxostat (5,5%) și cu alopurinol (5,8%) în cadrul studiilor deschise extinse, desfășurate pe termen lung (vezi pct. 4.4).

Sindrom de liză tumorală

Eficacitatea și siguranța febuxostat în prevenirea și tratamentul sindromului de liză tumorală a fost evaluată în studiul FLORENCE (FLO-01). Febuxostat a demonstrat o activitate superioară și mai rapidă a activității de scădere a uraților, comparativ cu alopurinol.

FLORENCE a fost un studiu pivot de faza III, randomizat (1:1), dublu-orb, de comparare, febuxostat 120 mg o dată pe zi cu alopurinol 200 la 600 mg pe zi (doza medie zilnică de alopurinol [\pm deviația standard]: 349,7 \pm 112,90 mg) în ceea ce privește controlul valorilor plasmatice de acid uric. Pacienții eligibili fie au fost candidați pentru tratament cu alopurinol fie nu au luat rasburicază. Obiectivele principale au fost zona de sub curbă de acid uric seric (ASC sUA1-8) și modificarea valorilor creatininei serice (sC) de la valoarea inițială la ziua 8.

În total, au fost incluși 346 de pacienți cu boli hematologice maligne cărora li se efectuează chimioterapie și cu risc intermediar / ridicat de sindrom de liză tumorală. Media ASC sUA1-8 (mgxh / dl) a fost semnificativ mai mică cu febuxostat (514,0 \pm 225,71 vs 708,0 \pm 234,42; ultimul pătrat însemnând diferența: -196,794 [95% interval de încredere: -238,600; -154,988], p < 0,0001). În plus, valoarea plasmatică medie de acid uric a fost semnificativ mai mică cu febuxostat în primele 24 de ore de tratament și în orice moment care urmează. Nu a apărut nicio diferență semnificativă în modificarea mediei de creatinină serică (%) între febuxostat și respectiv alopurinol (-0,83 \pm 26,98 vs -4,92 \pm 16,70; ultimul pătrat înseamnă diferența: 4,0970 [95% interval de încredere: -0,6467, 8,8406], p = 0,0903). Cu privire la obiectivele secundare, nu a fost determinată o diferență semnificativă în ceea ce privește incidența TLS în laborator (8,1% și 9,2% la febuxostat și alopurinol, respectiv, riscul relativ: 0,875 [95% interval de încredere: 0,4408, 1,7369], p = 0,8488) nici de TLS clinic (1,7% și 1,2% febuxostat și alopurinol, respectiv; riscul relativ: 0,994 p [95% interval de încredere: 0,9691, 1,0199]; p = 1,0000). Incidența semnelor generale de tratament de urgență și simptomelor și reacțiilor adverse a fost de 67,6% față de 64,7% și 6,4% față de 6,4% cu febuxostat și respectiv alopurinol. În studiul FLORENCE, febuxostat a demonstrat un control superior al valorilor plasmatice de acid uric,

comparativ cu alopurinol la pacienții programați pentru a utiliza acest medicament. Nu există informații disponibile în prezent pentru a compara febuxostat cu rasburicază. Eficacitatea și siguranța febuxostat nu a fost stabilită la pacienții cu TLS acută, severă, de exemplu, la pacienții care nu au răspuns la alte terapii de scădere a concentrațiilor de urați.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrație plasmatică în funcție de timp (ASC) a febuxostatului au crescut proporțional cu doza, după administrarea de doze unice și repetate de 10 mg până la 120 mg. Pentru dozele cuprinse între 120 mg și 300 mg, pentru febuxostat s-a observat o creștere a ASC mai mare decât proporțională cu doza. Nu există o acumulare importantă în cazul administrării de doze cuprinse între 10 mg și 240 mg la intervale de 24 ore. Febuxostatul are un timp mediu aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 5 până la 8 ore.

Au fost efectuate analize populaționale de farmacocinetică/farmacodinamie la 211 pacienți cu hiperuricemie și gută, tratați cu febuxostat 40-240 mg zilnic. În general, parametri farmacocinetici ai febuxostatului estimați prin aceste analize sunt în concordanță cu cei obținuți de la subiecții sănătoși, indicând faptul că subiecții sănătoși sunt reprezentativi pentru evaluarea farmacocinetică/farmacodinamică la populația pacienților cu gută.

Absorbție

Febuxostatul se absoarbe rapid (t_{max} de 1,0-1,5 ore) și în proporție mare (cel puțin 84%). După doze unice sau repetate de 80 și 120 mg administrate oral o dată pe zi, C_{max} este de aproximativ 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$, respectiv 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Biodisponibilitatea absolută a formulării comprimat de febuxostat nu a fost studiată.

După administrarea orală a unor doze repetate de 80 mg o dată pe zi sau a unei doze unice de 120 mg cu o masă bogată în grăsimi, a existat o scădere a C_{max} cu 49%, respectiv 38% și o scădere a ASC cu 18%, respectiv 16%. Cu toate acestea, în timpul studierii nu au fost observate modificări semnificative clinic ale reducerii procentuale a concentrației serice de acid uric (doze repetate de 80 mg). De aceea, febuxostat poate fi administrat fără legătură cu orarul meselor.

Distributie

Volumul aparent de distribuție al febuxostatului la starea de echilibru (V_{ss}/F) variază între 29 și 75 L după administrarea orală a unor doze de 10-300 mg. Legarea febuxostatului de proteinele plasmatică este de aproximativ 99,2% (în principal de albumină) și este constantă în intervalul concentrațiilor atinse la doze de 80 și 120 mg. Legarea metabolizilor activi de proteinele plasmatică variază între aproximativ 82% și 91%.

Metabolizare

Febuxostatul este metabolizat în proporție mare prin conjugare prin sistemul enzimatic uridină difosfat glucuronoziltransferază (UDPGT) și prin oxidare prin sistemul citocromului P450 (CYP). Au fost identificați patru metabolizi hidroxil activi farmacologic, dintre care trei apar în plasma umană. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că acești metabolizi oxidativi s-au format în principal prin intermediul CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 sau CYP2C9, iar febuxostatul glucuronoconjugat s-a format în principal prin UGT 1A1, 1A8 și 1A9.

Eliminare

Febuxostatul se elimină atât pe cale hepatică, cât și renală. După administrarea orală a unei doze de 80 mg febuxostat marcat radioactiv cu ^{14}C , aproximativ 49% din doză s-a regăsit în urină sub formă de febuxostat nemodificat (3%), acil-glucuronoconjugat al substanței active (30%), metabolizii săi

oxidativi cunoscuți și conjugării acestora (13%) și alți metaboliți necunoscuți (3%). În plus față de excreția pe cale urinară, aproximativ 45% din doză s-a regăsit în materiile fecale sub formă de febuxostat nemodificat (12%), acil-glucuroconjugat al substanței active (1%), metaboliții săi oxidativi cunoscuți și conjugării acestora (25%) și alți metaboliți necunoscuți (7%).

Insuficiență renală

După administrarea de doze repetate de 80 mg febuxostat la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, C_{max} al febuxostatului nu s-a modificat, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. ASC medie totală a febuxostatului a crescut de aproximativ 1,8 ori de la 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ la grupul cu funcție renală normală la 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ la grupul cu disfuncție renală severă. C_{max} și ASC ale metaboliților activi au crescut până la de 2 ori, respectiv de 4 ori. Cu toate acestea, nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

După administrarea de doze repetate de 80 mg febuxostat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B), C_{max} și ASC ale febuxostatului și metaboliților săi nu au suferit modificări semnificative comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Vârsta

Nu au fost observate modificări semnificative ale ASC ale febuxostatului sau metaboliților săi după administrarea orală de doze repetate de febuxostat la pacienții vârstnici, comparativ cu subiecții sănătoși mai tineri.

Sexul

După administrarea orală de doze repetate de febuxostat, C_{max} și ASC au fost cu 24%, respectiv 12% mai mari la femeii decât la bărbați. Cu toate acestea, C_{max} și ASC corectate în funcție de greutate au fost similare la ambele sexe. Nu este necesară modificarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, în general, au fost observate efecte la expuneri care depășesc expunerea maximă la om.

Modelarea și simularea farmacocinetică a datelor de la șobolan, indică faptul că, în cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza clinică de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

La masculii de șobolan, s-a observat o creștere semnificativă statistic a tumorilor vezicii urinare (papilom cu celulă tranzițională și carcinom) numai în asociere cu calculi xantini la grupul cărui i s-au administrat doze mari, de aproximativ 11 ori expunerea de la om. Nu a existat nicio creștere semnificativă a niciunui alt tip de tumoare la șoarece sau șobolan, masculi sau femele. Aceste constatări se consideră o consecință a metabolismului purinic specific speciei și compoziției urinei și nu au relevanță pentru utilizarea clinică.

O serie standard de teste de genotoxicitate nu a relevat niciun efect genotoxic cu relevanță biologică al febuxostatului.

S-a constatat că, în doze administrate oral de până la 48 mg/kg și zi, febuxostatul nu are niciun efect asupra fertilității și funcției de reproducere la masculii și femelele de șobolan.

Nu a existat nicio dovadă de afectare a fertilității, de efecte teratogene sau de efecte nocive pentru făt, datorate febuxostatului. A existat o toxicitate maternă la doze mari, însoțită de o reducere a indicelui de înțârcare și o dezvoltare redusă a puilor la șobolani, la doze de aproximativ 4,3 ori mai mari decât expunerea la om. Studiile de teratogenitate efectuate la femelele de șobolan gestante, cu doze de aproximativ 4,3 ori mai mari decât expunerea la om, și la femelele de iepure gestante, cu doze de aproximativ 13 ori mai mari decât expunerea la om, nu au relevat efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Hidroxipropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă
Talc

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Etilceluloză
Oxid galben de fer (E 172)
Triacetin
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Pentru flacoane: A se utiliza în 180 zile de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (PVC/oPA/Al)/Al (cu desicant încorporat) 14, 28, 84 comprimate, blistere calendar de 28, 84 de comprimate și blistere perforate unidoză de 28 x 1 comprimate.

Blistere (PVC/oPA/Al)/Al cu 14, 28, 42 comprimate, blistere calendar cu 28 de comprimate și blistere perforate unidoză cu 28 x 1 comprimate și ambalaj multiplu cu 84 (2 cutii cu 42) comprimate.

Flacon din PEÎD cu capac filetat din polipropilenă (PP) cu desicant care conține 28 sau 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu> .

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungaria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (BLISTERE ȘI FLACOANE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate
febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

[Blister]

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
42 comprimate filmate
84 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate (calendar)
84 comprimate filmate (calendar)

[Flacoane]

28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Pentru flacoane: A se utiliza în 180 zile de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate

febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 84 (2 cutii cu 42) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1194/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate

febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

42 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1194/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate
febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în 180 zile de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate
febuxostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

[Doar pentru blistere tip calendar]:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE (BLISTERE ȘI FLACOANE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate
febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

[Blister]e

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
42 comprimate filmate
84 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate (calendar)
84 comprimate filmate (calendar)

[Flacoane]

28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Pentru flacoane: A se utiliza în 180 zile de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate

febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 84 (2 cutii cu 42) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1194/028

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate

febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

42 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1194/028

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate
febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține febuxostat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în 180 zile de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate
febuxostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

[Doar pentru blistere tip calendar]:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Febuxostat Mylan 80 mg comprimate filmate Febuxostat Mylan 120 mg comprimate filmate febuxostat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Febuxostat Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Febuxostat Mylan
3. Cum să luați Febuxostat Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Febuxostat Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Febuxostat Mylan și pentru ce se utilizează

Febuxostat Mylan comprimate conține substanța activă febuxostat și se utilizează pentru tratamentul gutei, care este asociată cu un exces al unei substanțe chimice denumite acid uric (urat) în organism. La unele persoane, cantitatea de acid uric se acumulează în sânge și poate deveni prea mare pentru a putea rămâne solubilă. Când se întâmplă acest lucru, se pot forma cristale de urați la și în jurul articulațiilor și rinichilor. Aceste cristale pot determina durere bruscă și puternică, înroșire, încălzire și umflare a unei articulații (cunoscută sub denumirea de criză de gută). Dacă nu sunt tratate, se pot forma depuneri mai mari, denumite tofi gutoși, în și în jurul articulațiilor. Acești tofi gutoși pot deteriora articulația și osul.

Febuxostat Mylan acționează prin reducerea concentrațiilor de acid uric. Menținerea concentrațiilor de acid uric la un nivel redus prin administrarea de Febuxostat Mylan o dată pe zi oprește formarea cristalelor și, în timp, reduce simptomele. Menținerea concentrațiilor de acid uric la un nivel suficient de mic o perioadă destul de lungă de timp poate, de asemenea, să micșoreze tofii gutoși.

Febuxostat Mylan 120 mg comprimate este, de asemenea, utilizat pentru a trata și preveni valorile crescute de acid uric din sânge care pot apărea la începutul chimioterapiei pentru cancer de sânge. Când se administrează chimioterapie, celulele canceroase sunt distruse, iar valorile acidului uric în sânge cresc în consecință, cu excepția cazului când este prevenită formarea acidului uric.

Febuxostat Mylan este destinat adulților.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Febuxostat Mylan

Nu luați Febuxostat Mylan:

- dacă sunteți alergic la febuxostat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Febuxostat Mylan, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau alte probleme la inimă
- Dacă aveți sau ați avut afecțiuni ale rinichiului și/sau reacții alergice grave la alopurinol (un medicament folosit pentru tratarea gutei)
- Dacă aveți sau ați avut afecțiuni ale ficatului sau anomalii ale testelor funcției ficatului
- Dacă urmați tratament pentru concentrații mari ale acidului uric ca urmare a sindromului Lesch-Nyhan (o boală ereditară rară, în care există prea mult acid uric în sânge)
- Dacă aveți probleme cu glanda tiroidă

Dacă ați avut reacții alergice la Febuxostat Mylan întrerupeți administrarea acestui medicament (vezi de asemenea pct. 4).

Posibile simptome la reacțiile alergice pot fi:

- erupții la nivelul pielii care includ forme severe (de exemplu pustule, noduli, erupție cu mâncărime, erupție exfoliativă), mâncărime
- umflarea membrelor și a feței
- dificultate în respirație
- febră asociată cu mărirea ganglionilor limfatici
- dar, de asemenea, reacții alergice care pun viața în pericol asociate cu stop cardiac și circulator. Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă definitiv tratamentul cu Febuxostat Mylan.

Au existat raportări rare de erupții ale pielii care pot pune viața în pericol (sindromul Stevens-Johnson) asociate cu utilizarea febuxostat, care apar inițial ca pete roșii cu aspect “de țintă” sau sub formă de pete circulare adesea cu pustule în mijlocul lor. Aceste reacții adverse pot de asemenea, include, ulceratii în gură, gât, nas, organe genitale și conjunctivită (ochi roșii și umflați). Erupția pielii poate progresa până la apariția pustulelor pe suprafețe mari sau descuamarea pielii.

Dacă ați făcut sindrom Stevens-Johnson la utilizarea febuxostat, nu mai puteți utiliza niciodată Febuxostat Mylan. Dacă prezentați o erupție la nivelul pielii sau aceste simptome la nivelul pielii consultați imediat un medic și spuneți-i că luați acest medicament.

Dacă aveți acum o criză de gută (instalare bruscă a durerii severe, sensibilității, înroșirii, căldurii și umflării unei articulații), așteptați să treacă criza de gută înainte de a începe tratamentul cu Febuxostat Mylan.

La unele persoane, crizele de gută pot izbucni la începerea tratamentului cu anumite medicamente care controlează concentrația de acid uric. Episoadele acute nu apar la toată lumea, însă este posibil să aveți un episod acut chiar dacă luați Febuxostat Mylan și mai ales în primele săptămâni sau luni de tratament. Este important să continuați să luați Febuxostat Mylan chiar dacă aveți un episod acut, deoarece Febuxostat Mylan continuă să lucreze pentru a reduce concentrația de acid uric. În timp, crizele de gută vor apărea mai rar și vor fi mai puțin dureroase, dacă continuați să luați zilnic Febuxostat Mylan.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie adesea alte medicamente, dacă sunt necesare, care să ajute la prevenirea sau tratamentul simptomelor episoadelor acute (cum sunt durerea și umflarea unei articulații).

La pacienții cu valori foarte crescute de urați (de exemplu la cei aflați în tratament chimioterapic pentru cancer), tratamentul cu medicamente care scad valorile acidul uric ar putea duce la acumularea de xantină în tractul urinar, cu posibile apariții de pietre, chiar dacă acest lucru nu a fost observat la pacienții tratați cu febuxostat pentru sindromul de liză tumorală.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să efectuați analize de sânge pentru a verifica dacă ficatul funcționează normal.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Febuxostat Mylan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este important în special să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe, deoarece acestea pot interacționa cu Febuxostat Mylan, iar medicul dumneavoastră ar putea dori să analizeze măsurile necesare:

- Mercaptopurină (utilizată pentru tratamentul cancerului)
- Azatioprină (utilizată pentru reducerea răspunsului imunitar)
- Teofilină (utilizată pentru tratamentul astmului bronșic)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu se cunoaște dacă febuxostat poate fi nociv pentru făt. Febuxostat Mylan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă febuxostat poate trece în laptele matern. Nu trebuie să utilizați Febuxostat Mylan dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este necesară atenție deoarece este posibil să prezentați amețelă, somnolență, vedere încețoșată și amorțeală sau senzație de furnicături în timpul tratamentului și nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă sunteți afectat.

Febuxostat Mylan conține lactoză

Comprimatele de Febuxostat Mylan conțin lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Febuxostat Mylan

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza uzuală este de un comprimat pe zi. Pe partea din spate a blisterului calendar sunt înscrise zilele săptămânii pentru a vă ajuta să verificați dacă ați luat o doză în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie înghițite și pot fi administrate cu sau fără alimente.

Gută

Febuxostat Mylan este disponibil sub formă de comprimate fie de 80 mg fie de 120 mg. Medicul dumneavoastră vă va prescrie concentrația cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Continuați să luați Febuxostat Mylan zilnic, chiar dacă nu aveți un episod acut de gută sau o criză.

Prevenția și tratamentul valorilor crescute de acid uric la pacienții cărora li se efectuează chimioterapie în cancer

Febuxostat Mylan este disponibil sub forma unui comprimat de 120 mg.

Începeți să luați Febuxostat Mylan cu două zile înainte de chimioterapie și continuați utilizarea acestuia în funcție de sfatul medicului dumneavoastră. De obicei, tratamentul este de scurtă durată.

Dacă luați mai mult Febuxostat Mylan decât trebuie

În cazul unui supradozaj accidental, întrebați-l pe medicul dumneavoastră ce trebuie să faceți sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Febuxostat Mylan

Dacă uitați să luați o doză de Febuxostat Mylan, luați-o imediat ce vă amintiți, exceptând situația în care este aproape timpul să luați doza următoare, caz în care nu mai luați doza uitată și luați-o pe următoarea, la ora normală. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Febuxostat Mylan

Nu încetați să luați Febuxostat Mylan fără recomandarea medicului, chiar dacă vă simțiți mai bine. Dacă încetați să luați Febuxostat Mylan, concentrația de acid uric poate începe să crească, iar simptomele dumneavoastră se pot agrava, datorită formării de cristale noi de urați în și în jurul articulațiilor și rinichilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Înterupeți administrarea acestui medicament și contactați imediat medicul dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat departament de urgențe al unui spital dacă apar următoarele reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 pacienți) deoarece o reacție alergică severă poate urma:

- reacții anafilactice, hipersensibilitate la medicament (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”)
- erupții pe piele care pun viața în pericol caracterizate prin formare de vezicule și descumarea pielii și suprafețele cavităților corpului, de exemplu mucoasa gurii și mucoasa genitală, ulceratii dureroase la nivelul gurii și/sau zonelor genitale, însoțite de febră, durere în gât și oboseală (sindromul Stevens- Johnson/necroliză epidermică toxică), sau prin mărirea ganglionilor limfatici, hepatomegalie, hepatită (până la insuficiență hepatică), creșterea numărului globulelor albe din sânge (reacție medicamentoasă asociată cu eozinofilia și simptome sistemice) (vezi pct. 2)
- erupții generalizate pe piele

Alte reacții adverse care nu sunt menționate mai sus sunt enumerate mai jos:

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10) sunt:

- rezultate anormale ale testului hepatic
- diaree
- durere de cap
- erupții ale pielii (incluzând variate tipuri de erupții, vedeți mai jos la punctele „mai puțin frecvente” și „rare”)
- greață
- agravarea simptomelor gutei
- umflarea localizată ca urmare a acumulării de lichid în țesuturi (edeme)

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (care pot afecta până la 1 pacient din 100) sunt:

- scăderea poftei de mâncare, modificări ale concentrațiilor de zahăr din sânge (diabet zaharat), un simptom putând fi setea excesivă, creșterea concentrației de grăsimi din sânge, creșterea greutateii corporale
- pierderea apetitului sexual
- dificultăți la adormire, somnolență
- amețelă, amorțelă sau senzație de furnicături, alterarea sau reducerea simțurilor (hipoestezie, hemipareză sau parestezie) alterarea simțului gustului, diminuarea simțului mirosului (hiposmie),
- modificări ale traseului ECG, bătaii neregulate sau rapide ale inimii, perceperea bătailor inimii (palpitații)
- bufeuri sau îmbujorare (de exemplu înroșirea feței sau a gâtului), creșterea tensiunii arteriale, sângerare (hemoragie, întâlnită numai la pacienții care au făcut chimioterapie pentru boli ale sângelui)
- tuse, scurtarea respirației, disconfort sau durere în piept, inflamația mucoasei nazale și/sau gâtului (infecția tractului respirator superior), bronșită
- uscăciunea gurii, durere/disconfort abdominal sau gaze, arsuri/indigestie, constipație, scaun mai frecvent, vărsături, disconfort gastric
- mâncărimi, urticarie, inflamație a pielii, modificări de culoare ale pielii, pete mici, roșii sau violet pe piele, pete mici, plate, roșii pe piele, zonă plată, roșie pe piele care este acoperită cu mici umflături confluențe, erupții pe piele, zone de roșeață și pete pe piele, alte tipuri de probleme la nivelul pielii
- crampe musculare, slăbiciune musculară, durere în mușchi/articulații, bursită sau artrită (inflamație a articulațiilor, însoțită de regulă de durere, umflare și/sau rigiditate), durere în extremități, durere de spate, spasme musculare
- prezența sângelui în urină, urinare anormal de frecventă, valori anormale ale analizelor de urină (concentrație crescută a proteinelor din urină), o reducere a capacității rinichilor de a funcționa corespunzător
- oboseală, umflătură localizată datorată retenției de lichide în țesuturi (edem), durere în piept, disconfort în piept
- pietre la nivelul veziculei biliare sau ductului biliar (colecistiază)
- creșterea concentrației hormonilor de stimulare tiroidiană (TSH)
- modificări de ordin biochimic ale sângelui sau ale numărului de celule din sânge sau trombocite (valori anormale ale analizelor de sânge)
- pietre la rinichi
- dificultăți ale erecției

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000) sunt:

- leziuni la nivelul mușchilor, o afecțiune care, în cazuri rare, poate fi gravă. Aceasta poate provoca probleme la nivelul mușchilor și, în special, în cazul în care, în același timp, vă simțiți rău sau aveți temperatură ridicată, aceasta poate fi cauzată de leziune anormală la nivelul mușchilor. Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți dureri la nivelul mușchilor, sensibilitate sau slăbiciune
- umflare severă a straturilor profunde ale pielii, mai ales în jurul buzelor, ochilor, organelor genitale, mâinilor, picioarelor sau limbii, cu posibila instalare bruscă a respirației dificile.
- febră ridicată în combinație cu erupții pe piele asemănătoare celor din rujeolă, mărirea ganglionilor limfatici, mărirea ficatului, hepatita (până la insuficiență hepatică), creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoza cu sau fără eozinofilie)
- înroșirea pielii (eritem), erupții la nivelul pielii de diferite tipuri (de exemplu asociate cu mâncărime, cu pete albe, cu vezicule, cu pustule care conțin puroi, erupții pe piele datorate rujeolei), eritem pe suprafață mare, necroză și detașare buloasă a epidermei și a mucoaselor care duce la exfoliere și posibil sepsis (sindrom Stevens-Johnson / necroliză epidermică toxică)
- nervozitate
- senzație de sete
- zgomote în urechi
- vedere încețoșată, modificări ale vederii
- căderea părului

- ulcerații ale mucoasei gurii
- inflamația pancreasului: simptome frecvente sunt durere abdominală, greață și vărsături
- transpirații abundente
- modificări ale greutății corporale (creștere/scădere), creșterea poftei de mâncare, pierderea fără control a poftei de mâncare (anorexia)
- slăbiciune musculară și/sau articulară
- scăderea anormală a celulelor sanguine (albe sau roșii)
- nevoia urgentă de a urina
- modificări sau reduceri ale cantității de urină din cauza inflamației rinichilor (nefrita tubulointerstițială)
- inflamația ficatului (hepatita)
- îngălbenirea pielii (icter)
- leziuni ale ficatului
- creșterea valorilor de creatinfosfokinază în sânge (un indicator al leziunilor musculare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Febuxostat Mylan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru flacoane, după prima deschidere a se folosi în termen de 180 zile.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Febuxostat Mylan

Substanța activă este febuxostat. Fiecare comprimat conține 80 mg sau 120 mg febuxostat.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: lactoză (vezi pct. 2, “Febuxostat Mylan conține lactoză”), celuloză microcristalină, stearat de magneziu, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal hidratat, dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă și talc.

Filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan (E171), etilceluloză, oxid galben de fer (E172), triacetin și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Febuxostat Mylan și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Febuxostat Mylan sunt bicoavenxe, au formă de capsulă și sunt de culoare galbenă. Comprimatele de 80 mg sunt marcate cu M pe o parte a comprimatului și cu FX3 pe cealaltă parte. Comprimatele de 120 mg sunt marcate cu M pe o parte a comprimatului și cu FX4 pe cealaltă parte.

Febuxostat Mylan 80 mg și 120 mg comprimate filmate sunt disponibile în ambalaje cu blistere ce conțin 14, 28, 42 și 84 comprimate, ambalaje cu blistere tip calendar cu 28 și 84 comprimate, și blistere perforate unidoză de 28 x 1 comprimate și în ambalaje multiple cu 84 comprimate filmate ce conțin 2 cutii, fiecare conținând 42 comprimate filmate.

Febuxostat Mylan 80 mg și 120 mg comprimate filmate sunt disponibile în flacoane de plastic cu 28 și 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungaria

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 EΠE
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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>