

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 236,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene bikonveksne tablete v obliki kapsul, velikosti približno 16 × 7 mm, z vtisnjeno oznako »M« na eni in »FX3« na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje kronične hiperurikemije v primerih, ko je že prišlo do odlaganja kristalov urata (vključno s primeri, kjer so ali so kdaj prej bili prisotni tofi ali uratni artritis). Zdravilo Febuksostat Mylan je indicirano pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni peroralni dnevni odmerek zdravila Febuksostat Mylan je 80 mg enkrat na dan ne glede na uživanje hrane. Če je po 2-4 tednih koncentracija sečne kisline v serumu > 6 mg/dl (357 μmol/l), je smiselno razmisliti o jemanju zdravila Febuksostat Mylan v odmerku 120 mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Febuksostat Mylan se lahko preverjanje sečne kisline v serumu izvede že po 2 tednih. Terapevtski cilj je zmanjšati in vzdrževati koncentracijo sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 /l).

Za preprečevanje ponovnega zagona protina je priporočeno preventivno zdravljenje vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejši*

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2) niso povsem ovrednotili.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Učinkovitosti in varnosti febeksostata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso raziskovali.

Priporočeni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter je 80 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni veliko podatkov.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost febeksostata pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Febeksostat Mylan se jemlje peroralno, s hrano ali brez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.8).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Srčno-žilne bolezni

Zdravljenje bolnikov z ishemično boleznijo srca ali kongestivnim srčnim popuščanjem s febeksostatom ni priporočljivo.

Poročila raziskovalcev kažejo na številčno večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov APTC (opredeljenih kot končne točke v raziskavi Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), vključno s srčno-žilno smrtjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida, možgansko kapjo brez smrtnega izida) v skupini, zdravljeni s febeksostatom, v primerjavi s skupino, zdravljeno z alopurinolom v študijah APEX in FACT (1,3 v primerjavi z 0,3 dogodka na 100 bolniških let), ne pa tudi v študiji CONFIRMS (glejte poglavje 5.1 za podrobnejši opis študij). Poročila raziskovalcev o srčno-žilnih dogodkih APTC v kombiniranih študijah 3. faze (APEX, FACT in CONFIRMS študijah) so bila 0,7 v primerjavi z 0,6 dogodka na 100 bolniških let. Raziskovalci so v dolgotrajnih podaljšanih študijah poročali o pojavnosti dogodka APTC 1,2 za febeksostat in 0,6 dogodka za alopurinol na 100 bolniških let, vendar pa statistično pomembnih razlik niso potrdili. Vzročna povezava s febeksostatom ni bila dokazana. Pri teh bolnikih so bili ugotovljeni naslednji dejavniki tveganja: anamneza aterosklerotične bolezni in/ali miokardnega infarkta ali kongestivnega srčnega popuščanja.

#### Alergija na zdravilo/preobčutljivost

Izkušnje v obdobju po trženju kažejo, da so se redko pojavile resne alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno z življenjsko nevarnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in akutno anafilaktično reakcijo/šokom. V večini primerov so se te reakcije pojavile v prvih mesecih zdravljenja s febeksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali preobčutljivosti na alopurinol. Resnim preobčutljivostnim reakcijam, vključno z reakcijami na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), je v nekaterih primerih pridružena zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti in prizadetost ledvic ali jeter.

Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter pozorno spremljati simptome alergijskih/preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje s febeksostatom je treba nemudoma prekiniti, če nastane resna alergijska/preobčutljivostna reakcija, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, saj je z zgodnjo ukinitvijo zdravljenja povezana boljša prognoza. Pri bolnikih, kjer pride do nastanka alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in akutno anafilaktično reakcijo/šokom, se febeksostata ne sme nikoli ponovno uvajati.

### Akutni zagon protina (izbruhi protina)

Zdravljenje s febuksostatom se ne sme začeti, dokler se akutni zagon protina popolnoma ne izboljša. Ob začetku zdravljenja se lahko pojavi izbruh protina zaradi spremenjene ravni sečne kisline v serumu, kar povzroči mobilizacijo urata iz depozitov v tkivih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Ob začetku zdravljenja s febuksostatom se za preprečitev ponovnega izbruha priporoča preventivno zdravljenje z NSAID ali kolhicinom vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem s febuksostatom pojavi izbruh protina, se zdravljenja ne sme prekiniti. Izbruh protina je treba obravnavati sočasno in posameznemu bolniku primerno. Dolgotrajno zdravljenje s febuksostatom zmanjša pogostnost in intenzivnost izbruhov protina.

### Odlaganje ksantina

V redkih primerih lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu pri bolnikih z zelo povišano stopnjo nastajanja urata (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) naraste toliko, da se pojavi odlaganje v sečilih. Ker z uporabo febuksostata pri teh bolnikih ni izkušenj, se uporaba pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

### Merkaptopurin/azatioprin

Uporabe febuksostata se ne priporoča pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z merkaptopurinom/azatioprinom, saj lahko febuksostat z inhibicijo ksantinske oksidaze povzroči povečano plazemsko koncentracijo merkaptopurin/azatioprina, kar lahko povzroči hudo toksičnost. Na ljudeh ni bilo izvedene nobene študije medsebojnega delovanja zdravil.

Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerek merkaptopurina/azatioprina. Na podlagi modeliranja in simulacije analiznih podatkov iz predkliničnih študij, izvedenih na podganah, se mora odmerek merkaptopurina/azatioprina, ob sočasnem jemanju s febuksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.5 in 5.3).

Bolnike je potrebno skrbno nadzirati, odmerek merkaptopurina/azatioprina pa mora biti posledično prilagojen glede na oceno terapevtskega odgovora in pojava morebitnih toksičnih učinkov.

### Bolniki po presaditvi organa

Ker z uporabo pri bolnikih po presaditvi organa ni izkušenj, uporaba febuksostata pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

### Teofilin

Ob sočasnem jemanju 80 mg febuksostata in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih ni bilo nikakršnih farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 4.5). 80 mg febuksostata se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom, lahko uporablja brez tveganja za povečanje plazemskih vrednosti teofilina. Na voljo ni podatkov za 120 mg febuksostata.

### Motnje delovanja jeter

V kombiniranih kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti pri rezultatih testov delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febuksostatom (5,0 %). Preverjanje delovanja jeter se priporoča pred začetkom zdravljenja s febuksostatom in nato periodično v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

### Motnje delovanja ščitnice

V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so pri bolnikih, ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju s febeksostatom (5,5 %), opazili povišane vrednosti TSH ( $> 5,0 \mu\text{i.e./ml}$ ). Pri uporabi febeksostata pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

### Laktoza

Tablete febeksostata vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Merkaptopurin/azatioprin

Na podlagi poznavanja mehanizma delovanja febeksostata na zaviranje ksantinske oksidaze se sočasnega jemanja ne priporoča. Zaviranje ksantinske oksidaze s febeksostatom lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil, kar vodi do toksičnosti. Študij medsebojnega delovanja febeksostata z zdravili (razen s teofilinom), ki se presnavljajo s ksantinsko oksidazo na ljudeh niso izvedli.

Modeliranje in simulacija analiznih podatkov predklinične študije, izvedene na podganah, v primeru sočasnega jemanja s febeksostatom kažejo, da je potrebno odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Študij medsebojnega delovanja febeksostata z drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki niso izvedli. Podatkov o varnosti uporabe febeksostata med zdravljenjem z drugimi citotoksini ni.

### Rosiglitazon/substrat CYP2C8

Pokazalo se je, da je febeksostat šibak zaviralec encima CYP2C8 in vitro. V študiji na zdravih prostovoljcih sočasno jemanje 120 mg febeksostata štirikrat na dan in enkratnega 4 mg peroralnega odmerka rosiglitazona ni imelo nobenega farmakokinetičnega učinka na rosiglitazon in njegove N-demetilrosiglitazon presnovke, kar nakazuje, da febeksostat ni zaviralec encima CYP2C8 in vivo. Tako pri sočasni uporabi febeksostata z rosiglitazonom ali drugimi substrati CYP2C8 ni za pričakovati potrebe po prilagoditvi odmerka učinkovin.

### Teofilin

Študijo medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih s febeksostatom so izvedli z namenom ugotoviti ali zaviranje ksantinske oksidaze poviša raven teofilina, o čemer so poročali pri drugih zaviralcih ksantinske oksidaze. Rezultati študije na zdravih prostovoljcih so pokazali, da sočasno jemanje 80 mg febeksostata štirikrat na dan in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku, nima učinka na farmakokinetiko ali varnost teofilina. Zato ob sočasnem jemanju 80 mg febeksostata in teofilina ni potrebna posebna previdnost. Na voljo ni podatkov za 120 mg febeksostata.

### Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febeksostata je odvisna od encimov uridil-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT). Zdravila, ki zavirajo glukuronidacijo, kot so NSAID in probenecid, lahko zato teoretično vplivajo na izločanje febeksostata. Pri zdravih prostovoljcih je bila sočasna uporaba febeksostata in naproksena v odmerku 250 mg dvakrat na dan povezana z večjo izpostavljenostjo febeksostatu ( $C_{\text{max}}$  28 %, AUC 41 % in  $t_{1/2}$  26 %). V kliničnih študijah uporaba naproksena ali drugih NSAID/zaviralcev COX-2 ni bila povezana z nobenim klinično pomembnim povečanjem števila neželenih učinkov.

Febeksostat se lahko uporablja skupaj z naproksenom, pri čemer odmerka febeksostata ali naproksena ni treba prilagoditi.

### Induktorji glukuronidacije

Močni induktorji encimov UGT lahko pospešijo presnovo febeksostata in zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Zato se 1-2 tedna po uvedbi zdravljenja z močnimi zaviralci glukuronidacije priporoča nadzor sečne kisline v serumu. Nasprotno pa lahko prenehanje zdravljenja z induktorjem povzroči povišane ravni febeksostata v plazmi.

#### Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se lahko daje sočasno s kolhicinom ali indometacinom brez prilagoditve odmerka febeksostata ali zdravilne učinkovine, ki se daje hkrati.

Prilagoditev odmerka febeksostata, če se daje sočasno s hidroklorotiazidom, ni potrebna.

Prilagoditev odmerka varfarina, če se daje sočasno s febeksostatom, ni potrebna. Dajanje febeksostata (80 mg ali 120 mg enkrat na dan) z varfarinom ni imelo učinka na farmakokinetiko varfarina pri zdravih osebah. Tudi INR in aktivnost faktorja VII se nista spremenili pri sočasnem dajanju febeksostata.

#### Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febeksostat *in vitro* šibek zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali febeksostat v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22 % povečanja AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibek zaviralni učinek febeksostata na encim CYP2D6 *in vivo*.

Zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri sočasnem dajanju febeksostata z drugimi substrati za CYP2D6 prilagoditi odmere učinkovin.

#### Antacidi

Pokazalo se je, da sočasno zaužitje antacida, ki vsebuje magnezijev hidroksid in aluminijev hidroksid, upočasnijo absorpcijo febeksostata (za približno 1 uro) in povzroči 32 % znižanje  $C_{max}$ , toda značilne spremembe AUC niso opazili. Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na uporabo antacida.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki, zbrani pri zelo majhnem številu nosečnic, niso pokazali neželenih učinkov febeksostata na nosečnost ali zdravje zarodka/novorojenca. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Febeksostata med nosečnostjo ne smete uporabljati.

#### Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh febeksostat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje učinkovine v mleko in slabši razvoj dojenih mladičev. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Febeksostata med dojenjem ne smete uporabljati.

#### Plodnost

Študije o razmnoževanju na živalih v odmerkih do 48 mg/kg/dan so pokazale, da ni z odmerkom odvisnih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek febeksostata na plodnost pri človeku ni znan.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Po uporabi febuksostata so poročali o neželenih učinkih, kot so zaspanost, omotica, parestezija in zamegljen vid. Bolniki morajo biti pred vožnjo, uporabo strojev ali udeležbo v tveganih dejavnostih previdni, dokler niso povsem prepričani, da febuksostat ne vpliva negativno na opravljanje teh dejavnosti.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnem preskušanju (4.072 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 10 mg do 300 mg) in v obdobju trženja so zagoni putike, nenormalnosti delovanja jeter, driska, navzea, glavobol, izpuščaj in edem. Ti neželeni učinki so bili glede na resnost v glavnem blagi do zmerni. V obdobju trženja so poročali o redkih resnih preobčutljivostnih reakcijah na febuksostat, pri čemer so bile nekatere povezane s sistemskimi simptomi.

##### Razvrščeni neželeni učinki

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s febuksostatom, so naštetih spodaj.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

*Preglednica 1: Neželeni učinki v kombiniranih študijah 3. faze, dolgoročnih podaljšanih študijah in v obdobju trženja*

Bolezni krvi in limfnega sistema	<u>Redki</u> pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*
Bolezni imunskega sistema	<u>Redki</u> anafilaktične reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	<u>Občasni</u> povečanje ščitnico stimulirajočega hormona (TSH)
Očesne bolezni	<u>Redki</u> zamegljen vid
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti***</u> zagoni protina <u>Občasni</u> diabetes mellitus, hiperlipidemija, zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase <u>Redki</u> zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, anoreksija
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> zmanjšanje libida, nespečnost <u>Redki</u> živčnost
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> glavobol <u>Občasni</u> omotica, parestezija, hemipareza, somnolenca, spremenjeno okušanje, hipoestezijska, zmanjšana sposobnost voha
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Redki</u> tinitus
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> hipertenzija, zardevanje, navali vročine
Bolezni dihal	<u>Občasni</u>

	dispneja, bronhitis, okužba zgornjih dihal, kašelj
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> driska **, navzea <u>Občasni</u> bolečine v trebuhu, distenzija trebuha, gastroezofagealni refluks, bruhanje, suha usta, dispepsija, zaprtost, pogosto odvajanje blata, flatulenca, nelagodje v prebavilih <u>Redki</u> pankreatitis, razjede v ustih
Bolezni jeter in žolčevodov	<u>Pogosti</u> nenormalni rezultati jetrne funkcije** <u>Občasni</u> holelitiaza <u>Redki</u> hepatitis, zlatenica*, poškodba jeter*
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo, glejte spodaj) <u>Občasni</u> dermatitis, urtikarija, srbenje, razbarvanje kože, razjede na koži, petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj <u>Redki</u> toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, generaliziran izpuščaj (resen)*, eritem, eksfoliativni izpuščaj, folikularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj*, eritematozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, alopecija, čezmerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Občasni</u> artralgija, artritis, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabeledost, mišični krči, mišična togost, burzitis <u>Redki</u> rabdomioliza*, togost sklepov, togost skeletnega mišičja
Bolezni ledvic in sečil	<u>Občasni</u> odpoved ledvic, nefrolitiaza, hematurija, polakisurija, proteinurija <u>Redki</u> tubulointersticijski nefritis*, nuja po odvajanju urina
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Občasni</u> erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti</u> edem <u>Občasni</u> utrujenost, bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu <u>Redki</u> žeja
Preiskave	<u>Pogosti</u> zvišanje amilaze v krvi, znižanje števila trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število limfocitov, povečane vrednosti kreatina v krvi, povečane vrednosti kreatinina v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina, povečanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi, zvišanje ravni holesterola v krvi, zmanjšan hematokrit, povečanje laktat dehidrogenaze v krvi, povečanje kalija v krvi <u>Redki</u> povečanje koncentracije glukoze v krvi, podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas, zmanjšano število rdečih krvnih celic,



	zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi*
--	---

\* Neželeni učinki iz obdobja trženja.

\*\* Driska povzročena z zdravljenjem in nenormalni testi jetrne funkcije pri kombiniranih študijah 3. faze, so bili pogostejši pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s kolhicinom.

\*\*\* Glejte poglavje 5.1 za incidenco izbruhov protina v posameznih randomiziranih študijah 3. faze

#### Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja so se pojavile redke resne preobčutljivostne reakcije na febeksostat, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in anafilaktično reakcijo/šokom. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza sta opisani kot progresiven kožni izpuščaj z mehurčki ali razjedami na sluznici in draženjem oči. Preobčutljivostne reakcije na febeksostat so lahko povezane z naslednjimi simptomi: kožne reakcije, za katere je značilno: infiltriran makulopapulozen izpuščaj, generalizirani ali eksfoliativni izpuščaji, pa tudi razjede na koži, edem obraza, zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti kot je trombocitopenija in eozinofilija ter prizadetost enega ali več organov (jeter in ledvic z vključno tubulointersticijskim nefritisom) (glejte poglavje 4.4).

Izbruh putike se je pogosto pojavil takoj po začetku zdravljenja in v prvih mesecih. Zato pogostnost izbruhov putike pada v odvisnosti od časa. Za preprečevanje ponovnega zagona protina se priporoča preventivno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih, ki vzamejo prevelik odmerek, je treba uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline, oznaka ATC: M04AA03

#### Mehanizem delovanja

Sečna kislina je končni produkt presnove purina pri ljudeh in nastaja v kaskadi hipoksantin → ksantin → sečna kislina. Obe stopnji v zgornji transformaciji katalizira ksantinska oksidaza. Febeksostat je derivat 2-ariltiazola, ki svoj terapevtski učinek zmanjšanja sečne kisline v serumu doseže s selektivnim zaviranjem ksantinske oksidaze. Febeksostat je močan, nepurinski selektivni zaviralec ksantinske oksidaze (NP-SIXO) z vrednostjo zaviranja  $K_i$  *in vitro* manj kot en nanomol na liter. Pokazalo se je, da je febeksostat močan zaviralec oksidiranih in reduciranih oblik ksantinske oksidaze. Febeksostat v terapevtskih koncentracijah ne zavira drugih encimov, ki so udeleženi pri presnovi purina ali pirimidina, kot so gvanin deaminaza, hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze, orotat fosforibozil transferaza, orotidin monofosfat dekarboksilaza ali purin nukleozid fosforilaza.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost febeksostata je bila dokazana v treh ključnih študijah 3. faze (dve ključni študiji APEX in FACT ter dodatna študija CONFIRMS, ki so opisane v nadaljevanju) pri 4.101 bolnikih s hiperurikemijo in protinom. V vsaki ključni študiji 3. faze je febeksostat dokazal boljšo sposobnost zmanjšanja in vzdrževanja ravni sečne kisline v serumu v primerjavi z alopurinolom. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študijah APEX in FACT je bil delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu v zadnjih 3 mesecih < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet s febeksostatom, je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu na končnem pregledu < 6,0 mg/dl. Bolniki s presajenimi organi niso bili vključeni v študiji (glejte poglavje 4.2).

*Študija APEX:* Z alopurinolom in s placebom kontrolirana študija učinkovitosti febeksostata (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat - APEX) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 28-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih tisoč dvainsedemdeset (1.072) bolnikov: placebo (n=134), 80 mg febeksostata enkrat na dan (n=267), 120 mg febeksostata enkrat na dan (n=269), 240 mg febeksostata enkrat na dan (n=134) ali alopurinol (300 mg enkrat na dan [n=258] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu ≤ 1,5 mg/dl ali 100 mg enkrat na dan [n=10] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in ≤ 2,0 mg/dl). Za ocenitev varnosti je bil uporabljen odmerek dvesto štirideset mg (240 mg) febeksostata (dvakratni najvišji priporočeni odmerek).

Študija APEX je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja s febeksostatom v odmerku 80 mg enkrat na dan in s 120 mg febeksostata enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom alopurinola 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) pri zmanjšanju koncentracije sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 µmol/l) (glejte preglednico 2 in sliko 1).

*Študija FACT:* Z alopurinolom kontrolirana študija s febeksostatom (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - FACT) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 52-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih sedemsto šestdeset (760) bolnikov: 80 mg febeksostata enkrat na dan (n=256), 120 mg febeksostata enkrat na dan (n=251) ali 300 mg alopurinola enkrat na dan (n=253).

Študija FACT je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja z 80 mg febeksostata in s 120 mg febeksostata enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom alopurinola 300 mg pri zmanjšanju in vzdrževanju ravni sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 µmol/l).

V preglednici 2 so povzeti izidi primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti:

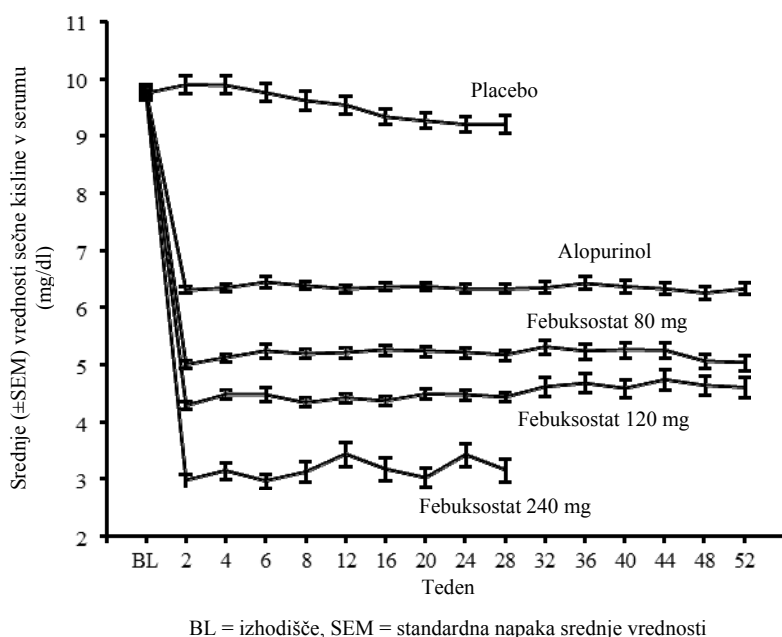
### **Preglednica 2:**

#### **Delež bolnikov s koncentracijo sečne kisline v serumu < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) Zadnji trije mesečni obiski**

Študija	Febeksostat 80 mg enkrat na dan	Febeksostat 120 mg enkrat na dan	Alopurinol 300 / 100 mg enkrat na dan <sup>1</sup>
APEX (28 tednov)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tednov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Združeni rezultati	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
<sup>1</sup> za analize so bili zbrani podatki bolnikov, ki so prejeli bodisi 100 mg enkrat na dan (n=10: bolniki s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl) ali 300 mg enkrat na dan (n=509) * p < 0,001 v primerjavi z alopurinolom, # p < 0,001 v primerjavi z 80 mg			

Febuksostat je takoj in dolgotrajno znižal vrednosti sečne kisline v serumu. Znižanje vrednosti sečne kisline v serumu na < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) so opazili pri obisku v 2. tednu, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja. Srednje vrednosti sečne kisline v serumu glede na čas za vsako skupino dveh ključnih študij 3. faze so prikazane na sliki 1.

**Slika 1: Srednje vrednosti sečne kisline v serumu v kombiniranih ključnih študijah 3. faze**



Opomba: 509 bolnikov je prejelo alopurinol v odmerku 300 mg enkrat na dan; 10 bolnikov s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl je prejelo odmerek 100 mg enkrat na dan (10 od 268 bolnikov v študiji APEX).

Za ocenitev varnosti febuksostata ob dvakratnem najvišjem priporočenem odmerku so uporabili 240 mg febuksostata.

Študija CONFIRMS: študija CONFIRMS je randomizirana, kontrolirana, 26-tedenska študija 3. faze, v kateri se je ocenjevalo varnost in učinkovitost 40 mg in 80 mg odmerkov febuksostata v primerjavi s 300 mg ali 200 mg odmerki alopurinola pri bolnikih s protinom in hiperurikemijo. Skupno je bilo vključenih 2.269 bolnikov: 40 mg febuksostata na dan (n=757), 80 mg febuksostata na dan (n=756) ali 300/200 mg alopurinola na dan (n=756). Najmanj 65 % bolnikov v tej študiji je imelo blago do zmerno okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina 30-89 ml/min). Preventivno zdravljenje zagonov pitike je bilo obvezno v času 26-ih tednov.

Delež bolnikov z nivojem sečne kisline v serumu na končnem pregledu < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) je bil 45 % pri odmerku 40 mg febuksostata, 67% pri 80 mg febuksostata oziroma 42 % pri 300/200 mg alopurinola.

*Primarni opazovani dogodek v podskupini bolnikov z okvaro delovanja ledvic*

V študiji APEX je bila ocenjena učinkovitost pri 40 bolnikih z okvaro delovanja ledvic (tj. izhodiščna vrednost kreatinina v serumu  $> 1,5$  mg/dl in  $\leq 2,0$  mg/dl). Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela alopurinol, je bila višina odmerka omejena na 100 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil v skupini, ki je jemala febeksostat, dosežen pri 44 % (80 mg enkrat na dan), 45 % (120 mg enkrat na dan) in 60 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v primerjavi z 0 % v skupinah, ki so prejemale 100 mg alopurinola enkrat na dan ali placebo.

Klinično pomembnih razlik v odstotku znižanja koncentracije sečne kisline v serumu pri zdravih prostovoljcih niso opazili ne glede na njihovo ledvično delovanje (58 % v skupini z normalnim delovanjem ledvic in 55 % v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic).

Analiza pri bolnikih s protinom in okvaro ledvic je bila nato določena v študiji CONFIRMS in pokazala, da je bil febeksostat statistično pomembno učinkovitejši pri zmanjševanju serumskih ravni sečne kisline na  $< 6$  mg/dl v primerjavi s 300 mg/200 mg alopurinola pri bolnikih s protinom in blago do zmerno okvaro ledvic (65 % bolnikov).

*Primarni opazovani dogodek v podskupini bolnikov z vrednostmi sečne kisline v serumu  $\geq 10$  mg/dl*  
Približno 40 % bolnikov (iz obeh študij APEX in FACT) je imelo izhodiščno vrednost sečne kisline v serumu  $\geq 10$  mg/dl. V tej podskupini je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti (sUA  $< 6,0$  mg/dl pri zadnjih treh pregledih) dosežen pri 41 % (80 mg enkrat na dan), 48 % (120 mg enkrat na dan) in 66 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v skupinah, ki je jemala febeksostat, v primerjavi z 9 % v skupini, zdravljeni s 300 mg ali 100 mg alopurinola enkrat na dan, in 0 % v placebo skupini.

V študiji CONFIRMS je bil delež bolnikov, pri katerih je bil dosežen primarni opazovani dogodek učinkovitosti (sUA  $< 6,0$  mg/dl pri zadnjem pregledu) in z začetno vrednostjo sečne kisline  $\geq 10$  mg/dl, ki so bili zdravljeni z 40 mg febeksostata enkrat na dan 27 % (66/249), 80 mg febeksostata enkrat na dan 49 % (125/254) v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov zdravljenih z 300 mg/200 mg alopurinola enkrat na dan.

*Klinični izidi: Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina*

Študija APEX: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb potreboval zdravljenje zagona putike v skupini s 120 mg febeksostata (36 %), kot v skupini z 80 mg febeksostata (28 %), 300 mg alopurinola (23 %) in placebo (20 %) skupinah. Izbruhi so se povečali po obdobju preventivnega zdravljenja in so se postopoma zniževali skozi daljše časovno obdobje. Pri od 46 % do 55 % zdravljenih oseb pride do izbruhov protina med 8. in 28 tednom. Odstotki izbruhov protina pri preiskovancih v zadnjih 4 tednih študije (tedni od 24 do 28), so bili 15 % (80, 120 mg febeksostata), 14 % (300 mg alopurinola) in 20 % (placebo).

Študija FACT: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb zdravljenih s 120 mg febeksostata (36 %) potreboval zdravljenje zaradi izbruha protina v kot v skupinah zdravljenih z 80 mg febeksostata (22 %) in 300 mg alopurinola (21 %). Po 8-tednov preventivnega zdravljenja se je pojavnost večjega števila napadov protina zmanjšala in se postopoma zniževala (64 % in 70 % oseb je prejelo zdravljenje proti izbruhom protina v tednih od 8 do 52). Izbruhe protina so opazili tudi v zadnjih 4 tednih študije (tedni od 49 do 52) pri 6-8 % (80 mg, 120 mg febeksostata) in 11 % (300 mg alopurinola) oseb.

Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina (v študijah APEX in FACT), je bil številčno nižji v skupinah, ki so dosegle povprečno vrednost urata v serumu po izhodišču  $< 6,0$  mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl ali  $< 4,0$  mg/dl, v primerjavi s skupino, ki je dosegla povprečne vrednosti urata v serumu po izhodišču  $\geq 6,0$  mg/dl v obdobju zadnjih 32 tednov zdravljenja (v intervalih teden 20-24 do teden 49-52).

Med študijo CONFIRMS je bil delež bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina (od 1. dne do 6. meseca) 31 % oziroma 25 % pri skupini z 80 mg febeksostata oziroma alopurinolom. Razlik v deležih bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina, v skupinah z 80 mg in 40 mg febeksostata niso opazili.

### *Dolgotrajne, odprte podaljšane raziskave*

EXCEL študija (C02-021): Excel študija, študija podaljšanje varnosti 3. faze, je potekala tri leta in je bila odprta, multicentrična, randomizirana, s kontrolno skupino zdravljeno s alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili študije ključne 3. faze (APEX in FACT). Skupaj je bilo vključenih 1.086 bolnikov in sicer: 80 mg febeksostata enkrat na dan (n = 649), 120 mg febeksostata enkrat na dan (n = 292) in 300/100 mg alopurinola enkrat na dan (n = 145). Približno 69% zdravljenih bolnikov je doseglo končno stabilno stanje brez potrebne spremembe režima zdravljenja. Bolnike, ki so imeli 3 zaporedne vrednosti sUA na ravni > 6,0 mg/dl, so iz raziskave izključili.

Nivo serumskih uratov se je ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (tj. 91 % in 93 % bolnikov glede na začetno zdravljenje z 80 mg in 120 mg febeksostata oziroma, je bil nivo sUA < 6 mg/dl na mesec 36).

Triletni podatki so pokazali zmanjšanje napadov protina in manj kot 4 % bolnikov je potrebovalo nadaljnjo zdravljenje izbruhov protina (tj. več kot 96 % bolnikov ni bilo potrebno zdraviti zaradi izbruhov protina) v mesecih od 16 do 24 in v mesecih od 30 do 36.

Pri zaključnem obisku je bilo 46 % oziroma 38 % bolnikov stabilnih pri zdravljenju z 80 mg oziroma 120 mg febeksostata enkrat na dan s popolnim razkrojem primarno tipljivega tofa.

Študija FOCUS (TMX-01-005), faze 2, odprta, multicentrična, podaljšane varnosti za bolnike, je potekala 5 let pri bolnikih, ki so zaključili 4 tedne trajajočo dvojno slepo študijo TMX-00-004 zdravljenja s febeksostatom.

Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejemale prvotni odmerek 80 mg febeksostata enkrat na dan. 62 % bolnikov ni potrebovalo prilagajanja odmerka za vzdrževanje sUA <6 mg/dl, 38 % bolnikov pa je potrebovalo prilagoditev odmerjanja, za doseg končnega ciljnega stabilnega odmerka.

Delež bolnikov z vrednostmi uratov v serumu < 6,0 mg/dl (357 mol/l) je bil na zaključnem obisku večji kot 80 % (81-100 %) neodvisno od odmerka febeksostata.

V kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti rezultatov pri testih delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). O podobnem deležu so poročali tudi za alopurinol (4,2 %) (glejte poglavje 4.4). V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so povišane vrednosti TSH (> 5,5  $\mu$ i.e./ml) opazili pri bolnikih, ki so se dolgoročno zdravili s febeksostatom (5,5 %), in pri bolnikih, ki so se zdravili z alopurinolom (5,8 %) (glejte poglavje 4.4).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Pri zdravih prostovoljcih so se največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) in površine pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC) febeksostata po enkratnem in večkratnih odmerkih 10 mg do 120 mg povečevale sorazmerno z odmerkom. Za odmerke med 120 mg in 300 mg so za febeksostat opazili povečanje AUC, ki je bilo večje od sorazmernega z odmerkom. Za odmerke med 10 mg do 240 mg, ki se dajejo vsakih 24 ur, ni omembe vrednega kopičenja. Povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) febeksostata je približno 5 do 8 ur.

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike so bile izvedene pri 211 bolnikih s hiperurikemijo in protinom, zdravljenih s 40-240 mg febeksostata enkrat na dan. Na splošno se parametri farmakokinetike febeksostata, ocenjeni v teh analizah, ujemajo s tistimi, ki so jih pridobili pri zdravih osebah, kar kaže, da so zdrave osebe ustrezne za oceno farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih s protinom.

### Absorpcija

Febuksostat se hitro ( $t_{max}$  1,0-1,5 h) in dobro absorbira (vsaj 84 %). Po enkratnem ali ponavljajočem se peroralnem odmerku 80 mg enkrat na dan je  $C_{max}$  približno 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$ , pri odmerku 120 mg pa 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Absolutne biološke uporabnosti tablet febuksostata niso raziskovali.

Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih 80 mg enkrat na dan ali enkratnem odmerku 120 mg z obrokom, bogatim z maščobami, se je vrednost  $C_{max}$  znižala za 49 % oz. 38 %, AUC pa za 18 % oz. 16 %. Vendar pa klinično pomembnih sprememb znižanja sečne kisline v serumu niso opazili (ponavljajoči se odmerki 80 mg). Zato se lahko febuksostat jemlje ne glede na hrano.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}/F$ ) febuksostata je po peroralnih odmerkih 10-300 mg od 29 do 75 l. Delež vezave febuksostata na plazemske beljakovine je približno 99,2 %, (primarno na albumin) in je enak pri koncentracijah, doseženih z odmerki 80 mg in 120 mg. Delež vezave aktivnih presnovkov na plazemske beljakovine je približno 82 % do 91 %.

### Biotransformacija

Večji del presnove febuksostata poteka s konjugacijo prek encimskega sistema uridil difosfat glukuroniltransferaze (UDPGT) in z oksidacijo s citokromi P450 (CYP). Identificirali so štiri farmakološko aktivne hidroksilirane presnovke, od katerih se trije pojavljajo v plazmi pri ljudeh. *In vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da ti oksidirani presnovki nastajajo pretežno s CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ali CYP2C9, febuksostat glukuronid pa nastane pretežno z UGT 1A1, 1A8 in 1A9.

### Izločanje

Febuksostat se izloča tako preko jeter kot ledvic. Po peroralnem odmerku 80 mg s  $^{14}\text{C}$  označenega febuksostata se je približno 49 % odmerka izločilo z urinom, 3% v obliki nespremenjenega febuksostata, 30 % v obliki acil-glukuronida učinkovine, 13 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov ter 3 % v obliki drugih neznanih presnovkov. Približno 45 % odmerka se je izločilo z blatom, 12 % v obliki nespremenjenega febuksostata, 1 % v obliki acil-glukuronida, 25 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov in 7 % v obliki drugih neznanih presnovkov.

### Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 80 mg febuksostata pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro, se vrednost  $C_{max}$  febuksostata ni spremenila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Povprečni skupni AUC febuksostata se je povešal za približno 1,8-krat od 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic na 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic.  $C_{max}$  aktivnih presnovkov se je povešala za 2-krat in AUC za 4-krat. Kljub temu pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

### Okvarjeno delovanje jeter

Po večkratnih odmerkih 80 mg febuksostata pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se  $C_{max}$  in AUC febuksostata in njegovih presnovkov nista pomembneje spremenili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli.

### Starost

Po večkratnih peroralnih odmerkih febuksostata se AUC febuksostata ali njegovih presnovkov pri starostnikih ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

### Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata sta bili  $C_{max}$  za 24 % in AUC za 12 % večji pri ženskah kot pri moških. Korigirane vrednosti  $C_{max}$  in AUC glede na telesno maso so pri obeh spolih podobne. Prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so se učinki v glavnem pokazali le pri izpostavljenosti, ki je bila večja od največje izpostavljenosti človeka.

Farmakokinetično modeliranje in simulacija podatkov, pridobljenih pri podganah, kaže, da je potrebno kliničen odmerek merkaptopurina/azatioprina ob sočasnem jemanju s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Karcinogeneza, mutageneza, škodljivo delovanje na plodnost

Pri podganjih samcih so opazili statistično pomembno večjo pojavnost tumorjev sečnega mehurja (prehodnocelični papilom in karcinom) samo v povezavi s ksantinskimi kamni pri skupini, ki je bila izpostavljena visokim odmerkom, približno 11-kratni izpostavljenosti človeka. Pri drugih vrstah tumorjev niso opazili pomembnega povečanja pri podganjih ali mišjih samcih in samicah. Ti dogodki so posledica vrstno značilne presnove purina in sestave urina in nimajo pomena za klinično uporabo.

Pri vrsti standardnih testov za ugotavljanje genotoksičnosti biološko pomembnih genotoksičnih učinkov febeksostata niso ugotovili.

Ugotovili so, da peroralni odmerki do 48 mg/kg/dan febeksostata ne vplivajo na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev ali samic.

Znakov vpliva na plodnost, teratogenih učinkov ali škodljivih učinkov na plod zaradi febeksostata niso ugotovili. Visoki odmerki (približno 4,3-kratna izpostavljenost človeka) so bili toksični za mater, kar je vplivalo tudi na zmanjšanje indeksa odstavljanja in slabši razvoj podganjih mladičev. Študije na brejih podganjih samicah (pri približno 4,3-kratni izpostavljenosti za človeka) in brejih kunčjih samicah (pri približno 13-kratni izpostavljenosti človeka) niso pokazale teratogenih učinkov.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

laktoza  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat  
hidroksipropilceluloza  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni hidratirani silicijev dioksid  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
krospovidon  
smukec

#### Obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
etil celuloza

rumeni železov oksid (E172)  
triacetin  
črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Za plastenke: Po odprtju porabite v roku 180 dni.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz (PVC/oPA/Alu)/Alu (sušilno sredstvo vdeleno) s po 14, 28, 84 tabletami, koledarski pretisni omoti s po 28, 84 tabletami in perforirani pretisni omoti za posamezne odmerke z  $28 \times 1$  tableto.

Pretisni omoti iz (PVC/oPA/Alu)/Alu s po 14, 28, 42 tabletami, koledarski pretisni omoti s po 28 tabletami in perforirani pretisni omoti za posamezne odmerke z  $28 \times 1$  tableto ter večkratno pakiranje s 84 (2 pakiranj po 42) tabletami.

Plastenka iz HDPE s polipropilenskim (PP) navojnim pokrovčkom in sušilnim sredstvom, ki vsebuje 28 ali 84 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1194/001  
EU/1/17/1194/002  
EU/1/17/1194/003  
EU/1/17/1194/004  
EU/1/17/1194/005  
EU/1/17/1194/006  
EU/1/17/1194/007  
EU/1/17/1194/008  
EU/1/17/1194/017



EU/1/17/1194/018  
EU/1/17/1194/019  
EU/1/17/1194/020  
EU/1/17/1194/021  
EU/1/17/1194/022

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 354,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene bikonveksne tablete v obliki kapsul, velikosti približno  $18 \times 8$  mm, z vtisnjeno oznako »M« na eni in »FX4« na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Febuksostat Mylan je indicirano za zdravljenje kronične hiperurikemije v primerih, ko je že prišlo do odlaganja kristalov urata (vključno s primeri, kjer so ali so kdaj prej bili prisotni tofi ali uratni artritis).

Zdravilo Febuksostat Mylan je indicirano za preventivo in zdravljenje hiperurikemije pri odraslih bolnikih, pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka sindroma tumorske lize (TLS – Tumor Lysis Syndrome) s kemoterapijo.

Zdravilo Febuksostat Mylan je indicirano pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Protin:*

Priporočeni peroralni dnevni odmerek zdravila Febuksostat Mylan je 80 mg enkrat na dan ne glede na uživanje hrane. Če je po 2-4 tednih koncentracija sečne kisline v serumu  $> 6$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ), je smiselno razmisliti o jemanju zdravila Febuksostat Mylan v odmerku 120 mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Febuksostat Mylan se lahko preverjanje sečne kisline v serumu izvede že po 2 tednih. Terapevtski cilj je zmanjšati in vzdrževati koncentracijo sečne kisline v serumu pod  $6$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ).

Za preprečevanje ponovnega zagona protina je priporočeno preventivno zdravljenje vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

*Sindrom tumorske lize:*

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Febuksostat Mylan je 120 mg enkrat na dan, ne glede na uživanje hrane.

Z zdravljenjem z zdravilom Febuksostat Mylan je potrebno začeti dva dni pred pričetkom terapije s citotoksičnimi kemoterapevtiki in nadaljevati z zdravilom Febuksostat Mylan za najmanj 7 dni; vendar se lahko zdravljenje podaljša do 9 dni odvisno od trajanja kemoterapije kot tudi klinične presoje.

#### *Starejši*

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2) niso povsem ovrednotili.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Učinkovitosti in varnosti febuksostata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso raziskovali.

Protin: Priporočeni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter je 80 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni veliko podatkov.

Sindrom tumorske lize: v pilotski študiji 3. faze (FLORENCE) so bili samo bolniki s hudo jetrno insuficienco izključeni iz študije. Prilagajanje odmerka za bolnike, ki so sodelovali v študiji, na podlagi jetrnega delovanja ni bila potrebna.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost febuksostata pri otrocih, starih do 18 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Febuksostat Mylan se jemlje peroralno, s hrano ali brez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.8).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Srčno-žilne bolezni

#### Zdravljenje kronične hiperurikemije

Zdravljenje bolnikov z ishemično boleznijo srca ali kongestivnim srčnim popuščanjem s febuksostatom ni priporočljivo. Poročila raziskovalcev kažejo na številčno večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov APTC (opredeljenih kot končne točke v raziskavi Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), vključno s srčno-žilno smrtjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida, možgansko kapjo brez smrtnega izida) v skupini, zdravljeni s febuksostatom, v primerjavi s skupino, zdravljeno z alopurinolom v študijah APEX in FACT (1,3 v primerjavi z 0,3 dogodka na 100 bolniških let), ne pa tudi v študiji CONFIRMS (glejte poglavje 5.1 za podrobnejši opis študij). Poročila raziskovalcev o srčno-žilnih dogodkih APTC v kombiniranih študijah 3. faze (APEX, FACT in CONFIRMS študijah) so bila 0,7 v primerjavi z 0,6 dogodka na 100 bolniških let. Raziskovalci so v dolgotrajnih podaljšanih študijah poročali o pojavnosti dogodka APTC 1,2 za febuksostat in 0,6 dogodka za alopurinol na 100 bolniških let, vendar pa statistično pomembnih razlik niso potrdili. Vzročna povezava s febuksostatom ni bila dokazana. Pri teh bolnikih so bili ugotovljeni naslednji

dejavniki tveganja: anamneza aterosklerotične bolezni in/ali miokardnega infarkta ali kongestivnega srčnega popuščanja.

### Preventiva in zdravljenje hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za TLS

Bolnike, ki se zdravijo s febuksostatom in pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka sindroma tumorske lize (TLS) s kemoterapijo, je potrebno skrbno spremljati delovanje srca, kot je klinično ustrezno.

### Alergija na zdravilo/preobčutljivost

Izkušnje v obdobju po trženju kažejo, da so se redko pojavile resne alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno z življenjsko nevarnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in akutno anafilaktično reakcijo/šokom. V večini primerov so se te reakcije pojavile v prvih mesecih zdravljenja s febuksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali preobčutljivosti na alopurinol. Resnim preobčutljivostnim reakcijam, vključno z reakcijami na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), je v nekaterih primerih pridružena zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti in prizadetost ledvic ali jeter.

Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter pozorno spremljati simptome alergijskih/preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje s febuksostatom je treba nemudoma prekiniti, če nastane resna alergijska/preobčutljivostna reakcija, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, saj je z zgodnjo ukinitvijo zdravljenja povezana boljša prognoza. Pri bolnikih, kjer pride do nastanka alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in akutno anafilaktično reakcijo/šokom, se febuksostata ne sme nikoli ponovno uvajati.

### Akutni zagon protina (izbruhi protina)

Zdravljenje s febuksostatom se ne sme začeti, dokler se akutni zagon protina popolnoma ne izboljša. Ob začetku zdravljenja se lahko pojavi izbruh protina zaradi spremenjene ravnine sečne kisline v serumu, kar povzroči mobilizacijo urata iz depozitov v tkivih (glejte poglavje 4.8 in 5.1). Ob začetku zdravljenja s febuksostatom se za preprečitev ponovnega izbruha priporoča preventivno zdravljenje s NSAID ali kolhicinom vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem s febuksostatom pojavi izbruh protina, se zdravljenja ne sme prekiniti. Izbruh protina je treba obravnavati sočasno in posameznemu bolniku primerno. Dolgotrajno zdravljenje s febuksostatom zmanjša pogostnost in intenzivnost izbruhov protina.

### Odlaganje ksantina

V redkih primerih lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu pri bolnikih z zelo povišano stopnjo nastajanja urata (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) naraste toliko, da se pojavi odlaganje v sečilih. Tega v pilotski klinični študiji s febuksostatom pri sindromu tumorske lize ni bilo opaženo. Ker ni izkušenj s febuksostatom pri bolnikih z Lesch-Nyhan sindromom, se njegova uporaba ne priporoča.

### Merkaptopurin/azatioprin

Uporabe febuksostata se ne priporoča pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z merkaptopurinom/azatioprinom, saj lahko febuksostat z inhibicijo ksantinske oksidaze povzroči povečano plazemsko koncentracijo merkaptopurina/azatioprina, kar lahko povzroči hudo toksičnost. Na ljudeh ni bilo izvedene nobene študije medsebojnega delovanja zdravil.

Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, priporočljivo zmanjšati odmerek merkaptopurina ali azatioprina. Na podlagi modeliranja in simulacije analiznih podatkov iz predkliničnih študij izvedenih na podganah, se mora odmerek merkaptopurina/azatioprina, ob sočasnem jemanju s febuksostatom,

zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.5 in 5.3).

Bolnike je potrebno skrbno nadzirati, odmerek merkaptopurina/azatioprina pa mora biti posledično prilagojen glede na oceno terapevtskega odgovora in pojav morebitnih toksičnih učinkov.

#### Bolniki po presaditvi organa

Ker z uporabo pri bolnikih po presaditvi organa ni izkušenj, uporaba febeksostata pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

#### Teofilin

Ob sočasnem jemanju 80 mg febeksostata in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih ni bilo nikakršnih farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 4.5). 80 mg febeksostata se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom, lahko uporablja brez tveganja za povečanje plazemskih vrednosti teofilina.

Na voljo ni podatkov za 120 mg febeksostata.

#### Motnje delovanja jeter

V kombiniranih kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti pri rezultatih testov delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). Preverjanje delovanja jeter se priporoča pred začetkom zdravljenja s febeksostatom in nato periodično v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

#### Motnje delovanja ščitnice

V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so pri bolnikih, ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju s febeksostatom (5,0 %), opazili povišane vrednosti TSH ( $> 5,0 \mu\text{i.e./ml}$ ). Pri uporabi febeksostata pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

#### Laktoza

Tablete febeksostata vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Merkaptopurin/azatioprin

Na podlagi poznavanja mehanizma delovanja febeksostata na zaviranje ksantinske oksidaze se sočasnega jemanja ne priporoča. Zaviranje ksantinske oksidaze s febeksostatom lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil, kar vodi do toksičnosti. Študij medsebojnega delovanja febeksostata z zdravili (razen s teofilinom), ki se presnavljajo s ksantinsko oksidazo niso izvedli na ljudeh.

Modeliranje in simulacija analiznih podatkov predklinične študije, izvedene na podganah, v primeru sočasnega jemanja s febeksostatom kažejo, da je potrebno odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Študij medsebojnega delovanja febeksostata z drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki niso izvedli.

V pilotski študiji sindroma tumorske lize so bolniki, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapevtiki z različnim režimom zdravljenja, vključno z monoklonskimi protitelesi, prejeli 120 mg febeksostata dnevno. Med študijo ni bilo opravljenih raziskav o medsebojnem delovanju med zdravili ter med

zdravilom in boleznijo. Zato ni mogoče izključiti možnega medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenim citotoksičnim zdravilom.

#### Rosiglitazon/substrat CYP2C8

Pokazalo se je, da je febeksostat šibak zaviralec encima CYP2C8 *in vitro*. V študiji na zdravih prostovoljcih sočasno jemanje 120 mg febeksostata štirikrat na dan in enkratnega 4 mg peroralnega odmerka rosiglitazona ni imelo nobenega farmakokinetičnega učinka na rosiglitazon in njegove N-demetilrosiglitazon presnovke, kar nakazuje, da febeksostat ni zaviralec encima CYP2C8 *in vivo*. Tako pri sočasni uporabi febeksostata z rosiglitazonom ali drugimi substrati CYP2C8 ni za pričakovati potrebe po prilagoditvi odmerka učinkovin.

#### Teofilin

Študijo medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih s febeksostatom so izvedli z namenom ugotoviti ali zaviranje ksantinske oksidaze poviša raven teofilina, o čemer so poročali pri drugih zaviralcih ksantinske oksidaze. Rezultati študije na zdravih prostovoljcih so pokazali, da sočasno jemanje 80 mg febeksostata štirikrat na dan in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku, nima učinka na farmakokinetiko ali varnost teofilina. Zato ob sočasnem jemanju 80 mg febeksostata in teofilina ni potrebna posebna previdnost. Na voljo ni podatkov za 120 mg febeksostata.

#### Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febeksostata je odvisna od encimov uridil-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT). Zdravila, ki zavirajo glukuronidacijo, kot so NSAID in probenecid, lahko zato teoretično vplivajo na izločanje febeksostata. Pri zdravih prostovoljcih je bila sočasna uporaba febeksostata in naproksena v odmerku 250 mg dvakrat na dan povezana z večjo izpostavljenostjo febeksostatu ( $C_{max}$  28 %, AUC 41 % in  $t_{1/2}$  26 %). V kliničnih študijah uporaba naproksena ali drugih NSAID/zaviralcev COX-2 ni bila povezana z nobenim klinično pomembnim povečanjem števila neželenih učinkov.

Febeksostat se lahko uporablja skupaj z naproksenom, pri čemer odmerka febeksostata ali naproksena ni treba prilagoditi.

#### Induktorji glukuronidacije

Močni induktorji encimov UGT lahko pospešijo presnovo febeksostata in zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Zato se 1-2 tedna po uvedbi zdravljenja z močnimi zaviralci glukuronidacije priporoča nadzor sečne kisline v serumu. Nasprotno pa lahko prenehanje zdravljenja z induktorjem povzroči povišane ravni febeksostata v plazmi.

#### Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se lahko daje sočasno s kolhicinom ali indometacinom brez prilagoditve odmerka febeksostata ali zdravilne učinkovine, ki se daje hkrati.

Prilagoditev odmerka febeksostata, če se daje sočasno s hidroklorotiazidom, ni potrebna.

Prilagoditev odmerka varfarina, če se daje sočasno s febeksostatom, ni potrebna. Dajanje febeksostata (80 mg ali 120 mg enkrat na dan) z varfarinom ni imelo učinka a farmakokinetiko varfarina pri zdravih osebah. Tudi INR in aktivnost faktorja VII se nista spremenili pri sočasnem dajanju febeksostata.

#### Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febeksostat *in vitro* šibek zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali febeksostat v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22 % povečanja AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibek zaviralni učinek febeksostata na

encim CYP2D6 *in vivo*. Zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri sočasnem dajanju febeksostata z drugimi substrati za CYP2D6 prilagoditi odmerek učinkovin.

#### Antacidi

Pokazalo se je, da sočasno zaužitje antacida, ki vsebuje magnezijev hidroksid in aluminijev hidroksid, upočasnijo absorpcijo febeksostata (za približno 1 uro) in povzročijo 32 % znižanje  $C_{max}$ , toda značilne spremembe AUC niso opazili. Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na uporabo antacida.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki, zbrani pri zelo majhnem številu nosečnic, niso pokazali neželenih učinkov febeksostata na nosečnost ali zdravje zarodka/novorojenca. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Febeksostata med nosečnostjo ne smete uporabljati.

#### Dojenje

Ni znano, ali se febeksostat izloča v materino mleko pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale izločanje učinkovine v mleko in slabši razvoj dojenih mladičev. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Febeksostata med dojenjem ne smete uporabljati.

#### Plodnost

Študije o razmnoževanju na živalih v odmerkih do 48 mg/kg/dan so pokazale, da ni z odmerkom odvisnih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek febeksostata na plodnost pri človeku ni znan.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Po uporabi febeksostata so poročali o neželenih učinkih, kot so zaspanost, omotica, parestezija in zamegljen vid. Bolniki morajo biti pred vožnjo, uporabo strojev ali udeležbo v tveganih dejavnostih previdni, dokler niso povsem prepričani, da febeksostat ne vpliva negativno na opravljanje teh dejavnosti.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnem preskušanju (4.072 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 10 mg do 300 mg) in v obdobju trženja pri bolnikih s protinom so zagoni putike, nenormalnosti delovanja jeter, driska, navzea, glavobol, izpuščaji in edem. Ti neželeni učinki so bili glede na resnost v glavnem blagi do zmerni. V obdobju trženja so poročali o redkih resnih preobčutljivostnih reakcijah na febeksostat, pri čemer so bile nekatere povezane s sistemskimi simptomi.

#### Razvrščeni neželeni učinki

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s febeksostatom, so naštetih spodaj. Pogostnost temelji na študijah in izkušnjah v obdobju trženja pri bolnikih s protinom.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

*Preglednica 1: Neželeni učinki v kombiniranih študijah 3. faze, dolgoročne podaljšane študije in poročila v obdobju trženja pri bolnikih s protinom.*

Bolezni krvi in limfnega sistema	<u>Redki</u> pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*
Bolezni imunskega sistema	<u>Redki</u> anafilačne reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	<u>Občasni</u> povečanje spodbujevalnega krvnega hormona ščitnice (TSH)
Očesne bolezni	<u>Redki</u> zamegljen vid
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti***</u> zagoni protina <u>Občasni</u> diabetes mellitus, hiperlipidemija, zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase <u>Redki</u> zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, anoreksija
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> zmanjšanje libida, nespečnost <u>Redki</u> živčnost
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> glavobol <u>Občasni</u> omotica, parestezija, hemipareza, somnolenca, spremenjeno okušanje, hipoesteziya, zmanjšana sposobnost voha
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Redki</u> tinitus
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG, levokračni blok, (glejte poglavje Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize)
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> hipertenzija, zardevanje, navali vročine, hemoragija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize)
Bolezni dihal	<u>Občasni</u> dispneja, bronhitis, okužba zgornjih dihal, kašelj
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> driska*, navzea <u>Občasni:</u> bolečine v trebuhu, distenzija trebuha, gastroezofagealni refluks, bruhanje*, suha usta, dispepsija, zaprtost, pogosto odvajanje blata, flatulenca, nelagodje v prebavilih <u>Redki</u> pankreatitis, razjede v ustih
Bolezni jeter in žolčevodov	<u>Pogosti</u> nenormalni rezultati jetrne funkcije** <u>Občasni</u> holelitiaza <u>Redki</u> hepatitis, zlatenica*, poškodba jeter*
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo, glejte spodaj) <u>Občasni</u> dermatitis, urtikarija, srbenje, razbarvanje kože, razjede na koži,



	<p>petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj</p> <p><u>Redki</u></p> <p>toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomoma*, generaliziran izpuščaj (resen)*, eritem, eksfoliativni izpuščaj, folikularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj*, eritematozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, alopecija, čezmerno znojenje</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><u>Občasni</u></p> <p>artralgiya, artritis, mialgiya, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, mišična togost, burzitis</p> <p><u>Redki</u></p> <p>rabdomioliza*, togost sklepov, togost skeletnega mišičja</p>
Bolezni sečil	<p><u>Občasni</u></p> <p>odpoved ledvic, nefrolitiaza, hematurija, polakisurija, proteinurija</p> <p><u>Redki</u></p> <p>tubulointersticijski nefritis*, nuja po odvajanju urina</p>
Motnje reprodukcije in dojk	<p><u>Občasni</u></p> <p>erektilna disfunkcija</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p><u>Pogosti</u></p> <p>edem</p> <p><u>Občasni</u></p> <p>utrujenost, bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu</p> <p><u>Redki</u></p> <p>žeja</p>
Preiskave	<p><u>Pogosti</u></p> <p>zvišanje amilaze v krvi, znižanje števila trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število limfocitov, povečane vrednosti kreatina v krvi, povečane vrednosti kreatinina v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina, povečanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi, zvišanje ravni holesterola v krvi, zmanjšan hematokrit, povečanje laktat dehidrogenaze v krvi, povečanje kalija v krvi</p> <p><u>Redki</u></p> <p>povečanje koncentracije glukoze v krvi, podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas, zmanjšano število rdečih krvnih celic, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi*</p>

\* Neželeni učinki iz obdobja trženja.

\*\* Driska povzročena z zdravljenjem in nenormalni testi jetrne funkcije pri kombiniranih študijah 3. faze, so bili pogostejši pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s kolhicinom.

\*\*\* Glejte poglavje 5.1 za incidenco izbruhov protina v posameznih randomiziranih študijah 3. faze

#### Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja so se pojavile redke resne preobčutljivostne reakcije na febeksostat, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in anafilaktično reakcijo/šokom. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza sta opisani kot progresiven kožni izpuščaj z mehurčki ali razjedami na sluznici in draženjem oči. Preobčutljivostne reakcije na febeksostat so lahko povezane z naslednjimi simptomi: kožne reakcije, za katere je značilno: infiltriran makulopapulozen izpuščaj, generalizirani ali eksfoliativni izpuščaji, pa tudi razjede na koži, edem obraza, zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti kot je trombocitopenija in eozinofilija ter prizadetost enega ali več organov (jeter in ledvic z vključno tubulointersticijskim nefritsom) (glejte poglavje 4.4).

Izbruh putike se je pogosto pojavil takoj po začetku zdravljenja in v prvih mesecih. Zato pogostnost izbruhov putike pada v odvisnosti od časa. Za preprečevanje ponovnega zagona protina se priporoča preventivno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Sindrom tumorske lize

#### Povzetek varnostnega profila

V randomizirani, dvojno slepi, pilotski študiji 3. faze FLORENCE (FLO-01), kjer so primerjali febuksostat z alopurinolom (346 bolnikov zdravljenih s kemoterapijo zaradi hematološkega malignega obolenja in s srednje visokim do visokim tveganjem za TLS), je v celoti le 22 (6,4 %) bolnikov imelo neželene učinke, in sicer 11 (6,4 %) bolnikov v vsaki zdravljeni skupini. Večina neželenih učinkov je bilo bodisi milih ali zmernih.

Na splošno v FLORENCE študiji, glede na prejšnje izkušnje z zdravljenjem protina s febuksostatom, niso izpostavili nobenih posebnih varnostnih težav, z izjemo treh naslednjih neželenih učinkov (navedenih v preglednici 1 zgoraj):

#### *Srčne bolezni:*

Občasni: levokračni blok, sinusna tahikardija

#### *Žilne bolezni:*

Občasni: hemoragija

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih, ki vzamejo prevelik odmerek, je treba uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline, oznaka ATC: M04AA03

#### Mehanizem delovanja

Sečna kislina je končni produkt presnove purina pri ljudeh in nastaja v kaskadi hipoksantin → ksantin → sečna kislina. Obe stopnji v zgornji transformaciji katalizira ksantinska oksidaza. Febuksostat je derivat 2-ariltiazola, ki svoj terapevtski učinek zmanjšanja sečne kisline v serumu doseže s selektivnim zaviranjem ksantinske oksidaze. Febuksostat je močan, nepurinski selektivni zaviralec ksantinske oksidaze (NP-SIXO) z vrednostjo zaviranja  $K_i$  *in vitro* manj kot en nanomol na liter. Pokazalo se je, da je febuksostat močan zaviralec oksidiranih in reduciranih oblik ksantinske oksidaze. Febuksostat v terapevtskih koncentracijah ne zavira drugih encimov, ki so udeleženi pri presnovi purina ali pirimidina, kot so gvanin deaminaza, hipoksantin gvanin fosforibozil transferaza, orotat fosforibozil transferaza, orotidin monofosfat dekarboksilaze ali purin nukleozid fosforilaza.

#### Klinična učinkovitost in varnost

## Protin

Učinkovitost febeksostata je bila dokazana v treh ključnih študijah 3. faze (dve ključni študiji študiji APEX in FACT ter dodatna študija CONFIRMS, ki so opisane v nadaljevanju) pri 1.832 bolnikih s hiperurikemijo in protinom. V vsaki ključni študiji 3. faze je febeksostat dokazal boljšo sposobnost zmanjšanja in vzdrževanja ravni sečne kisline v serumu v primerjavi z alopurinolom. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študijah APEX in FACT je bil delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu v zadnjih 3 mesecih < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet s febeksostatom, je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu na končnem pregledu < 6,0 mg/dl. Bolniki s presajenimi organi niso bili vključeni v študiji (glejte poglavje 4.2).

*Študija APEX:* Z alopurinolom in s placebom kontrolirana študija učinkovitosti febeksostata (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat - APEX) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 28-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih tisoč dvainsedemdeset (1.072) bolnikov: placebo (n=134), 80 mg febeksostata enkrat na dan (n=267), 120 mg febeksostata enkrat na dan (n=269), 240 mg febeksostata enkrat na dan (n=134) ali alopurinol (300 mg enkrat na dan [n=258] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu ≤ 1,5 mg/dl ali 100 mg enkrat na dan [n=10] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in ≤ 2,0 mg/dl). Za ocenitev varnosti je bil uporabljen odmerek dvesto štirideset mg (240 mg) febeksostata (dvakratni najvišji priporočeni odmerek).

Študija APEX je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja s febeksostatom v odmerku 80 mg enkrat na dan in s 120 mg febeksostata enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom alopurinola 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) pri zmanjšanju koncentracije sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 µmol/l) (glejte preglednico 2 in sliko 1).

*Študija FACT:* Z alopurinolom kontrolirana študija s febeksostatom (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - FACT) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 52-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih sedemsto šestdeset (760) bolnikov: 80 mg febeksostata enkrat na dan (n=256), 120 mg febeksostata enkrat na dan (n=251) ali 300 mg alopurinola enkrat na dan (n=253).

Študija FACT je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja z 80 mg febeksostata in s 120 mg febeksostata enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom 300 mg alopurinola pri zmanjšanju in vzdrževanju ravni sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 µmol/l).

V preglednici 2 so povzeti izidi primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti:

### **Preglednica 2:**

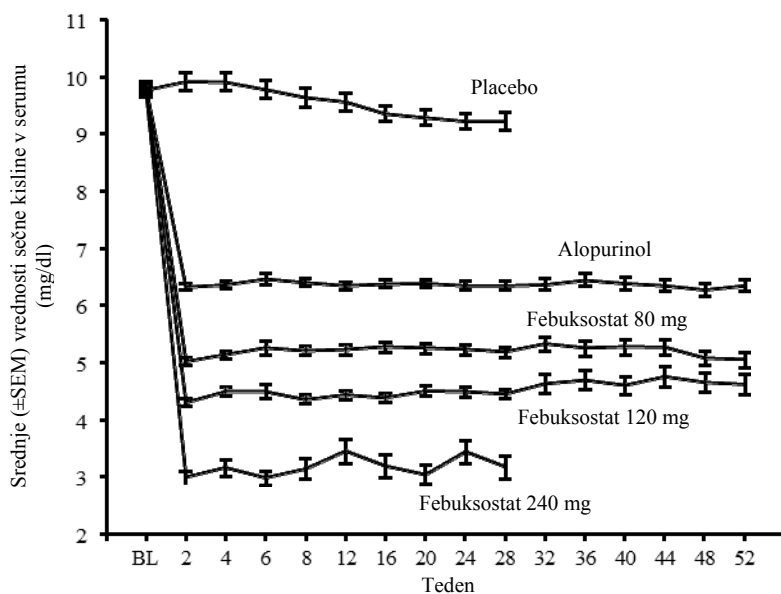
**Delež bolnikov s koncentracijo sečne kisline v serumu < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) Zadnji trije mesečni obiski**

Študija	Febeksostat 80 mg enkrat na dan	Febeksostat 120 mg enkrat na dan	Alopurinol 300 / 100 mg enkrat na dan <sup>1</sup>
APEX (28 tednov)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tednov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Združeni rezultati	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)

<sup>1</sup> za analize so bili zbrani podatki bolnikov, ki so prejeli bodisi 100 mg enkrat na dan (n=10: bolniki s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl) ali 300 mg enkrat na dan (n=509)  
 \* p < 0,001 v primerjavi z alopurinolom, # p < 0,001 v primerjavi z 80 mg

Febuksostat je takoj in dolgotrajno znižal vrednosti sečne kisline v serumu. Znižanje vrednosti sečne kisline v serumu na < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) so opazili pri obisku v 2. tednu, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja. Srednje vrednosti sečne kisline v serumu glede na čas za vsako skupino dveh ključnih študij 3. faze so prikazane na sliki 1.

**Slika 1: Srednje vrednosti sečne kisline v serumu v kombiniranih ključnih študijah 3. faze**



BL = izhodišče, SEM = standardna napaka srednje vrednosti

Opomba: 509 bolnikov je prejelo alopurinol v odmerku 300 mg enkrat na dan; 10 bolnikov s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl je prejelo odmerek 100 mg enkrat na dan (10 od 268 bolnikov v študiji APEX).

Za ocenitev varnosti febuksostata ob dvakratnem najvišjem priporočenem odmerku so uporabili 240 mg febuksostata.

Študija CONFIRMS: študija CONFIRMS je randomizirana, kontrolirana, 26-tedenska študija 3. faze, v kateri se je ocenjevalo varnost in učinkovitost 40 mg in 80 mg odmerkov febuksostata v primerjavi s 300 mg ali 200 mg odmerki alopurinola pri bolnikih s protinom in hiperurikemijo. Skupno je bilo vključenih 2.269 bolnikov: 40 mg febuksostata enkrat na dan (n=757), 80 mg febuksostata enkrat na dan (n=756) ali 300/200 mg alopurinola enkrat na dan (n=756). Najmanj 65 % bolnikov v tej študiji je imelo blago do zmerno okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina 30-89 ml/min). Preventivno zdravljenega zagonov putike je bilo obvezno v času 26-ih tednov.

Delež bolnikov z nivojem sečne kisline v serumu na končnem pregledu < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) je bil 45 % pri odmerku 40 mg febeksostata, 67 % pri 80 mg febeksostata oziroma 42% pri 300/200 mg alopurinola.

*Primarni opazovani dogodek v podskupini bolnikov z okvaro delovanja ledvic*

V študiji APEX je bila ocenjena učinkovitost pri 40 bolnikih z okvaro delovanja ledvic (tj. izhodiščna vrednost kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in ≤ 2,0 mg/dl). Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela alopurinol, je bila višina odmerka omejena na 100 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil v skupini, ki je jemala febeksostat, dosežen pri 44 % (80 mg enkrat na dan), 45% (120 mg enkrat na dan) in 60 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v primerjavi z 0 % v skupinah, ki so prejemale alopurinol 100 mg enkrat na dan ali placebo.

Klinično pomembnih razlik v odstotku znižanja koncentracije sečne kisline v serumu pri zdravih prostovoljcih niso opazili ne glede na njihovo ledvično delovanje (58 % v skupini z normalnim delovanjem ledvic in 55 % v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic).

Analiza pri bolnikih s protinom in okvaro ledvic je bila nato določena v študiji CONFIRMS in pokazala, da je bil febeksostat statistično pomembno učinkovitejši pri zmanjševanju serumskih ravni sečne kisline na < 6 mg/dl v primerjavi s 300 mg/200 mg alopurinola pri bolnikih s protinom in blago do zmerno okvaro ledvic (65 % bolnikov).

*Primarni opazovani dogodek v podskupini bolnikov z vrednostmi sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl*

Približno 40 % bolnikov (iz obeh študij APEX in FACT) je imelo izhodiščno vrednost sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl. V tej podskupini je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti (sUA < 6,0 mg/dl pri zadnjih treh pregledih) dosežen pri 41 % (80 mg enkrat na dan), 48 % (120 mg enkrat na dan) in 66 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v skupinah, ki je jemala febeksostat, v primerjavi z 9 % v skupini, zdravljeni s 300 mg ali 100 mg alopurinola enkrat na dan, in 0% v placebo skupini.

V študiji CONFIRMS je bil delež bolnikov, pri katerih je bil dosežen primarni opazovani dogodek učinkovitosti (sUA < 6,0 mg/dl pri zadnjem pregledu) in z začetno vrednostjo sečne kisline ≥ 10 mg/dl, ki so bili zdravljeni z 40 mg febeksostata enkrat na dan 27% (66/249), 80 mg febeksostata enkrat na dan 49 % (125/254) v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov zdravljenih z 300 mg/200 mg alopurinola enkrat na dan.

*Klinični izidi: Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina*

Študija APEX: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb potreboval zdravljenje zagona putike v skupini s 120 mg febeksostata (36 %), kot v skupini z 80 mg febeksostata (28 %), 300 mg alopurinola (23 %) in placebo (20 %) skupinah. Izbruhi so se povečali po obdobju preventivnega zdravljenja in so se postopoma zniževali skozi daljše časovno obdobje. Pri do 46 % do 55 % zdravljenih oseb pride do izbruhov protina med 8. in 28 tednom. Odstotki izbruhov protina pri preiskovancih v zadnjih 4 tednih študije (tedni od 24 do 28), so bili 15 % (febeksostat 80, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) in 20 % (placebo).

Študija FACT: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb zdravljenih s 120 mg febeksostata (36 %) potreboval zdravljenje zaradi izbruha protina kot v skupinah zdravljenih z 80 mg febeksostata (22 %) in 300 mg alopurinola (21 %). Po 8 tednih preventivnega zdravljenja se je pojavnost večjega števila napadov protina zmanjšala in se postopoma zniževala (64 % in 70 % oseb je prejelo zdravljenje proti izbruhom protina v tednih od 8 do 52). Izbruhe protina so opazili tudi v zadnjih 4 tednih študije (tedni od 49 do 52) pri 6-8 % (80 mg, 120 mg febeksostata) in 11 % (300 mg alopurinola) oseb.

Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina (v študijah APEX in FACT), je bil številčno nižji v skupinah, ki so dosegle povprečno vrednost urata v serumu po izhodišču < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ali < 4,0 mg/dl, v primerjavi s skupino, ki je dosegla povprečne vrednosti urata v serumu po izhodišču ≥ 6,0 mg/dl v obdobju zadnjih 32 tednov zdravljenja (v intervalih teden 20-24 do teden 49-52).

Med študijo CONFIRMS je bil delež bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi protina (od 1. dne do 6. meseca) 31 % oziroma 25 % pri skupini z 80 mg febeksostata oziroma alopurinolom. Razlik v deležih bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi širjenja protina, v skupinah z 80 mg in 40 mg febeksostata niso opazili.

#### *Dolgotrajne, odprte podaljšane raziskave*

EXCEL študija (C02-021): Excel študija, študija podaljšanje varnosti 3. faze, je potekala tri leta in je bila odprta, multicentrična, randomizirana, s kontrolno skupino zdravljeno s alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili študije ključne 3. faze (APEX in FACT). Skupaj je bilo vključenih 1.086 bolnikov in sicer: 80 mg febeksostata enkrat na dan (n = 649), 120 mg febeksostata enkrat na dan (n = 292) in 300/100 mg alopurinola enkrat na dan (n = 145). Približno 69 % zdravljenih bolnikov je doseglo končno stabilno stanje brez potrebne spremembe režima zdravljenja. Bolnike, ki so imeli 3 zaporedne vrednosti sUA na ravni > 6,0 mg/dl, so izključili iz raziskave.

Nivo serumskih uratov se je ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (tj. 91 % in 93 % bolnikov glede na začetno zdravljenje z 80 mg in 120 mg febeksostata oziroma, je bil nivo sUA <6 mg/dl na mesec 36).

Triletni podatki so pokazali zmanjšanje napadov protina in manj kot 4 % bolnikov je potrebovalo nadaljnjo zdravljenje izbruhov protina (tj. več kot 96 % bolnikov ni bilo potrebno zdraviti zaradi napadov protina) v mesecih od 16 do 24 in v mesecih od 30 do 36.

Pri končnem obisku je 46 % oziroma 38 % bolnikov bilo stabilnih pri zdravljenju z 80 mg oziroma 120 mg febeksostata na dan, in se popolna umiritev primarno tipljivega tofa.

Študija FOCUS (TMX-01-005), faze 2, odprta, multicentrična, podaljšane varnosti za bolnike, je potekala 5 let pri bolnikih, ki so zaključili 4 tedne trajajočo dvojno slepo študijo TMX-00-004 zdravljenja s febeksostatom. Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejemale prvotni odmerek 80 mg febeksostata enkrat na dan. 62 % bolnikov ni potrebovalo prilagajanja odmerka za vzdrževanje sUA <6 mg/dl, 38 % bolnikov pa je potrebovalo prilagoditev odmerjanja, za doseg končnega ciljnega stabilnega odmerka.

Delež bolnikov z vrednostmi uratov v serumu <6,0 mg/dl (357 mol/l) je bil na zaključnem obisku večji kot 80 % (81-100 %) neodvisno od odmerka febeksostata.

V kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti rezultatov pri testih delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). O podobnem deležu so poročali tudi za alopurinol (4,2 %) (glejte poglavje 4.4). V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so povišane vrednosti TSH (> 5,5  $\mu$ i.e./ml) opazili pri bolnikih, ki so se dolgoročno zdravili s febeksostatom (5,5 %), in pri bolnikih, ki so se zdravili z alopurinolom (5,8 %) (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom tumorske lize*

Učinkovitost in varnost febeksostata pri preventivi in zdravljenju sindroma tumorske lize sta bili ocenjeni v študiji FLORENCE (FLO-01). V primerjavi z alopurinolom je febeksostat imel boljši in hitrejši učinek na zmanjšanje sečne kisline.

V študiji FLORENCE, ki je bila randomizirana (1:1), dvojno slepa, pilotska študija 3. faze, so primerjali, kako 120 mg febeksostata enkrat na dan in 200 do 600 mg alopurinola dnevno (povprečni dnevni odmerek alopurinola [ $\pm$  standardna deviacija]: 349,7  $\pm$  112,90 mg), vplivata na serumske vrednosti sečne kisline. Bolniki, ki so lahko prisostvovali študiji, so bili kandidati za zdravljenje z alopurinolom ali pa niso imeli na voljo razburikaze. Primarni cilji so bili površina serumske sečne kisline pod krivuljo (AUC sUA<sub>1-8</sub>) in sprememba vrednosti serumskega kreatinina (sC) na samem začetku in do dneva 8.

V celoti je bilo vključenih 346 bolnikov s hematološkim malignim obolenjem, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapijo in s srednje visokim/visokim tveganjem za nastanek sindroma tumorske

lize. Srednja AUC sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata ( $514,0 \pm 225,71$  proti  $708,0 \pm 234,42$ ; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata:  $-196,794$  [95% interval zaupanja:  $-238,600$  ;  $-154,988$ ];  $p < 0,0001$ ). Tudi srednja serumska vrednost sečne kisline je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata od prvih 24 ur zdravljenja naprej in v vseh nadaljnjih časovnih točkah. Srednja vrednost spremembe kreatinina pri febeksostatu in alopurinolu ni bila pomembna ( $-0,83 \pm 26,98$  proti  $-4,92 \pm 16,70$ ; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata:  $4,0970$  [95 % interval zaupanja:  $-0,6467$  ;  $8,8406$ ];  $p=0,0903$ ). Pri sekundarnih opazovanih dogodkih ni bilo izmerjenih pomembnih razlik glede incidence laboratorijske TLS (8,1 % pri febeksostatu oziroma 9,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje:  $0,875$  [95 % interval zaupanja:  $0,4408$ ;  $1,7369$ ];  $p=0,8488$ ) in klinične TLS (1,7 % pri febeksostatu oziroma 1,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje:  $0,994$  [95 % interval zaupanja:  $0,9691$ ;  $1,0199$ ];  $p=1,0000$ ). Incidenca z zdravljenjem povezanih znakov in simptomov ter neželenih učinkov je bila 67,6 % proti 64,7 % in 6,4 % za febeksostatu v primerjavi proti 6,4 % pri alopurinolu. V študiji FLORENCE se je pri febeksostatu pokazalo boljše uravnavanje vrednosti sečne kisline v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih, ki so bili predvideni za prejem slednjega zdravila. Na voljo ni podatkov, ki bi primerjali febeksostat z razburikazo. Učinkovitost in varnost febeksostata nista bili dokazani pri bolnikih z akutno hudo TLS, npr. pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z drugimi zdravili za zniževanje uratov ni bilo uspešno.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih prostovoljcih so se največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) in površine pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC) febeksostata po enkratnem in večkratnih odmerkih 10 mg do 120 mg povečevale sorazmerno z odmerkom. Za odmerke med 120 mg in 300 mg so za febeksostat opazili povečanje AUC, ki je bilo večje od sorazmernega z odmerkom. Za odmerke med 10 mg do 240 mg, ki se dajejo vsakih 24 ur, ni omembe vrednega kopičenja. Povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) febeksostata je približno 5 do 8 ur.

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike so bile izvedene pri 211 bolnikih s hiperurikemijo in protinom, zdravljenih s 40-240 mg febeksostata enkrat na dan. Na splošno se parametri farmakokinetike febeksostata, ocenjeni v teh analizah, ujemajo s tistimi, ki so jih pridobili pri zdravih osebah, kar kaže, da so zdrave osebe ustrezne za oceno farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih s protinom.

### Absorpcija

Febeksostat se hitro ( $t_{max}$  1,0-1,5 h) in dobro absorbira (vsaj 84 %). Po enkratnem ali ponavljajočem se peroralnem odmerku 80 mg enkrat na dan je  $C_{max}$  približno 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$ , pri odmerku 120 mg pa 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Absolutne biološke uporabnosti tablet febeksostata niso raziskovali.

Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih 80 mg enkrat na dan ali enkratnem odmerku 120 mg z obrokom, bogatim z maščobami, se je vrednost  $C_{max}$  znižala za 49 % oz. 38 %, AUC pa za 18 % oz. 16 %. Vendar pa klinično pomembnih sprememb znižanja sečne kisline v serumu niso opazili (ponavljajoči se odmerki 80 mg). Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na hrano.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}/F$ ) febeksostata je po peroralnih odmerkih 10-300 mg od 29 do 75 l. Delež vezave febeksostata na plazemske beljakovine je približno 99,2 %, (primarno na albumin) in je enak pri koncentracijah, doseženih z odmerki 80 mg in 120 mg. Delež vezave aktivnih presnovkov na plazemske beljakovine je približno 82 % do 91 %.

### Biotransformacija

Večji del presnove febeksostata poteka s konjugacijo prek encimskega sistema uridil difosfat glukuroniltransferaze (UDPGT) in z oksidacijo s citokromi P450 (CYP). Identificirali so štiri farmakološko aktivne hidrosilirane presnovke, od katerih se trije pojavljajo v plazmi pri ljudeh. *In vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da ti oksidirani presnovki nastajajo pretežno

s CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ali CYP2C9, febeksostat glukuronid pa nastane pretežno z UGT 1A1, 1A8 in 1A9.

### Izločanje

Febeksostat se izloča tako preko jeter kot ledvic. Po peroralnem odmerku 80 mg s  $^{14}\text{C}$  označenega febeksostata se je približno 49 % odmerka izločilo z urinom, 3% v obliki nespremenjenega febeksostata, 30 % v obliki acil-glukuronida učinkovine, 13 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov ter 3 % v obliki drugih neznanih presnovkov. Približno 45 % odmerka se je izločilo z blatom, 12 % v obliki nespremenjenega febeksostata, 1 % v obliki acil-glukuronida, 25 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov in 7 % v obliki drugih neznanih presnovkov.

### Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 80 mg febeksostata pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro, se vrednost  $C_{\max}$  febeksostata ni spremenila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Povprečni skupni AUC febeksostata se je povešal za približno 1,8-krat od 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic na 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic.  $C_{\max}$  aktivnih presnovkov se je povešala za 2-krat in AUC za 4-krat. Kljub temu pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

### Okvarjeno delovanje jeter

Po večkratnih odmerkih 80 mg febeksostata pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se  $C_{\max}$  in AUC febeksostata in njegovih presnovkov nista pomembneje spremenili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli.

### Starost

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata se AUC febeksostata ali njegovih presnovkov pri starostnikih ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

### Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata sta bili  $C_{\max}$  za 24 % in AUC za 12 % večji pri ženskah kot pri moških. Korigirane vrednosti  $C_{\max}$  in AUC glede na telesno maso so pri obeh spolih podobne. Prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V predkliničnih študijah so se učinki v glavnem pokazali le pri izpostavljenosti, ki je bila večja od največje izpostavljenosti človeka.

Farmakokinetično modeliranje in simulacija podatkov, pridobljenih pri podganah, kaže, da je potrebno kliničen odmerek merkaptopurina/azatioprina, ob sočasnem jemanju s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Karcinogeneza, mutageneza, škodljivo delovanje na plodnost

Pri podganjih samcih so opazili statistično pomembno večjo pojavnost tumorjev sečnega mehurja (prehodnocelični papilom in karcinom) samo v povezavi s ksantinskimi kamni pri skupini, ki je bila izpostavljena visokim odmerkom, približno 11-kratni izpostavljenosti človeka. Pri drugih vrstah tumorjev niso opazili pomembnega povečanja pri podganjih ali mišjih samcih in samicah. Ti dogodki so posledica vrstno značilne presnove purina in sestave urina in nimajo pomena za klinično uporabo.



Pri vrsti standardnih testov za ugotavljanje genotoksičnosti biološko pomembnih genotoksičnih učinkov febeksostata niso ugotovili.

Ugotovili so, da peroralni odmerki do 48 mg/kg/dan febeksostata ne vplivajo na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev ali samic.

Znakov vpliva na plodnost, teratogenih učinkov ali škodljivih učinkov na plod zaradi febeksostata niso ugotovili. Visoki odmerki (približno 4,3-kratna izpostavljenost človeka) so bili toksični za mater, kar je vplivalo tudi na zmanjšanje indeksa odstavljanja in slabši razvoj podganjih mladičev. Študije na brejih podganjih samicah (pri približno 4,3-kratni izpostavljenosti za človeka) in brejih kunčjih samicah (pri približno 13-kratni izpostavljenosti človeka) niso pokazale teratogenih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat  
hidroksipropilceluloza  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni hidratirani silicijev dioksid  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
krospovidon  
smukec

#### Obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
etil celuloza  
rumeni železov oksid (E172)  
triacetin  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Za plastenke: Po odprtju porabite v roku 180 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz (PVC/oPA/Alu)/Alu (sušilno sredstvo vdelano) s po 14, 28, 84 tabletami, koledarski pretisni omoti s po 28, 84 tabletami in perforirani pretisni omoti za posamezne odmerke z 28 × 1 tableto.

Pretisni omoti iz (PVC/oPA/Alu)/Alu s po 14, 28, 42 tabletami, koledarski pretisni omoti s po 28 tabletami in perforirani pretisni omoti za posamezne odmerke z 28 x 1 tableto ter večkratno pakiranje s 84 (2 pakiranj po 42) tabletami.

Plastenka iz HDPE s polipropilenskim (PP) navojnim pokrovčkom in sušilnim sredstvom, ki vsebuje 28 ali 84 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1194/009  
EU/1/17/1194/010  
EU/1/17/1194/011  
EU/1/17/1194/012  
EU/1/17/1194/013  
EU/1/17/1194/014  
EU/1/17/1194/015  
EU/1/17/1194/016  
EU/1/17/1194/023  
EU/1/17/1194/024  
EU/1/17/1194/025  
EU/1/17/1194/026  
EU/1/17/1194/027  
EU/1/17/1194/028

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Madžarska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (PRETISNI OMOTI IN PLASTENKE)**

**1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

*[Pretisni omoti]*

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
42 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
28 × 1 filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet (koledarsko)  
84 filmsko obloženih tablet (koledarsko)

*[Plastenke]*

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Za plastenke: Po odprtju porabite v roku 180 dni.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1194/001  
EU/1/17/1194/002  
EU/1/17/1194/003  
EU/1/17/1194/004  
EU/1/17/1194/005  
EU/1/17/1194/006  
EU/1/17/1194/007  
EU/1/17/1194/008  
EU/1/17/1194/017  
EU/1/17/1194/018  
EU/1/17/1194/019  
EU/1/17/1194/020  
EU/1/17/1194/021

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**



Febuksostat Mylan 80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje: 84 (2 pakiranja po 42) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1194/022

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Febuksostat Mylan 80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

42 filmsko obloženih tablet

Sestavni del večkratnega pakiranja, ločeno ni v prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

**ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1194/022

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Febuksostat Mylan 80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:  
Po odprtju porabite v roku 180 dni.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

*[Samo za koledarske pretisne omote]:*

PON

TOR

SRE

ČET

PET

SOB

NED



## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA (PRETISNI OMOTI IN PLASTENKE)

#### 1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

*[Pretisni omoti]*

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
42 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
28 × 1 filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet (koledarsko)  
84 filmsko obloženih tablet (koledarsko)

*[Plastenke]*

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Za plastenke: Po odprtju porabite v roku 180 dni.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1194/009  
EU/1/17/1194/010  
EU/1/17/1194/011  
EU/1/17/1194/012  
EU/1/17/1194/013  
EU/1/17/1194/014  
EU/1/17/1194/015  
EU/1/17/1194/016  
EU/1/17/1194/023  
EU/1/17/1194/024  
EU/1/17/1194/025  
EU/1/17/1194/026  
EU/1/17/1194/027

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

## **15. NAVODILA ZA UPORABO**

## **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Febuksostat Mylan 120 mg

## **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

## **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)**

**1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje: 84 (2 pakiranji po 42) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1194/028

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Febuksostat Mylan 120 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NOTRANJA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

42 filmsko obloženih tablet  
Sestavni del večkratnega pakiranja, ločeno ni v prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1194/028

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Febuksostat Mylan 120 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:  
Po odprtju porabite v roku 180 dni.



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete  
febuksostat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

*[Samo za koledarske pretisne omote]:*

PON

TOR

SRE

ČET

PET

SOB

NED

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Febuksostat Mylan 80 mg filmsko obložene tablete Febuksostat Mylan 120 mg filmsko obložene tablete febuksostat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Febuksostat Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Febuksostat Mylan
3. Kako jemati zdravilo Febuksostat Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Febuksostat Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Febuksostat Mylan in za kaj ga uporabljamo**

Tablete Febuksostat Mylan vsebujejo zdravilno učinkovino febuksostat in jih uporabljamo za zdravljenje protina, ki je povezan z izločanjem substance, ki se imenuje sečna kislina (urati) v telesu. Pri nekaterih ljudeh se lahko koncentracija sečne kisline v krvi poveča in če postane previsoka, sečna kislina ni več topna. Ko pride do tega, se v sklepih in ledvicah začnejo odlagati uratni kristali. Ti kristali lahko povzročijo nenadne hude bolečine, pordelost, toploto in oteklost v sklepu (znano kot izbruh protina). Nezdravljeni izbruhi protina lahko povzročijo odlaganje večjih depozitov uratov v sklepih in okoli njih, ki se imenujejo tofi. Tofi lahko poškodujejo sklepe in kosti.

Zdravilo Febuksostat Mylan zmanjšuje ravni sečne kisline. Jemanje zdravila Febuksostat Mylan enkrat na dan ohranja nizko raven sečne kisline in prepreči nastanek kristalov, dolgoročno pa zmanjša simptome. Ohranjanje nizke ravni sečne kisline dovolj dolgo lahko povzroči tudi zmanjšanje tofov.

Zdravilo Febuksostat Mylan 120 mg tablete uporabljamo tudi za zdravljenje in preprečevanje visokih ravni sečne kisline v krvi, ki se lahko pojavijo ob začetku zdravljenja krvnega raka s kemoterapijo. Rakaste celice se med kemoterapijo razkrojijo, posledično pa se poveča raven sečne kisline v krvi razen, če se prekine tvorba sečne kisline.

Zdravilo Febuksostat Mylan je za odrasle.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Febuksostat Mylan**

**Ne jemljite zdravila Febuksostat Mylan:**

- če ste alergični na febuksostat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Febuksostat Mylan se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate ali ste imeli srčno popuščanje ali težave s srcem,
- če imate ali ste imeli bolezen ledvic in/ali resne alergijske reakcije na alopurinol (zdravilo za zdravljenje protina),
- če imate ali ste imeli bolezen jeter ali nenormalne rezultate jetrnih testov,
- če se zdravite zaradi visokih ravni sečne kisline, ki so posledica Lesch-Nyhanovega sindroma (redka dedna bolezen, pri kateri je v krvi preveč sečne kisline),
- če imate težave s ščitnico.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Febuksostat Mylan pojavijo alergijske reakcije, prenehajte jemati zdravilo (glejte tudi poglavje 4).

Možni simptomi alergijske reakcije so:

- izpuščaj, vključno z resnejšimi oblikami (npr. mehurji, vozlički, srbeč, eksfoliativen izpuščaj), srbenje
- otekanje okončin in obraza
- oteženo dihanje
- zvišana telesna temperatura s povečanimi limfatičnimi vozlički
- in tudi resna, življenjsko nevarna alergijska stanja z zastojem srca in s krvožilnim zastojem.

Vaš zdravnik se lahko odloči, da za stalno prekine zdravljenje z zdravilom Febuksostat Mylan.

Redko so se pri jemanju febuksostata pojavili potencialno življenjsko nevarni kožni izpuščaji (Stevens-Johnsonov sindrom), ki so vidni na začetku kot rdečkaste, tarči podobne pike ali krožne lise, pogosto z mehurjem v sredini trupa. Spremljajo ga lahko razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in konjunktivitis (rdeče in zatečene oči). Izpuščaj se lahko razvije v razširjeno mehurjenje ali luščenje kože.

Če se je pri vas po jemanju febuksostata razvil Stevens-Johnsonov sindrom, ne smete nikoli ponovno začeti jemati zdravila Febuksostat Mylan. Če se pri vas razvije izpuščaj ali ti kožni simptomi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom in mu povejte, da jemljete to zdravilo.

Če imate trenutno izbruh protina (nenadni občutek hude bolečine, napetosti, pordelosti, toplote in oteklosti sklepa), počakajte, da izbruh protina mine, preden začnete zdravljenje z zdravilom Febuksostat Mylan.

Pri nekaterih ljudeh se izbruh protina lahko pojavi, ko začnejo jemati nekatera zdravila, ki nadzirajo ravni sečne kisline. Do izbruha ne pride pri vseh ljudeh, vendar se lahko pojavi tudi, če jemljete zdravilo Febuksostat Mylan, še zlasti v prvih tednih ali mesecih zdravljenja. Pomembno je, da z jemanjem zdravila Febuksostat Mylan nadaljujete tudi, če pride do izbruha protina, saj zdravilo Febuksostat Mylan še vedno znižuje raven sečne kisline. Čez čas se bodo izbruhi protina pojavljali manj pogosto in bodo manj boleči, če boste nadaljevali z jemanjem zdravila Febuksostat Mylan vsak dan.

Vaš zdravnik vam bo pogosto predpisal druga zdravila, če bodo potrebna za preprečevanje ali zdravljenje simptomov izbruhov protina (kot so bolečine in oteklost sklepov).

Pri bolnikih, ki imajo zelo visoke vrednosti sečne kisline (npr. tisti, ki prejemajo kemoterapijo zaradi rakavega obolenja), lahko zdravila za zniževanje sečne kisline vodijo v odlaganje ksantina v sečilnih, z možnimi kamni, čeprav tega ni bilo opaženo pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Febuksostat Mylan zaradi sindroma tumorske lize.

Zdravnik vas bo morda napotil na krvne preiskave, da preveri, ali vaša jetra normalno delujejo.

## Otroci in mladostniki

Zdravila ne dajajte otrokom, starim manj kot 18 let, saj varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

## **Druga zdravila in zdravilo Febuksostat Mylan**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zlasti pomembno je, da zdravnika ali farmacevta obvestite, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin, da bo vaš zdravnik ocenil, ali so potrebni ustrezni ukrepi, saj lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Febuksostat Mylan:

- merkaptopurin (uporablja se za zdravljenje raka),
- azatioprin (uporablja se za zaviranje imunskega odziva),
- teofilin (uporablja se za zdravljenje astme)

## **Nosečnost in dojenje**

Ni znano, ali febuksostat škodljivo vpliva na nerojenega otroka. Zdravila Febuksostat Mylan med nosečnostjo ne smete jemati. Ni znano, ali febuksostat prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojit, ne smete jemati zdravila Febuksostat Mylan.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zavedajte se, da lahko med jemanjem zdravila postanete omotični, zaspani, imate moten vid in začutite otrplost ali ščemenje. Če se pojavi karkoli od navedenega, ne smete voziti ali upravljati s stroji.

## **Zdravilo Febuksostat Mylan vsebuje laktozo**

Zdravilo Febuksostat Mylan vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Febuksostat Mylan**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

- Običajni odmerek je ena tableta na dan. Na hrbtne strani koledarskega pretisnega omota so oznake z dnevi v tednu, s pomočjo katerih lahko nadzirate vsakodnevno jemanje odmerka.
- Tableto pogoltnite. Lahko jo jemljete s hrano ali brez nje.

### *Protin*

Zdravilo Febuksostat Mylan je na voljo v obliki 80 mg tablet ali 120 mg tablet. Vaš zdravnik vam bo predpisal za vas ustrezno jakost.

Z jemanjem zdravila Febuksostat Mylan nadaljujte vsak dan, tudi ko pri vas ne pride do izbruha ali poslabšanja protina.

### *Preventiva in zdravljenje visokih vrednosti sečne kisline pri bolnikih, ki zdravijo rakava obolenja s kemoterapijo*

Zdravilo Febuksostat Mylan je na voljo kot 120 mg tableta.

Začnite jemati zdravilo Febuksostat Mylan dva dni pred kemoterapijo in z jemanjem nadaljujte v skladu z zdravnikovimi navodili. Ponavadi je zdravljenje kratkoročno.

## **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Febuksostat Mylan, kot bi smeli**

V primeru nenamerno vzetega prevelikega odmerka se o tem, kaj morate storiti, posvetujte s svojim zdravnikom ali pojdite v najbližji urgentni oddelek za nezgode in nujne primere.

## **Če ste pozabili vzeti zdravilo Febuksostat Mylan**

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Febuksostat Mylan, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

## **Če ste prenehali jemati zdravilo Febuksostat Mylan**

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila Febuksostat Mylan, razen če vam je to svetoval zdravnik. Če prenehate jemati zdravilo Febuksostat Mylan, se lahko ravni sečne kisline znova povišajo in pride do poslabšanja simptomov zaradi nastajanja novih kristalov urata v sklepih in ledvicah.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo in nemudoma pokličite svojega zdravnika ali pojdite na oddelek za nujno medicinsko pomoč najbližje bolnišnice, če se pojavijo naslednji redki (pojavijo se pri 1 od 1.000 bolnikov) neželeni učinki, saj jim lahko sledijo resne alergijske reakcije:

- anafilaktične reakcije, preobčutljivost na zdravilo (glejte tudi poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi«)
- potencialno življenjsko nevarni kožni izpuščaji, za katere je značilna tvorba mehurčkov, luščenje kože in notranjih površin telesnih votlin, npr. ust in spolovil, boleče razjede v območju ust in/ali spolovil, ki jih spremlja povišana telesna temperatura, boleče grlo in utrujenost (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza) ali povečani limfatični vozlički, povečanje jeter, hepatitis (vse do jetrne odpovedi), povečanje števila belih krvničk v krvi (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskim simptomom – sindrom DRESS) (glejte poglavje 2)
- kožni izpuščaji po vsem telesu.

Ostali neželeni učinki, ki niso omenjeni zgoraj, so naštetih spodaj.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se pri 1 od 10 bolnikov) so:

- nenormalni izvidi testov delovanja jeter,
- driska,
- glavobol,
- izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so naštetih spodaj med »občasnimi« in »redkimi«),
- slabost,
- povečano pojavljanje znakov protina,
- lokalizirana oteklina zaradi zastajanja tekočine v tkivu (edem).

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se pri 1 od 100 bolnikov) so:

- zmanjšan apetit, spremembe ravni sladkorja v krvi (sladkorna bolezen), katerih simptom je huda žeja, povišane ravni maščob v krvi, povečanje telesne mase,
- izguba spolne sle,
- težave s spanjem, zaspanost,

- omotičnost, občutek odrevenelosti ali ščemenja, zmanjšano ali spremenjeno zaznavanje (hipoestezija, hemipareza ali parestezija) sprememba čuta za okušanje, zmanjšanje občutka za vonj (hiposmija),
- nenormalnosti izvidov EKG, neenakomeren ali hiter srčni utrip, občutek bitja srca (palpitacija),
- vročinski oblivi (npr. pordelost obraza ali vratu), zvišan krvni tlak, krvavitev (hemoragija, opažena samo pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo zaradi bolezni krvi),
- kašelj, težko dihanje, nelagodje ali bolečina v prsnem košu, vnetje nosne sluznice ali/in žrela (vnetje zgornjih dihalnih poti), bronhitis,
- suha usta, bolečine/nelagodje v trebuhu ali napenjanje, zgaga/slaba prebava, zaprtost, pogostejše izločanje blata, bruhanje, občutek nelagodja v trebuhu,
- srbenje, izpuščaj, vnetje ali sprememba barve kože, rdečkasto ali škrlatno obarvane pike na koži, drobne, sploščene rdeče pike na koži, rdečkaste lise na koži, pokrite z majhnimi izboklinami, izpuščaj, rdečkasta in pikasta področja na koži, druge vrste kožnih težav,
- mišični krči, mišična oslabeledost, bolečine v mišicah ali sklepih, burzitis ali artritis (vnetje sklepov, ki ga običajno spremlja bolečina, otekllost ali otrdelost), bolečine v udih in hrbtenici, občutek nelagodja v prsnem košu,
- kri v urinu, nenormalno pogosto uriniranje, nenormalni rezultati testov urina (povišana raven beljakovin v urinu), oslabeledo delovanje ledvic,
- utrujenost, bolečine v prsih, nelagodnost v prsih,
- žolčni kamni v žolčniku in žolčnih vodih (holelitiaza),
- povišana raven spodbujevalnega hormona ščitnice (TSH) v krvi,
- spremembe v krvni sliki ali v številu krvnih celic ali levkocitov (nenormalni rezultati krvnih preiskav),
- ledvični kamni,
- težave z erekcijo.

**Redki neželeni učinki** (pojavi se pri 1 od 1.000 bolnikov) so:

- okvara mišic, stanje, ki je lahko v redkih primerih resno. To lahko povzroči težave z mišicami in še posebej, če jih spremljata slabo počutje in vročina, je to lahko posledica neobičajnega razkroja mišičnega tkiva. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če imate bolečine v mišicah, občutljive ali šibke mišice.
- hudo otekanje spodnjih slojev kože, predvsem v področju ustnic, oči, spolovil, dlani, stopal ali jezika, z možno nenadno otežitvijo dihanja.
- zvišana telesna temperatura v kombinaciji z noricam podobnimi kožnimi izpuščaji, povečani limfatični vozlički, povečanje jeter, hepatitis (vse do jetrne odpovedi), povečano število belih krvničk v krvi (levkociti, z ali brez eozinofilije).
- rdečina kože (eritem), različni tipi izpuščajev (npr. srbeč, z belimi pikami, z mehurčki, z gnojnimi mehurčki, z luščenjem kože, noricam podoben izpuščaj), razširjena rdečina kože, nekroza, mehurjasto odstopanje povrhnjice in membran sluznice, ki se kaže kot luščenje in možnost nastanka sepse (Stevens-Johnson sindrom/toksična epidermalna nekroliza).
- živčnost,
- žeja,
- zvenenje v ušesih,
- motnje vida, spremembe vida,
- izpadanje las,
- razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke: običajni simptomi so bolečina v trebuhu, občutek siljenja na bruhanje in bruhanje,
- čezmerno znojenje,
- zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, nenadzorovana izguba apetita (anoreksija),
- vnetje sklepa, ki ga običajno spremlja bolečina in oteklina (artritis), togost mišic in/ali sklepov,
- nenormalno majhno število krvnih celic (belih ali rdečih celic ali krvnih ploščic),



- nujna potreba po odvajanju urina,
- spremembe ali zmanjšanje količine urina zaradi vnetja ledvic (tubulointersticijski nefritis),
- vnetje jeter (hepatitis),
- rumenkasto obarvana koža (zlatenica),
- poškodba jeter,
- povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi (indikator poškodbe mišic).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Febuksostat Mylan**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake "EXP:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenke po odprtju porabite v roku 180 dni.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Febuksostat Mylan**

Zdravilna učinkovina je febuksostat.

Ena tableta vsebuje 80 mg ali 120 mg febuksostata.

Druge sestavine zdravila so:

*Jedro tablete:* laktoza (glejte poglavje 2, »Zdravilo Febuksostat Mylan vsebuje laktozo«), mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, koloidni hidratirani silicijev dioksid in brezvodni koloidni silicijev dioksid.

*Filmska obloga:* hipromeloza, titanov dioksid (E171), etil celuloza, rumeni železov oksid (E172), triacetin in črni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Febuksostat Mylan in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene tablete Febuksostat Mylan so rumene bikonveksne tablete v obliki kapsul.

80-miligramske tablete so označene z »M« na eni strani in »FX3« na drugi strani. 120-miligramske tablete so označene s »FX4« na eni strani.

80-miligramske in 120-miligramske filmsko obložene tablete Febuksostat Mylan so na voljo v pretisnih omotih s po 14, 28, 42 in 84 tabletami, koledarskih pretisnih omotih s po 28 in 84 tabletami in v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke z 28 × 1 tableto ter v večkratnih pakiranjih s po 84 filmsko obloženimi tabletami, ki vključujejo 2 pakiranja; vsako vsebuje 42 filmsko obloženih tablet.

80-miligramske in 120-miligramske filmsko obložene tablete Febuksostat Mylan so na voljo v plastenkah s po 28 in 84 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Izdelovalec**

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Madžarska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>