

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Krka 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 80 mg.

Excipient(t)i cu efect cunoscut:

- lactoză (sub formă de monohidrat): 73 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare aproape roz, marcate cu o linie pe una dintre fețe. Dimensiuni: aproximativ 16 mm x 8 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Febuxostat Krka este indicat pentru tratamentul hiperuricemiei cronice în bolile în care depunerea de urați a avut deja loc (inclusiv tof gutos și/sau artrită gutoașă în antecedente sau în prezent).

Febuxostat Krka este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza orală recomandată de Febuxostat Krka este 80 mg o dată pe zi, indiferent de orarul meselor. Dacă concentrația plasmatică de acid uric este > 6 mg/dl (357 μmol/l) după 2-4 săptămâni, poate fi luată în considerare administrarea de Febuxostat Krka 120 mg o dată pe zi.

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cardiovasculare

În timpul dezvoltării medicamentului și într-un studiu post-autorizare (CARES), la pacienții cu boli cardiovasculare majore preexistente (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină instabilă), a fost observat un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale cu febuxostat comparativ cu alopurinol.

Cu toate acestea, într-un studiu post-autorizare ulterior (FAST), febuxostat nu a fost inferior alopurinol privind evenimentele cardiovasculare letale și neletale.

Tratamentul acestui grup de pacienți trebuie efectuat cu prudență și pacienții trebuie monitorizați periodic. Pentru date suplimentare privind siguranța cardiovasculară a febuxostatului, vezi pct. 4.8 și 5.1.

Alergie medicamentoasă / hipersensibilitate

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

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

Crize gutoase acute (episoade acute de gută)

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

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

Depunerea de xantină

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

Mercaptopurină/azatioprină

Utilizarea febuxostatului nu se recomandă la pacienții tratați concomitent cu mercaptopurină/azatioprină, deoarece inhibarea de către febuxostat a xantinoxidazei poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale mercaptopurinei/azatioprinei ce poate duce la toxicitate severă. În cazul în care asocierea nu poate fi evitată, este recomandată o scădere a dozei de mercaptopurină/azatioprină la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.5 și 5.3).

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

Pacienți la care s-a efectuat un transplant de organ

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

Teofilină

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

Tulburări hepatice

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

Tulburări ale glandei tiroide

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

Excipienți

Febuxostat Krka conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mercaptopurină/azatioprină

Pe baza mecanismului de acțiune al febuxostatului asupra inhibării XO, utilizarea concomitentă nu este recomandată. Inhibarea XO de febuxostat poate provoca apariția de concentrații plasmatiche crescute ale acestor medicamente care să conducă la mielotoxicitate. În cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Alegerea potrivită privind ajustarea dozei propuse, care s-a bazat pe o analiză a modelului și de simulare din datele preclinice la șobolan, a fost confirmată de rezultatele unui studiu clinic de interacțiune medicament-medicament la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat azatioprină 100 mg în monoterapie și o doză mică de azatioprină (25 mg) în asociere cu febuxostat (40 sau 120 mg).

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

Rosiglitazone/substraturi CYP2C8

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

Teofilină

A fost efectuat un studiu de interacțiune la indivizi sănătoși cu febuxostat, pentru a evalua dacă inhibarea XO poate determina o creștere a concentrației plasmatiche de teofilină, așa cum a fost raportată la utilizarea altor inhibitori ai XO. Rezultatele studiului au arătat că administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg o dată pe zi și teofilină 400 mg în doză unică nu are niciun efect asupra farmacocineticii sau siguranței teofilinei. De aceea, nu este necesară o atenție deosebită la administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg și teofilină. Nu sunt disponibile date pentru febuxostat 120 mg.

Naproxen și alți inhibitori ai glucuronoconjugării

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

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

Inductori ai glucuronoconjugării

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

Colchicină/indometacină/hidroclorotiazidă/warfarină

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

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

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

Desipramină/substraturi CYP2D6

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

Antiacide

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice (4072 de subiecți tratați cu cel puțin o doză de 10 mg până la 300 mg), în studiile de siguranță post-autorizare (studiul FAST: 3001 subiecți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de 80 mg până la 120 mg) și experiența de după punerea pe piață sunt crizele acute de gută, disfuncții hepatice, diaree, greață, cefalee, amețeală, dispnee, erupții cutanate tranzitorii, prurit, artralgie, mialgie, dureri ale extremităților, edeme și fatigabilitate. Aceste reacții adverse au fost în general ușoare sau moderate. Reacții rare de hipersensibilitate severă la febuxostat, unele dintre ele asociate cu simptome sistemice și evenimente rare de moarte cardiacă subită au fost raportate după punerea pe piață.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) care au apărut la pacienții tratați cu febuxostat sunt prezentate mai jos.

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

Tabel 1. Reacții adverse legate de tratament în cadrul studiilor combinate de fază 3, extinse pe termen lung, studii de siguranță post-autorizare și experiența după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatic	<u>Rare</u> Pancitopenie, trombocitopenie, agranulocitoză*, anemie*
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> Reacții anafilactice*, hipersensibilitate medicamentoasă*
Tulburări endocrine	<u>Mai puțin frecvente</u> Creșterea valorilor serice ale TSH, hipotiroidie
Tulburări oculare	<u>Mai puțin frecvente</u> Vedere încețoșată <u>Rare</u> Ocluzia arterei retiniene [#]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Frecvente***</u> Atac acut de gută <u>Mai puțin frecvente</u> Diabet zaharat, hiperlipidemie, scăderea apetitului alimentar, creștere ponderală <u>Rare</u> Creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, anorexie
Tulburări psihice	<u>Mai puțin frecvente</u> Scăderea libidoului, insomnie <u>Rare</u> Nervozitate, stare depresivă [#] , tulburări ale somnului [#]
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Cefalee, amețeală <u>Mai puțin frecvente</u> Parestezie, hemipareză, somnolență, letargie [#] , modificări ale simțului gustativ, hipoestezie, hiposmie <u>Rare</u> Ageuzie [#] , senzație de arsură [#]
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Mai puțin frecvente</u> Tinitus <u>Rare</u> Vertij [#]
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente</u>

	<p>Fibrilație atrială, palpitații, modificări ale ECG, tulburare de ritm cardiac</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Moarte cardiacă subită</p>
Tulburări vasculare	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Hipertensiune arterială, eritem facial, bufeuri</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Colaps circulator[#]</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p><u>Frecvente</u></p> <p><u>Dispnee</u></p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, infecție a căilor respiratorii inferioare[#], tuse, rinoree[#]</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Pneumonie[#]</p>
Tulburări gastro-intestinale	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Diaree^{**}, greață</p> <p><u>Mai puțin frecvente:</u></p> <p>Durere abdominală, durere în abdomenul superior[#], distensie abdominală, boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, xerostomie, dispepsie, constipație, scaune frecvente, flatulență, disconfort gastro-intestinal, ulcerație a mucoasei bucale, umflare a buzelor[#], pancreatită</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Perforație gastro-intestinală[#], stomatită[#]</p>
Tulburări hepatobiliare	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Tulburări ale funcției hepatice^{**}</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Colelitiază</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Hepatită, icter[*], leziune hepatică[*], colecistită[#]</p>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv alte tipuri de erupții raportate cu frecvență mai scăzută, vezi mai jos), prurit</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Dermatită, urticarie, decolorarea pielii, leziuni cutanate, peteșii, erupție maculară, erupție maculopapulară, erupție papulară, hiperhidroză, alopecie, eczemă[#], eritem, transpirații nocturne[#], psoriazis[#], erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă[#]</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Necroliza epidermică toxică[*], Sindrom Stevens-Johnson[*], angioedem[*], reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice[*], erupție generalizată (severă)[*], erupție exfoliativă, erupție foliculară, erupție veziculară, erupție pustulară, erupție eritematoasă, erupție morbiliformă</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Atralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților[#]</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Artrită, dureri musculo-scheletice, slăbiciune musculară, spasme musculare, întindere musculară, bursită, umflare a articulațiilor[#], durere de spate[#], rigiditate musculo-scheletică[#], rigiditate articulară</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Rabdomioliză[*], sindromul coafei rotatorilor[#], polimialgie reumatică[#]</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p>

	Insuficiență renală, litiază renală, hematurie, polakiurie, proteinurie, micțiune de urgență, infecții ale tractului urinar [#] <u>Rare</u> Nefrită tubulointerstițială*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Mai puțin frecvente</u> Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Fecvente</u> Edeme, fatigabilitate <u>Mai puțin frecvente</u> Durere toracică, disconfort toracic, durere [#] , stare de rău [#] <u>Rare</u> Sete, senzație de căldură [#]
Investigații diagnostice	<u>Mai puțin frecvente</u> Creșterea amilazemiei, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de limfocite, creșterea creatinemiei, creșterea creatininemiei, scăderea valorii hemoglobinei, creșterea ureei sanguine, creșterea trigliceridelor sanguine, creșterea colesterolului seric, scăderea hematocritului, creșterea dehidrogenazei lactate sanguine, creșterea kaliemiei, creștere a INR [#] <u>Rare</u> Creșterea glicemiei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat, scăderea numărului de hematii, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine*
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	<u>Mai puțin frecvente</u> Contuzii [#]

*Reacții adverse raportate după punerea pe piață

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

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

[#]Reacții adverse raportate din studiile de siguranță post-autorizare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

Studiul FACT a arătat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a ambelor brațe de tratament, atât cu febuxostat 80 mg, cât și cu febuxostat 120 mg zilnic, față de brațul de tratament cu

doza de alopurinol utilizată în mod obișnuit, 300 mg, în reducerea și menținerea concentrației serice de acid uric sub 6 mg/dl (357 μmol/L).

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

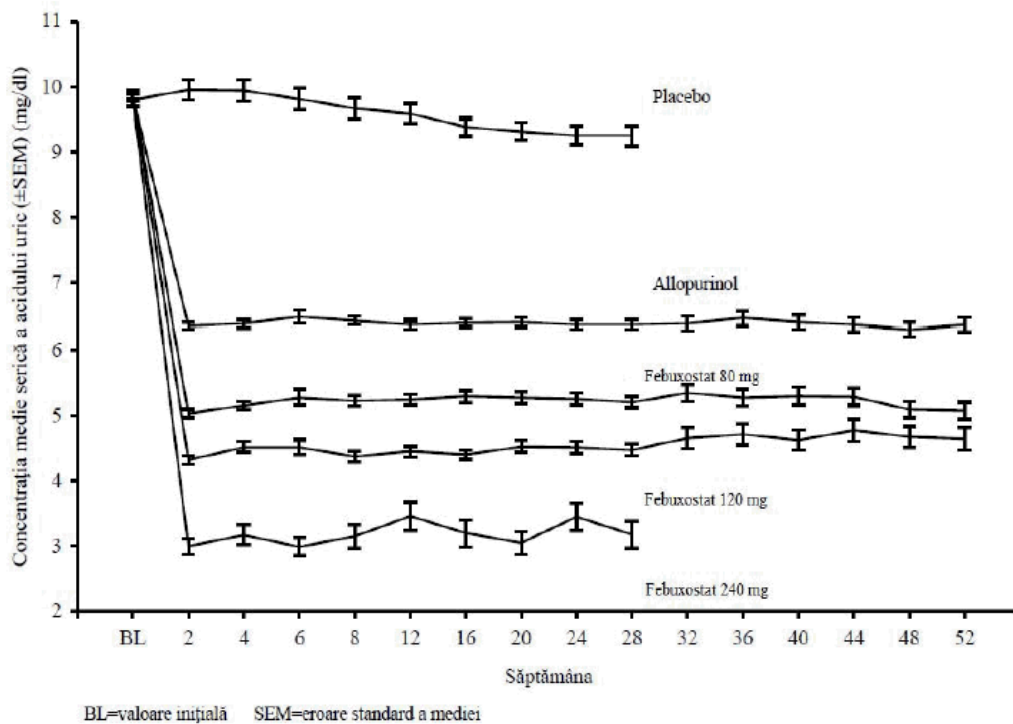
Tabel 2
Proporția pacienților cu concentrații serice ale acidului uric <6,0 mg/dl (357 μmol/L)
Ultimele trei vizite lunare

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiul APEX: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți incluși în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) și placebo (20%).

Episoadele acute de gută au crescut după perioada de profilaxie și au scăzut treptat în timp. Între 46% și 55% din subiecți au fost tratați pentru episoadele acute de gută din săptămâna 8 până în săptămâna 28. S-au raportat episoade acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 24-28) 15% la subiecții tratați cu febuxostat 80, 120 mg, 14% (alopurinol 300 mg) și 20% (placebo).

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

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

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

Studii extinse, deschise, de lungă durată

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

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

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

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

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

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

Studii post punere pe piață pe termen lung

Studiul CARES a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, care a comparat rezultatele CV obținute cu febuxostat versus alopurinol la pacienții cu gută și antecedente de boală CV majoră incluzând IM, spitalizare pentru angina instabilă, procedură de revascularizare coronariană sau cerebrală, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu spitalizat, boală vasculară periferică sau diabet cu evidențierea afectării microvasculare sau macrovasculare. Pentru a atinge o concentrație a AUs mai mică de 6 mg/dl, doza de febuxostat a fost titrată de la 40 mg până la 80 mg (indiferent de funcția renală) și doza de alopurinol a fost titrată în creșteri de 100 mg de la 300 la 600 mg la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară și de la 200 la 400 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată.

Obiectivul primar în studiul CARES a fost timpul până la prima apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (EACM), un obiectiv compus reprezentat de IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal, deces CV și angină instabilă cu revascularizare coronariană urgentă. Obiectivele primare și secundare de evaluare au fost examinate în funcție de analiza intenției de tratament (ITT) care include toți pacienții care au fost randomizați și care au primit cel puțin o doză de medicament în timpul studiului.

În total, 56,6% dintre pacienți au întrerupt studiul prematur și 45% dintre pacienți nu au efectuat toate vizitele studiului.

În total, 6190 pacienți au fost monitorizați timp de 32 luni, durata medie de expunere a pacienților din grupul tratat cu febuxostat (n=3098) fiind de 728 zile, iar în grupul tratat cu alopurinol (n=3092) de 719 zile.

Obiectivul primar de evaluare, EACM, a apărut în procente similare în grupurile de tratament cu febuxostat și alopurinol (10,8%, respectiv 10,4% dintre pacienți; risc relativ [RR] 1,03; intervalul de încredere [II] 95% bilateral 0,89-1,21).

În analiza componentelor individuale ale EACM, raportul deceselor CV a fost mai mare pentru febuxostat decât pentru alopurinol (4,3% vs 3,2% pacienți; RR 1,34; 95% II 1,03-1,73). Procentele celorlalte EACM au fost asemănătoare în grupurile cu febuxostat și alopurinol, de exemplu, IM non-letal (3,6% vs 3,8% dintre pacienți; RR 0,93; 95% II (0,72-1,21), accident vascular cerebral non-letal (2,3% vs 2,3% dintre pacienți; RR 1,01; 95% II (0,73-1,41) și revascularizarea de urgență datorată anginei instabile (1,6% vs 1,8% dintre pacienți; RR 0,86; 95% II 0,59-1,26). De asemenea, rata mortalității din toate cauzele a fost mai mare în grupul tratat cu febuxostat față de cel cu alopurinol (7,8% vs 6,4% dintre pacienți; RR 1,22; 95% II 1,01-1,47), aspect determinat, în principal, de numărul mai mare de decese de cauză CV în acest grup (vezi pct. 4.4).

Procentul spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă, pentru aritmii care nu au fost asociate cu ischemia, evenimente tromboembolice venoase și pentru accidente ischemice tranzitorii, a fost comparabil pentru febuxostat și alopurinol.

Studiul FAST este un studiu prospectiv, randomizat, deschis, cu obiectiv final orb, care compară profilul de siguranță cardiovascular al febuxostat față de alopurinol la pacienți cu hiperuricemie cronică (când depunerea de urați a avut loc deja) și factorii de risc cardiovascular (de exemplu, pacienți cu vârsta de 60 ani sau mai în vârstă și cel puțin un factor de risc cardiovascular). Pacienții eligibili au primit alopurinol înainte de randomizare, iar ajustarea dozelor a fost necesară, la nevoie, în conformitate cu deciziile clinice, recomandările EULAR și dozele aprobate. La finalul fazei de administrare a alopurinol, pacienții cu nivelul sUA < 0.36 mmol/L (<6 mg/dL) sau cei care au primit doza maximă tolerată de alopurinol sau doza maximă autorizată, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi tratament fie cu febuxostat, fie cu alopurinol. Obiectivul primar al studiului FAST a fost timpul până la prima apariție a oricărui eveniment inclus în obiectivul compozit al Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC) cum sunt: i) spitalizarea pentru IM non-letal/ sindrom coronarian acut (ACS) cu biomarker pozitiv; ii) accident vascular cerebral non-letal; iii) deces de cauză cardiovasculară. Analiza primară a fost bazată pe abodarea privind tratamentul (OT).

În total, 6128 pacienți au fost randomizați, 3063 cu febuxostat și 3065 cu alopurinol.

În analiza primară OT, febuxostat a fost non-inferior față de alopurinol în incidența obiectivului primar, care a apărut la 172 pacienți (1,72/100 pacienți ani) pentru febuxostat comparativ cu 241 pacienți (2,05/100 pacienți ani) cu alopurinol cu ajustarea RR 0,85 (95% II: 0,70, 1,03), p<0,001. Analiza OT pentru obiectivul primar în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau SCA nu a arătat diferențe semnificative între grupurile de tratament: au fost 65 pacienți (9,5%) cu reacții în grupul febuxostat și 83 (11,8%) pacienți cu reacții în grupul alopurinol; ajustarea RR 1,02 (95% II: 0,74 – 1,42); p=0,202.

Tratamentul cu febuxostat nu a fost asociat cu o creștere a deceselor CV sau a deceselor din toate cauzele, în total sau în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau SCA. În total, au fost mai puține decese în grupul febuxostat (62 decese de cauză CV și 108 decese din toate cauzele), decât în grupul alopurinol (82 decese de cauză CV și 174 decese din toate cauzele). Nivelurile de acid uric au fost reduse mai mult sub tratamentul cu febuxostat decât sub tratamentul cu alopurinol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstă

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

Sex

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (PVC-PVDC-PVC/Al): cutie cu 14, 28, 56 sau 84 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14 comprimate filmate: EU/1/18/1347/001
28 comprimate filmate: EU/1/18/1347/002
56 comprimate filmate: EU/1/18/1347/003
84 comprimate filmate: EU/1/18/1347/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28/03/2019

Data reînnoirii autorizației: 7/12/2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Krka 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 120 mg.

Excipient(t)i: cu efect cunoscut:

- lactoză (sub formă de monohidrat): 109 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate în formă de capsulă, ușor biconvexe, de culoare galben-brun, marcate cu o linie pe ambele fețe. Dimensiuni: aproximativ 19 mm x 8 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Febuxostat Krka este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Gută: Doza orală recomandată de Febuxostat Krka este 80 mg o dată pe zi, fara legatura cu orarul meselor. Dacă concentrația plasmatică de acid uric este > 6 mg/dl (357 μmol/L) după 2-4 săptămâni, poate fi luată în considerare administrarea de Febuxostat Krka 120 mg o dată pe zi.

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

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

Sindrom de liză tumorală

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală

Febuxostat Krka se administrează pe cale orală și poate fi utilizat împreună sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cardiovasculare

Tratamentul hiperuricemiei cronice

În timpul dezvoltării medicamentului și într-un studiu post-autorizare (CARES), la pacienții cu boli cardiovasculare majore preexistente (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină instabilă), a fost observat un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale cu febuxostat comparativ cu alopurinol.

Cu toate acestea, într-un studiu post-autorizare ulterior (FAST), febuxostat nu a fost inferior alopurinol privind evenimentele cardiovasculare letale și neletale.

Tratamentul acestui grup de pacienți trebuie efectuat cu prudență și trebuie monitorizați periodic.

Pentru detalii suplimentare privind siguranța cardiovasculară a febuxostatului, vezi pct. 4.8 și 5.1.

Prevenirea și tratamentul hiperuricemiei la pacienții cu risc de SLT

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

Alergie medicamentoasă / hipersensibilitate

Raportări rare de reacții alergice/de hipersensibilitate severe, inclusiv cele care pun viața în pericol, cum este sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și a reacțiilor anafilactice acute/șoc au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În cele mai multe cazuri aceste reacții au

apărut în timpul primei luni de tratament cu febuxostat. O parte din acești pacienți au raportat insuficiență renală și/sau hipersensibilitate în antecedente, la alopurinol. Reacții de hipersensibilitate severe inclusiv reacția medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) au fost asociate cu febră, implicarea hematologică, renală sau hepatică, în unele cazuri. Pacienții trebuie avertizați în legătură cu semnele și simptomele și monitorizați cu atenție pentru simptomele de reacții alergice/hipersensibilitate (vezi pct. 4.8) Tratamentul cu febuxostat trebuie întrerupt imediat dacă apar reacții alergice grave/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson deoarece întreruperea din timp este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă pacientul a prezentat reacții alergice/hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și reacție acută anafilactică/șoc tratamentul cu febuxostat nu trebuie niciodată reînceput la acest tip de pacient.

Crize gutoase acute (episoade acute de gută)

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

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

Depunere de xantină

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

Mercaptopurină/azatioprină

Utilizarea febuxostatului nu se recomandă la pacienții tratați concomitent cu mercaptopurină/azatioprină, deoarece inhibarea de către febuxostat a xantinoxidazei poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale mercaptopurinei/azatioprinei ce poate duce la toxicitate severă. În cazul în care asocierea nu poate fi evitată, este recomandată o scădere a dozei de mercaptopurină / azatioprină la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.5 și 5.3).

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

Pacienți la care s-a efectuat transplant de organe

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

Teofilină

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

Tulburări hepatice

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

Tulburări ale glandei tiroide

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

Excipienți

Febuxostat Krka conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mercaptopurină/azatioprină

Pe baza mecanismului de acțiune al febuxostatului asupra inhibării XO, utilizarea concomitentă nu este recomandată. Inhibarea XO de febuxostat poate provoca apariția de concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente, care să conducă la mielotoxicitate. În cazul administrării concomitente cu febuxostat, doza de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau mai puțin din doza prescrisă anterior (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Alegerea potrivită privind ajustarea dozei propuse, care s-a bazat pe o analiză a modelului și de simulare din datele preclinice la șobolan, a fost confirmată de rezultatele unui studiu clinic de interacțiune medicament-medicament la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat azatioprină 100 mg în monoterapie și o doză mică de azatioprină (25 mg) în asociere cu febuxostat (40 sau 120 mg)

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

Rosiglitazonă/substraturi ale CYP2C8

In vitro, febuxostatul s-a dovedit a fi un inhibitor slab al CYP2C8. Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de febuxostat 120 mg, o dată pe zi și rosiglitazonă 4 mg în doză orală unică, nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rosiglitazonei și metabolitului N-desmetilrosiglitazonă, indicând faptul că febuxostatul nu este, *in vivo*, un inhibitor al enzimei CYP2C8.

Astfel, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de febuxostat și rosiglitazonă sau alte substraturi ale CYP2C8 să necesite modificarea dozei medicamentelor.

Teofilină

A fost efectuat un studiu de interacțiune la indivizi sănătoși cu febuxostat, pentru a evalua dacă inhibarea XO poate determina o creștere a concentrației plasmatice de teofilină, așa cum a fost

raportată la utilizarea altor inhibitori ai XO. Rezultatele studiului au arătat că administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg o dată pe zi și teofilină 400 mg în doză unică nu are niciun efect asupra farmacocineticii sau siguranței teofilinei. De aceea, nu este necesară o atenție deosebită la administrarea concomitentă de febuxostat 80 mg și teofilină. Nu sunt disponibile date pentru febuxostat 120 mg.

Naproxen și alți inhibitori ai glucuronoconjugării

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

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

Inductori ai glucuronoconjugării

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

Colchicină/indometacină/hidroclorotiazidă/warfarină

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

Nu este necesară modificarea dozei de febuxostat în cazul administrării concomitente cu hidroclorotiazida.

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

Desipramină/substraturi ale CYP2D6

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

Antiacide

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice (4072 de subiecți tratați cu cel puțin o doză de 10 mg până la 300 mg), în studiile de siguranță post-autorizare (studiul FAST: 3001 subiecți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de 80 mg până la 120 mg) și experiența la pacienții cu gută de după punerea pe piață sunt crizele de gută, funcționarea anormală a ficatului, diaree, greață, cefalee, amețeală, dispnee, erupții cutanate tranzitorii, prurit, artralgie, mialgie, dureri ale extremităților, edeme și fatigabilitate. Aceste reacții adverse au fost în general, ușoare sau moderate ca gravitate. Reacții rare de hipersensibilitate severă la febuxostat, unele dintre ele asociate cu simptome sistemice și evenimente rare de moarte cardiacă subită, au fost raportate după punerea pe piață.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) care au apărut la pacienții tratați cu febuxostat sunt prezentate mai jos. Frecvențele se bazează pe studii și experiența de după punerea pe piață la pacienții cu gută.

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

Tabel 1: Reacții adverse legate de tratament în cadrul studiilor combinate de fază 3, extinse pe termen lung, studii de siguranță post-autorizare și experiența după punerea pe piață la pacienții cu gută.

Tulburări hematologice și limfatice	<u>Rare</u> Pancitopenie, trombocitopenie, agranulocitoză*, anemie [#]
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> Reacții anafilactice, hipersensibilitate medicamentoasă
Tulburări endocrine	<u>Mai puțin frecvente</u> Creșterea valorilor serice TSH, hipotiroidie [#]
Tulburări oculare	<u>Mai puțin frecvente</u>

	Vedere încețoșată <u>Rare</u> Ocluzia arterei retiniene [#]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Frecvente</u> ^{***} Atac acut de gută <u>Mai puțin frecvente</u> Diabet zaharat, hiperlipidemie, scăderea apetitului alimentar, creșterea ponderală <u>Rare</u> Creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, anorexie
Tulburări psihice	<u>Mai puțin frecvente</u> Scăderea libidoului, insomnie <u>Rare</u> Nervozitate, stare depresivă [#] , tulburări ale somnului [#]
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Cefalee, amețeală <u>Mai puțin frecvente</u> Parestezie, hemipareză, somnolență, letargie [#] , modificări ale simțului gustativ, hipoestezie, hiposmie <u>Rare</u> Ageuzie [#] , senzație de arsură
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Mai puțin frecvente</u> Tinitus <u>Rare</u> Vertij [#]
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente</u> Fibrilație atrială, palpitații, modificări ale ECG, bloc de ramură stângă (vezi pct. Sindrom de liză tumorală), tahicardie sinusală (vezi pct. Sindrom de liză tumorală), tulburare de ritm cardiac [#] <u>Rare</u> Moarte cardiacă subită
Tulburări vasculare	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipertensiune arterială, eritem facial, bufeuri, hemoragie (vezi pct. Sindrom de liză tumorală) <u>Rare</u> Colaps circulator [#]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Frecvente</u> Dispnee <u>Mai puțin frecvente</u> Bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, infecție a căilor respiratorii inferioare [#] , tuse, rinoree [#] <u>Rare</u> Pneumonie [#]
Tulburări gastro-intestinale	<u>Frecvente</u> Diaree ^{**} , greață <u>Mai puțin frecvente:</u> Durere abdominală, durere în abdomenul superior, distensie abdominală, boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, xerostomie, dispepsie, constipație, scaune frecvente, flatulență, disconfort gastro-intestinal, ulcerație a mucoasei bucale, umflare a buzelor [#] , pancreatită <u>Rare</u> Perforație gastro-intestinală [#] , stomatită [#]
Tulburări hepatobiliare	<u>Frecvente</u> Tulburări ale funcției hepatice ^{**} <u>Mai puțin frecvente</u>

	<p>Colelitiază</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Hepatită, icter*, leziune hepatică*, colecistită[#]</p>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv alte tipuri de erupții raportate cu frecvență mai scăzută, vezi mai jos), prurit</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Dermatită, urticarie, decolorarea pielii, leziuni cutanate, peteșii, erupție maculară, erupție maculopapulară, erupție papulară, hiperhidroză, alopecie, eczemă[#], eritem, transpirații nocturne[#], psoriazis[#], erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă[#]</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Necroliză epidermică toxică*, Sindrom Stevens-Johnson*, angioedem*, reacție medicamentoasă asociată cu eozinofilie și simptome sistemice*, erupție generalizată (severă)*, erupție exfoliativă, erupție foliculară, erupție veziculară, erupție pustulară, erupție eritematoasă, erupție morbiliformă</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Artralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Artrită, dureri musculo-scheletice, slăbiciune musculară, spasme musculare, întindere musculară, bursită, umflare a articulațiilor[#], durere de spate[#], rigiditate musculo-scheletică[#], rigiditate articulară</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Rabdomioliză, sindromul coafei rotatorilor[#], polimialgie reumatică[#]</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Insuficiență renală, litiază renală, hematurie, polakiurie, proteinurie, micțiuni de urgență, infecții ale tractului urinar[#]</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Nefrită tubulointerstițială*</p>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Disfuncție erectilă</p>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<p><u>Frecvente</u></p> <p>Edeme, fatigabilitate</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Durere toracică, disconfort toracic, durere[#], stare de rău[#]</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Sete, senzație de căldură[#]</p>
Investigații diagnostice	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Creșterea amilazemiei, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de limfocite, creșterea creatinemiei, creșterea creatininemiei, scăderea valorii hemoglobinei, creșterea ureei sanguine, creșterea trigliceridelor sanguine, creșterea colesterolului seric, scăderea hematocritului, creșterea dehidrogenazei lactate sanguine, creșterea kaliemiei, creștere a INR[#]</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Creșterea glicemiei, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat, scăderea numărului de hematii, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine*</p>
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	<p><u>Mai puțin frecvente</u></p> <p>Contuzii[#]</p>

*Reacții adverse raportate după punerea pe piață

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

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

Reacții adverse raportate din studiile de siguranță post-autorizare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Crizele de gută au fost raportate frecvent la scurt timp după începerea tratamentului și în timpul primelor luni. Ulterior, frecvența episoadelor de gută scade în timp. Similar altor medicamente care scad concentrația de urați, se recomandă profilaxia episoadelor de gută (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sindrom de liză tumorală

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: bloc de ramură stângă, tahicardie sinusală.

Tulburări vasculare:

Mai puțin frecvente: hemoragie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate și siguranță clinică

Gută

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

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

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

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

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

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

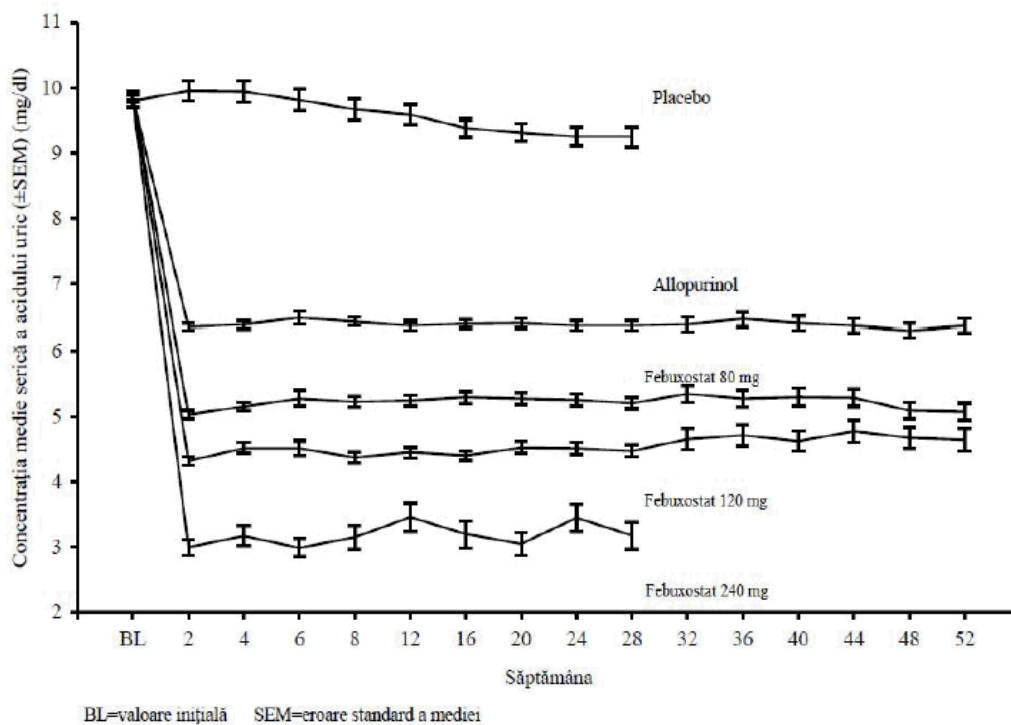
Tabel 2
Proporția pacienților cu concentrații serice ale acidului uric $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/L}$)
Ultimele trei vizite lunare

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

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

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

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



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

Studiul CONFIRMS: Studiul CONFIRMS a fost un studiu de fază 3, randomizat, controlat, cu durata de 26 săptămâni pentru evaluarea siguranței și eficacității febuxostat 40 mg și 80 mg, în comparație cu alopurinol 300 mg sau 200 mg la pacienții cu gută și hiperuricemie. Au fost înrolați un număr total de două mii două sute șaiszeci și nouă (2269) de pacienți: Febuxostat 40 mg zilnic (n=757), Febuxostat 80 mg zilnic, (n=756) sau alopurinol 300/200 zilnic (n=756). Cel puțin 65% dintre pacienți aveau

insuficiență renală ușoară-moderată (cu un clearance al creatininei de 30-89 ml/min). Profilaxia episoadelor acute de gută a fost obligatorie timp de 26 de săptămâni. Proportia pacienților cu concentrația plasmatică a acidului uric < 6,0 mg/dl (357 μmol/L) la vizita finală, a fost de 45% pentru 40 mg febuxostat, 67% pentru febuxostat 80 mg și, respectiv 42% pentru alopurinol 300/200 mg.

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiul APEX: În perioada de profilaxie de 8 săptămâni, o proporție mai mare de subiecți incluși în grupul de tratament cu febuxostat 120 mg (36%) au avut nevoie de tratament pentru episoadele acute de gută comparativ cu febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) și placebo (20%).

Episoadele acute de gută au crescut după perioada de profilaxie și au scăzut treptat în timp. Între 46% și 55% din subiecți au fost tratați pentru episoadele acute de gută din săptămâna 8 până în săptămâna 28. S-au raportat episoade acute de gută în timpul ultimelor 4 săptămâni ale studiului (săptămânile 24-28) 15% la subiecții tratați cu febuxostat 80, 120 mg, 14% (alopurinol 300 mg) și 20% (placebo).

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

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

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

Studii extinse, deschise, de lungă durată

Studiu EXCEL (C02-021): studiu clinic deschis, de fază 3, a fost un studiu de 3 ani, deschis, multicentric, randomizat, controlat cu alopurinol de evaluare a siguranței, extins, la pacienții care au terminat studiile pivot de fază 3 (APEX sau FACT). Au fost înrolați 1086 pacienți: febuxostat 80 mg zilnic (n=649), febuxostat 120 mg zilnic (n=292) și alopurinol 300/100 mg zilnic (n=145).

Aproximativ 69% dintre pacienți nu au necesitat schimbarea tratamentului pentru a avea un tratament final stabil. Pacienții care au avut 3 valori consecutive a AUs >6,0 mg/dl au fost retrași.

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

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

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

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

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

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

Studii post punere pe piață pe termen lung

Studiul CARES a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, care a comparat rezultatele CV obținute cu febuxostat versus alopurinol la pacienții cu gută și antecedente de boală CV majoră incluzând IM, spitalizare pentru angina instabilă, procedură de revascularizare coronariană sau cerebrală, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu spitalizat, boală vasculară periferică sau diabet cu evidențierea afectării microvasculare sau macrovasculare. Pentru a atinge o concentrație a AUs mai mică de 6 mg/dl, doza de febuxostat a fost titrată de la 40 mg până la 80 mg (indiferent de funcția renală) și doza de alopurinol a fost titrată în creșteri de 100 mg de la 300 la 600 mg la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară și de la 200 la 400 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată.

Obiectivul primar în studiul CARES a fost timpul până la prima apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (EACM), un obiectiv compus reprezentat de IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal, deces CV și angină instabilă cu revascularizare coronariană urgentă.

Obiectivele primare și secundare de evaluare au fost examinate în funcție de analiza intenției de tratament (ITT) care include toți pacienții care au fost randomizați și care au primit cel puțin o doză de medicament în timpul studiului.

În total, 56,6% dintre pacienți au întrerupt studiul prematur și 45% dintre pacienți nu au efectuat toate vizitele studiului.

În total, 6190 pacienți au fost monitorizați timp de 32 luni, durata medie de expunere a pacienților din grupul tratat cu febuxostat (n=3098) fiind de 728 zile, iar în grupul tratat cu alopurinol (n=3092) de 719 zile.

Obiectivul primar de evaluare, EACM, a apărut în procente similare în grupurile de tratament cu febuxostat și alopurinol (10,8%, respectiv 10,4% dintre pacienți; risc relativ [RR] 1,03; intervalul de încredere [II] 95% bilateral 0,89-1,21).

În analizarea componentelor individuale ale EACM, raportul deceselor CV a fost mai mare pentru febuxostat decât pentru alopurinol (4,3% vs 3,2% pacienți; RR 1,34; 95% II 1,03-1,73). Procentele celorlalte EACM au fost asemănătoare în grupurile cu febuxostat și alopurinol, de exemplu, IM non-letal (3,6% vs 3,8% dintre pacienți; RR 0,93; 95% II (0,72-1,21), accident vascular cerebral non-letal (2,3% vs 2,3% dintre pacienți; RR 1,01; 95% II (0,73-1,41) și revascularizarea de urgență datorată anginei instabile (1,6% vs 1,8% dintre pacienți; RR 0,86; 95% II 0,59-1,26). De asemenea, rata mortalității din toate cauzele a fost mai mare în grupul tratat cu febuxostat față de cel cu alopurinol (7,8% vs 6,4% dintre pacienți; RR 1,22; 95% II 1,01-1,47), aspect determinat, în principal, de numărul mai mare de decese de cauză CV în acest grup (vezi pct. 4.4).

Procentul spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă, pentru aritmii care nu au fost asociate cu ischemia, evenimente tromboembolice venoase și pentru accidente ischemice tranzitorii, a fost comparabil pentru febuxostat și alopurinol.

Studiul FAST este un studiu prospectiv, randomizat, deschis, cu obiectiv final orb, care compară profilul de siguranță cardiovascular al febuxostat față de alopurinol la pacienți cu hiperuricemie cronică (când depunerea de urați a avut loc deja) și factorii de risc cardiovascular (de exemplu, pacienți cu vârsta de 60 ani sau mai în vârstă și cel puțin un factor de risc cardiovascular). Pacienții eligibili au primit alopurinol înainte de randomizare, iar ajustarea dozelor a fost necesară, la nevoie, în conformitate cu deciziile clinice, recomandările EULAR și dozele aprobate. La finalul fazei de administrare a alopurinol, pacienții cu nivelul sUA < 0.36 mmol/L (<6 mg/dL) sau cei care au primit doza maximă tolerată de alopurinol sau doza maximă autorizată, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi tratament fie cu febuxostat, fie cu alopurinol. Obiectivul primar al studiului FAST a fost timpul până la prima apariție a oricărui eveniment inclus în obiectivul compozit al Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC) cum sunt: i) spitalizarea pentru IM non-letal/ sindrom coronarian acut (ACS) cu biomarker pozitiv; ii) accident vascular cerebral non-letal; iii) deces de cauză cardiovasculară. Analiza primară a fost bazată pe abodarea privind tratamentul (OT).

În total, 6128 pacienți au fost randomizați, 3063 cu febuxostat și 3065 cu alopurinol.

În analiza primară OT, febuxostat a fost non-inferior față de alopurinol în incidența obiectivului primar, care a apărut la 172 pacienți (1,72/100 pacienți ani) pentru febuxostat comparativ cu 241 pacienți (2,05/100 pacienți ani) cu alopurinol cu ajustarea RR 0.85 (95% II: 0,70, 1,03), p<0,001. Analiza OT pentru obiectivul primar în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau SCA nu a arătat diferențe semnificative între grupurile de tratament: au fost 65 pacienți (9,5%) cu reacții în grupul febuxostat și 83 pacienți (11,8%) cu reacții în grupul alopurinol; ajustarea RR 1,02 (95% II: 0,74 – 1,42); p=0,202.

Tratamentul cu febuxostat nu a fost asociat cu o creștere a deceselor CV sau a deceselor din toate cauzele, în total sau în subgrupul de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau SCA. În total, au fost mai puține decese în grupul febuxostat (62 decese de cauză CV și 108 decese din toate cauzele), decât în grupul alopurinol (82 decese de cauză CV și 174 decese din toate cauzele). Nivelurile de acid uric au fost reduse mai mult prin tratamentul cu febuxostat decât prin tratamentul cu alopurinol.

Sindrom de liză tumorală

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

FLORENCE a fost un studiu pivot de faza III, randomizat (1:1), dublu-orb, de comparare, febuxostat 120 mg o dată pe zi cu alopurinol 200 la 600 mg pe zi (doza medie zilnică de alopurinol [± deviația standard]: 349,7 ± 112,90 mg) în ceea ce privește controlul valorilor plasmatiche de acid uric. Pacienții eligibili fie au fost candidați pentru tratament cu alopurinol fie nu au luat rasburicază. Obiectivele

principale au fost zona de sub curbă de acid uric seric (ASC sUA1-8) și modificarea valorilor creatininei serice (sC) de la valoarea inițială la ziua 8.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

atinse la doze de 80 și 120 mg. Legarea metaboliților activi de proteinele plasmatice variază între aproximativ 82% și 91%.

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstă

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

Sex

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Modelarea și simularea farmacocinetică a datelor de la șobolan, indică faptul că, în cazul administrării concomitente cu febuxostatul, doza clinică de mercaptopurină/azatioprină trebuie redusă la 20% sau

mai puțin din doza prescrisă anterior, în scopul de a evita posibile efecte hematologice (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (PVC-PVDC-PVC/Al): cutie cu 14, 28, 56 sau 84 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14 comprimate filmate: EU/1/18/1347/005

28 comprimate filmate: EU/1/18/1347/006

56 comprimate filmate: EU/1/18/1347/007

84 comprimate filmate: EU/1/18/1347/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28/03/2019

Data reînnoirii autorizației: 7/12/2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

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

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Krka 80 mg comprimate filmate

febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (sub formă de monohidrat).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14 comprimate filmate: EU/1/18/1347/001

28 comprimate filmate: EU/1/18/1347/002

56 comprimate filmate: EU/1/18/1347/003

84 comprimate filmate: EU/1/18/1347/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Krka 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Krka 120 mg comprimate filmate

febuxostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (sub formă de monohidrat).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14 comprimate filmate: EU/1/18/1347/005

28 comprimate filmate: EU/1/18/1347/006

56 comprimate filmate: EU/1/18/1347/007

84 comprimate filmate: EU/1/18/1347/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Febuxostat Krka 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

Blister (PVC-PVDC-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Krka 80 mg comprimate

febuxostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

Blister (PVC-PVDC-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Febuxostat Krka 120 mg comprimate

febuxostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Febuxostat Krka 80 mg comprimate filmate Febuxostat Krka 120 mg comprimate filmate febuxostat

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Febuxostat Krka și pentru ce se utilizează

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

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

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

Febuxostat Krka este destinat adulților.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Febuxostat Krka

Nu luați Febuxostat Krka:

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

Atenționări și precauții

Înainte să luați Febuxostat Krka adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

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

Dacă apar reacții alergice la Febuxostat Krka întrerupeți administrarea acestui medicament (vezi de asemenea punctul 4). Posibile simptome ale reacțiilor alergice pot fi:

- erupții la nivelul pielii care includ forme severe (de exemplu pustule, noduli, erupție cu mâncărime, erupție cu exfoliere), mâncărime
- umflarea membrelor și a feței
- dificultate în respirație
- febră asociată cu mărirea ganglionilor limfatici
- dar și reacții alergice care pun viața în pericol, asociate cu stop cardiac și circulator.

Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă definitiv tratamentul cu Febuxostat Krka.

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

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

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

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

Febuxostat Krka împreună cu alte medicamente

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

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

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

Sarcina și alăptarea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Febuxostat Krka conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum să luați Febuxostat Krka

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

- Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului, dacă aveți probleme la înghițirea comprimatului întreg.
- Comprimatele trebuie înghițite și pot fi administrate cu sau fără alimente.

Gută

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

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

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

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

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

Dacă luați mai mult Febuxostat Krka decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Febuxostat Krka

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

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Febuxostat Krka

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- rezultate anormale ale testului hepatic
- diaree
- durere de cap
- erupții ale pielii (incluzând variate tipuri de erupții, vedeți mai jos la punctele „mai puțin frecvente” și „rare”)
- greață
- agravare a simptomelor gutei
- umflare localizată, ca urmare a acumulării de lichid în țesuturi (edeme).
- amețeală
- scurtarea respirației
- mâncărimi
- durere în extremități, durere în mușchi/articulații
- oboseală

Alte reacții adverse care nu sunt menționate mai sus, sunt:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- scăderea poftei de mâncare, modificări ale concentrațiilor de zahăr din sânge (diabet zaharat), un simptom putând fi setea excesivă, creșterea concentrației de grăsimi din sânge, creșterea greutateii corporale
- pierderea apetitului sexual
- dificultăți la adormire, somnolență
- amorțeală sau senzație de furnicături, alterarea sau reducerea simțurilor (hipoestezie, hemipareză sau parestezie) alterarea simțului gustului, diminuarea simțului mirosului (hiposmie),
- modificări ale traseului ECG, bătăi neregulate sau rapide ale inimii, perceperea bătăilor inimii (palpitații)

- bufeuri sau îmbujorare (de exemplu înroșirea feței sau a gâtului), creșterea tensiunii arteriale, sângerare (hemoragie, întâlnită numai la pacienții care au făcut chimioterapie pentru boli ale sângelui)
- tuse, disconfort sau durere în piept, inflamația mucoasei nazale și/sau gâtului (infecția tractului respirator superior), bronșită, infecții ale tractului respirator inferior
- uscăciunea gurii, durere/disconfort abdominal sau gaze, durere în abdomenul superior, arsuri/indigestie, constipație, scaun mai frecvent, vărsături, disconfort gastric
- erupție pe piele cu mâncărime, urticarie, inflamație a pielii, modificări de culoare ale pielii, pete mici, roșii sau violet pe piele, pete mici, plate, roșii pe piele, zonă plată, roșie pe piele care este acoperită cu mici umflături confluențe, erupții cutanate, zone de roșeață și pete pe piele, transpirații abundente, transpirație nocturnă, căderea părului, înroșire a pielii (eritem), psoriazis, eczemă, alte tipuri de probleme la nivelul pielii
- crampe musculare, slăbiciune musculară, bursită sau artrită (inflamație a articulațiilor, însoțită de regulă de durere, umflare și/sau rigiditate), durere de spate, spasme musculare, slăbiciune musculară și/sau articulară
- prezența sângelui în urină, urinare anormal de frecventă, valori anormale ale analizelor de urină (concentrație crescută a proteinelor din urină), o reducere a capacității rinichilor de a funcționa corespunzător, infecții ale tractului urinar
- umflătură localizată datorată retenției de lichide în țesuturi (edem), durere în piept, disconfort în piept
- pietre la nivelul veziculei biliare sau ductului biliar (colecistiază)
- creșterea concentrației hormonilor de stimulare tiroidiană (TSH)
- modificări de ordin biochimic ale sângelui sau ale numărului de celule din sânge sau trombocite (valori anormale ale analizelor de sânge)
- pietre la rinichi
- dificultăți de erecție
- activitate scăzută a glandei tiroide
- vedere încețoșată, modificări ale vederii
- zgomote în urechi
- curgere a nasului
- ulcerații ale mucoasei gurii
- inflamația pancreasului: simptome frecvente cum sunt durere abdominală, greață și vărsături
- nevoia urgentă de a urina
- durere
- stare de rău
- creștere a INR
- contuzii
- umflare a buzelor

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

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

- modificări ale greutății corporale (creștere/scădere), creșterea poftei de mâncare, pierderea fără control a poftei de mâncare (anorexia)
- scăderea anormală a celulelor sanguine (albe sau roșii)
- modificări sau reduceri ale cantității de urină din cauza inflamației rinichilor (nefrita tubulointerstițială)
- inflamația ficatului (hepatita)
- îngălbenirea pielii (icter)
- infecții ale vezicii urinare
- leziuni hepatice
- creșterea valorilor de creatinfosfokinază în sânge (un indicator al leziunilor musculare)
- moarte cardiacă subită
- scădere a numărului hematiilor (anemie)
- depresie
- tulburări ale somnului
- pierdere a simțului gustului
- senzație de arsură
- vertij
- insuficiență circulatorie
- infecție a plămânului (pneumonie)
- afte bucale, inflamație a mucoasei gurii
- perforație gastro-intestinală
- sindromul coafei rotatorilor
- polimialgie reumatică
- senzație de căldură
- pierdere bruscă a vederii din cauza blocării unei artere de la nivelul ochiului

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Febuxostat Krka

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Febuxostat Krka

- Substanța activă este febuxostatul.
Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 80 mg.
Fiecare comprimat filmat conține febuxostat 120 mg.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal hidratat și stearat de magneziu în nucleu, și alcool polivinilic, macrogol 3350, dioxid de titan (E 171), talc, oxid galben de fer (E 172)

(numai pentru Febuxostat Krka 120 mg) și oxid roșu de fer (E 172) (numai pentru Febuxostat Krka 80 mg).

Vezi pct. 2 "Febuxostat Krka conține lactoză și sodiu".

Cum arată Febuxostat Krka și conținutul ambalajului

Febuxostat Krka 80 mg: Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare aproape roz, marcate cu o linie pe una dintre fețe. Dimensiuni: aproximativ 16 mm/8 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Febuxostat Krka 120 mg: Comprimate filmate în formă de capsulă, ușor biconvexe, de culoare galben-brun, marcate cu o linie pe ambele fețe. Dimensiuni: aproximativ 19 mm/8 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Febuxostat Krka 80 mg și 120 mg sunt disponibile în cutii cu blistere cu 14, 28, 56 sau 84 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Fabricanții

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: +4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Acest prospect a fost revizuit în

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