

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostát MSN 120 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostátu (ako hemihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 114,75 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá tableta obsahuje 7,16 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, bikonvexné (približne 6 mm vysoké) filmom obalené tablety v tvare kapsuly (približne 19 mm dlhé a 8 mm široké), na jednej strane označené „120“ a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chronickej hyperurikémie pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov (vrátane anamnézy alebo prítomnosti tofu a/alebo dnavej artritídy).

Prevenia a liečba hyperurikémie u dospelých pacientov podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu z rozpadu nádoru (TLS, Tumor Lysis Syndrome).

Tento liek je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dna

Odporúčaná perorálna dávka febuxostátu je 80 mg raz denne bez ohľadu na jedlo. Ak je po 2 – 4 týždňoch koncentrácia kyseliny močovej v sére > 6 mg/dl (357 µmol/l), môže sa zvážiť podávanie febuxostátu 120 mg raz denne.

Febuxostát funguje dostatočne rýchlo, aby bolo možné opätovné vyšetrenie kyseliny močovej v sére po 2 týždňoch. Terapeutickým cieľom je znížiť a udržiavať kyselinu močovú v sére pod 6 mg/dl (357 µmol/l).

Odporúča sa profylaxia vzplanutia dnaveho záchvatu minimálne 6 mesiacov (pozri časť 4.4).

Syndróm z rozpadu nádoru:

Odporúčaná perorálna dávka febuxostátu je 120 mg raz denne bez ohľadu na jedlo. Febuxostát sa má začať podávať dva dni pred začiatkom cytotoxickej liečby a pokračovať v podávaní minimálne 7 dní, avšak liečba sa môže predĺžiť na 9 dní podľa dĺžky trvania chemoterapie na základe klinického posúdenia.

Starší ľudia

U starších ľudí nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Účinnosť a bezpečnosť neboli úplne vyhodnotené u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min, pozri časť 5.2).

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu neboli hodnotené u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

Dna: Odporúčaná dávka u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je 80 mg. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené informácie.

Syndróm z rozpadu nádoru: V pivotnej štúdii tretej fázy (FLORENCE) boli z účasti na štúdiu vylúčení iba účastníci so závažnou insuficienciou pečene. U pacientov zaradených do štúdie nebola požadovaná úprava dávky na základe funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť febuxostátu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Febuxostát tablety sa majú užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri tiež časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne poruchy

Liečba chronickej hyperurikémie

U pacientov s už existujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarktom myokardu, mŕtvicou alebo nestabilnou angínou pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárnych príhod pri febuxostáte v porovnaní s alopurinolom.

Avšak v následnej postregistračnej štúdii (FAST) febuxostát nebol horší ako alopurinol ohľadom výskytu fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Liečba tejto skupiny pacientov sa má vykonávať opatrne a pacienti sa majú pravidelne sledovať.

Ďalšie podrobnosti o kardiovaskulárnej bezpečnosti febuxostátu nájdete v časti 4.8 a časti 5.1.

Prevenia a liečba hyperurikémie u pacientov s rizikom syndrómu z rozpadu nádoru (TLS)

U pacientov, podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu z rozpadu nádoru liečených febuxostátom, musí byť monitorovaná funkcia srdca, ako je klinicky vhodné.

Alergia na lieky/precitlivosť

Počas skúseností po uvedení lieku na trh boli zhromaždené zriedkavé hlásenia závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane život ohrozujúceho Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku. Vo väčšine prípadov sa tieto reakcie vyskytli počas prvého mesiaca liečby febuxostátom. Niektorí z týchto pacientov, ale nie všetci, hlásili poruchu funkcie obličiek a/alebo predchádzajúcu hypersenzitivitu na alopurinol. Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) boli v niektorých prípadoch spojené s horúčkou, hematologickými zmenami a postihnutím obličiek alebo pečene.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a majú byť dôsledne monitorovaní pre výskyt príznakov alergických/hypersenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Liečba febuxostátom má byť ihneď ukončená pri výskyte závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, pretože skoré ukončenie liečby je spojené s lepšou prognózou. Ak sa u pacienta vyvinuli alergické/hypersenzitívne reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku, liečba febuxostátom sa u týchto pacientov nesmie nikdy znovu začať.

Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

Liečba febuxostátom sa nesmie začať, pokiaľ úplne neodzníe akútny záchvat dny. Po začatí liečby sa môžu vyskytnúť záchvaty dny, a to kvôli zmene koncentrácie kyseliny močovej v sére vyplývajúcej z mobilizácie urátov uložených v tkanivách (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri začatí liečby febuxostátom sa odporúča profylaxia záchvatu po dobu najmenej 6 mesiacov pomocou NSAID alebo kolchicínu (pozri časť 4.2).

Ak sa záchvat dny vyskytne počas liečby febuxostátom, liečba sa nesmie prerušiť. Záchvat dny je potrebné zvládnuť priebežne podľa toho, ako je to vhodné pre individuálneho pacienta. Nepretržité podávanie febuxostátu znižuje frekvenciu a intenzitu záchvatov dny.

Ukladanie xantínu

Pacientom, ktorí majú významne zvýšenú rýchlosť tvorby urátov (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm) sa môže absolútna koncentrácia xantínu v moči v zriedkavých prípadoch zvýšiť natolko, že sa bude ukladať v močovom trakte. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostátu, jeho užívanie sa pacientom s Leschovým-Nyhanovým syndrómom neodporúča.

Merkaptopurín/azatioprín

Použitie febuxostátu sa neodporúča u pacientov, ktorí sú súbežne liečení merkaptopurínom alebo azatioprínom, pretože inhibícia xantínoxidázy febuxostátom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín merkaptopurínu/azatioprínu, čo môže viesť k závažnej toxicite.

Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa redukcia dávky merkaptopurínu/azatioprínu na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časti 4.5 a 5.3).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní a dávka merkaptopurínu/azatioprínu má byť následne upravená na základe vyhodnotenia terapeutického odpovede a nástupu možných toxických účinkov.

Prijemcovia orgánových transplantátov

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti u pacientov po transplantácii orgánov, preto sa užívanie febuxostátu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.1).

Teofylín

Súbežné podanie jednej dávky 80 mg febuxostátu a jednej dávky 400 mg teofylínu zdravým účastníkom neukázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu (pozri časť 4.5). Febuxostát 80 mg sa môže používať u pacientov, ktorí sú súbežne liečení teofylínom bez rizika zvýšenia plazmatických koncentrácií teofylínu. Nie sú dostupné údaje pre febuxostát 120 mg.

Poruchy funkcie pečene

Počas kombinovanej tretej fázy klinických štúdií boli u pacientov liečených febuxostátom pozorované mierne odchýlky v testoch funkcie pečene (5,0 %). Pred začatím liečby febuxostátom a potom v pravidelných intervaloch sa odporúča vyšetriť funkciu pečene na základe klinického hodnotenia (pozri časť 5.1).

Poruchy štítnej žľazy

V otvorených rozšírených dlhodobých štúdiách boli u pacientov s dlhodobou liečbou febuxostátom (5,5 %) pozorované zvýšené hodnoty hormónu stimulujúceho štítnu žľazu TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$). Pri použití febuxostátu u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 5.1).

Laktóza a sodík

Tablety febuxostátu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Meraptopurín/azatioprín

Na základe mechanizmu účinku febuxostátu na inhibíciu xantínoxidázy (XO) sa súbežné používanie neodporúča. Inhibícia XO febuxostátom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto liekov a viesť k ich myelotoxicite.

V prípade súčasného podávania febuxostátu, sa má dávka meraptopurínu/azatioprínu znížiť na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky (pozri časti 4.5 a 5.3).

Adekvátnosť navrhovanej úpravy dávky, ktorá vychádzala z modelovacej a simulačnej analýzy predklinických údajov na potkanoch, bola potvrdená výsledkami klinickej štúdie liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali samotný azatioprín v dávke 100 mg a zníženú dávku azatioprínu (25 mg) v kombinácii s febuxostátom (40 alebo 120 mg).

Štúdie interakcií febuxostátu s inou cytotoxickou chemoterapiou neboli vykonané. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa bezpečnosti febuxostátu počas inej cytotoxickej terapie. .

Liekové interakčné štúdie febuxostátu s inou cytotoxickou chemoterapiou neboli vykonané. V pivotnej štúdii bol pri syndróme z rozpadu nádoru podávaný febuxostát v dávke 120 mg denne pacientom podstupujúcim rôzne chemoterapeutické režimy, vrátane monoklonálnych protilátok. Interakcie medzi liečivami neboli v priebehu tejto štúdie zaznamenané. Možné interakcie s ktorýmkoľvek súbežne podávaným cytotoxickým liečivom však nie je možné vylúčiť.

Rosiglitazón/ substráty CYP2C8

Febuxostát sa ukázal ako slabý inhibítor CYP2C8 *in vitro*. V štúdii so zdravými účastníkmi nemalo súbežné podanie 120 mg febuxostátu raz denne (QD) so 4 mg rosiglitazónu v jednorazovej perorálnej dávke žiadne vplyvy na farmakokinetiku rosiglitazónu a jeho metabolitu N-demetylosiglitazónu, čo poukazuje na to, že febuxostát nie je inhibítorom enzýmu CYP2C8 *in vivo*. Preto sa predpokladá, že súbežné podanie febuxostátu s rosiglitazónom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky týchto liečiv.

Teofylín

Interakčná štúdia febuxostátu so zdravými účastníkmi sledovala, či inhibícia xantínoxidázy môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii, ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov xantínoxidázy. Výsledky štúdie ukázali, že súbežné podanie 80 mg febuxostátu QD s teofylínom 400 mg v jednorazovej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Preto nie je potrebná zvláštna opatrnosť pri súbežnom podávaní teofylínu a febuxostátu. Údaje pre febuxostát 120 mg nie sú dostupné.

Naproxén a iné inhibitory glukuronidácie

Metabolizmus febuxostátu závisí na enzýmoch uridínglukuronyltransferáz (UGT). Lieky inhibujúce glukuronidáciu, ako napríklad NSAID a probenecid, by teoreticky mohli ovplyvniť eliminovanie febuxostátu. U zdravých osôb bolo súbežné užívanie febuxostátu a naproxénu v dávke 250 mg dvakrát denne spojené so zvýšenou expozíciou febuxostátu ($C_{\max}$ 28 %, AUC 41 % a $t_{1/2}$ 26 %). V klinických štúdiách nebolo užívanie naproxénu ani iných NSAID/Cox-2 inhibítorov spojené so žiadnym signifikantným zvýšením nežiaducich účinkov.

Febuxostát možno podávať spolu s naproxénom, pričom nie je potrebná žiadna úprava dávky febuxostátu alebo naproxénu.

Induktory glukuronidácie

Silné induktory enzýmov UGT môžu pravdepodobne viesť k zvýšenému metabolizmu a zníženej účinnosti febuxostátu. Monitorovanie kyseliny močovej v sére sa preto odporúča 1 – 2 týždne po začatí liečby silným induktorom glukuronidácie. Naopak, skončenie liečby induktorom môže viesť k zvýšeným koncentráciám febuxostátu v plazme.

Kolchicín/indometacín/hydrochlórotiazid/warfarín

Febuxostát možno podávať súbežne s kolchicínom alebo indometacínom bez potreby upraviť dávku febuxostátu alebo súbežne podávaného liečiva.

Pri podávaní febuxostátu s hydrochlórotiazidom nie je potrebná žiadna úprava dávky febuxostátu.

Pri podávaní febuxostátu s warfarínom nie je potrebná žiadna úprava dávky warfarínu.

U zdravých účastníkov nemalo podávanie febuxostátu (80 mg alebo 120 mg jedenkrát denne) s warfarínom žiadny vplyv na farmakokinetiku warfarínu. INR a aktivita faktora VII tiež neboli ovplyvnené súbežným podávaním febuxostátu.

Dezipramín/substráty CYP2D6

Ukázalo sa, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2D6 *in vitro*. V štúdií so zdravými účastníkmi spôsobilo 120 mg febuxostátu QD priemerne 22 % nárast AUC dezipramínu, substrátu CYP2D6, čo naznačuje možný slabý inhibičný účinok febuxostátu na enzým CYP2D6 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že súčasné podávanie febuxostátu s inými substrátmi CYP2D6 bude vyžadovať akúkoľvek úpravu dávky týchto liečiv.

Antacidá

Ukázalo sa, že súbežné užitie antacida obsahujúceho hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý predlžuje absorpciu febuxostátu (približne 1 hodina) a vyvoláva 32 % zníženie $C_{\max}$, ale nebola pozorovaná žiadna významná zmena AUC. Febuxostát možno preto užívať bez ohľadu na užívanie antacid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o veľmi obmedzenom počte tehotných žien užívajúcich febuxostát nepreukázali žiadne nežiaduce účinky febuxostátu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin alebo pôrod (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Febuxostát sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa febuxostát vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie tohto liečiva do mlieka a zhoršený vývin dojčených mláďat. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Febuxostát sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách s dávkou až do 48 mg/kg/deň nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu závislé od dávky (pozri časť 5.3). Vplyv febuxostátu na ľudskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní febuxostátu boli hlásené ospalosť, závraty, parestézie a rozmazané videnie. Pacienti majú dbať na opatrnosť predtým, ako budú viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, pokiaľ nie sú pevne presvedčení, že febuxostát neovplyvňuje nežiaducim spôsobom ich výkonnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách (4 072 účastníkov liečených najmenej dávkou od 10 mg do 300 mg) postregistračných štúdiách bezpečnosti (štúdia FAST: 3001 subjektov liečených najmenej dávkou od 80 mg do 120 mg) a počas postmarketingových skúseností sú vzplanutie dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, závraty, dyspnoe, vyrážka, pruritus, atalgia, myalgia, bolesť v končatinách, edém a únava. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostát, z ktorých niektoré boli spojené so systémovými príznakmi, a zriedkavé prípady náhleho srdcového úmrtia, sa vyskytli počas postmarketingových skúseností.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie sú uvedené časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali u pacientov liečených febuxostátom. Frekvencie sú založené na štúdiách a skúsenostiach po uvedení lieku na trh u pacientov s dnou.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v dlhodobých, rozšírených štúdiách kombinovanej fázy 3, postregistračných štúdiách bezpečnosti a počas skúseností po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Zriedkavé</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, anémia [#]
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u> Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreóza [#]
Poruchy oka	<u>Menej časté</u> <u>Rozmazané videnie</u> <u>Zriedkavé</u> Oklúzia sietnicovej artérie [#]
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Časté***</u> Vzplanutie dny <u>Menej časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti <u>Zriedkavé</u> Zníženie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, anorexia
Psychické poruchy	<u>Menej časté</u> Znížené libido, nespavosť <u>Zriedkavé</u> Nervozita, depresívna nálada [#] , porucha spánku [#]

Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolesť hlavy, závrat <u>Menej časté</u> Parestézia, hemiparéza, ospalivosť, letargia [#] , zmenená chuť, hypestézia, hyposmia <u>Zriedkavé</u> Ageúzia [#] , pocit pálenia [#]
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Menej časté</u> Tinnitus <u>Zriedkavé</u> Vertigo [#]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Fibrilácia predsiení, palpitácie, EKG mimo normy, blok ľavého ramienka (pozri časť „Syndróm z rozpadu nádoru”), sínusová tachykardia (pozri časť „Syndróm z rozpadu nádoru”), arytmia [#] <u>Zriedkavé</u> Náhle srdcové úmrtie*
Poruchy ciev	<u>Menej časté</u> Hypertenzia, sčervenenie, návaly tepla, hemorágia (pozri časť „Syndróm z rozpadu nádoru”) <u>Zriedkavé</u> Obehový kolaps [#]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> Dyspnoe <u>Menej časté</u> Bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia dolných dýchacích ciest [#] , kašeľ, rinorea [#] <u>Zriedkavé</u> Pneumónia [#]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> Hnačka**, nevoľnosť <u>Menej časté</u> Bolesť brucha, bolesť brucha v hornej časti [#] , abdominálna distenzia, gastroezofágová refluxová choroba, vracanie, sucho v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti, vredy v ústach, opuch pier [#] , pankreatitída <u>Zriedkavé</u> Gastrointestinálna perforácia [#] , stomatitída [#]
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté</u> Abnormality funkcie pečene** <u>Menej časté</u> Žlčové kamene <u>Zriedkavé</u> Hepatitída, žltacka*, poškodenie pečene*, cholecystitída [#]

Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie), pruritus <u>Menej časté</u> Dermatitída, urtikária, , poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulárna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, , hyperhidróza, alopecia, ekzém[#], erytém, nočné potenie[#], psoriáza[#], svrbivá vyrážka[#] <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, angioedém*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, morbiliformná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Časté</u> Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách[#] <u>Menej časté</u> Artritída, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída, opuch kĺbov[#], bolesť chrbta[#], muskuloskeletálna stuhnutosť[#], stuhnutosť kĺbov <u>Zriedkavé</u> Rabdomyolýza*, syndróm rotátorovej manžety[#], reumatická polymyalgia[#]
Poruchy obličiek a močovej sústavy	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematúria, polakizúria, proteinúria, nutkanie na močenie, infekcia močových ciest[#] <u>Zriedkavé</u> Tubulointersticiálna nefritída*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém, únava <u>Menej časté</u> Bolesť na hrudi, diskomfort na hrudi, bolesť[#], malátnosť[#] <u>Zriedkavé</u> Smäd, pocit horúčavy[#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triacylglycerolov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, zvýšenie hodnoty INR[#] <u>Zriedkavé</u> Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi*

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté Kontúzia [#]
---	--------------------------------------

* Nežiaduce reakcie pochádzajúce zo skúseností po uvedení lieku na trh.

** Liečba akútnej neinfekčnej hnačky a výsledky testov pečenej funkcie mimo normy v kombinovanej štúdii fázy 3 sú častejšie u pacientov, ktorí sú súbežne liečení kolchicínom.

*** Pozri časť 5.1 pre výskyt vzplanutia dny v randomizovaných kontrolovaných štúdiách individuálnej fázy 3.

[#] Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postregistračných štúdií bezpečnosti

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostát, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy a anafylaktickej reakcie/šoku, sa vyskytli počas skúseností po uvedení lieku na trh. Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza sú charakterizované progresívnymi kožnými vyrážkami spojenými s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach a podráždením očí. Hypersenzitívne reakcie na febuxostát môžu byť spojené s nasledujúcimi symptómami: kožné reakcie charakterizované infiltrovanými makulopapulóznymi erupciami, generalizovanými alebo exfoliatívnymi vyrážkami, ale aj kožnými léziami, edémom tváre, horúčkou, hematologickými abnormalitami ako je trombocytopénia a eozinofília a zasiahnutím jedného alebo viacerých orgánov (pečene a obličky, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy) (pozri časť 4.4).

Vzplanutia dny boli často pozorované krátko po začatí liečby a počas prvých mesiacov. Potom sa frekvencia vzplanutia dny znížila v závislosti od času. Odporúča sa profylaxia vzplanutia dny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Syndróm z rozpadu nádoru

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V randomizovanej, dvojito zaslepanej, pivotnej štúdii tretej fázy FLORENCE (FLO-01), ktorá porovnáva febuxostát s alopurinolom (346 pacientov podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov so stredným až vysokým rizikom TLS), iba 22 (6,4%) pacientov zaznamenalo nežiaduce účinky, konkrétne 11 (6,4%) pacientov v každej liečenej skupine. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna alebo stredne závažná.

Celkovo štúdia FLORENCE nepreukázala žiadne ďalšie závažné bezpečnostné skutočnosti v porovnaní s prechádzajúcimi skúsenosťami s febuxostátom pri liečbe dny, okrem nasledujúcich troch nežiaducich účinkov (uvedených vyššie v tabuľke 1).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: blok ľavého ramienka, sínusová tachykardia

Poruchy ciev:

Menej časté: hemorágia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratiká (liečba dny), liečivá potlačujúce tvorbu kyseliny močovej, ATC kód: M04AA03

Mechanizmus účinku

Kyselina močová je koncový produkt metabolizmu purínov u ľudí a vytvára sa v stupňoch hypoxantín → xantín → kyselina močová. Obidva stupne v uvedenom mechanizme sú katalyzované xantínoxidázou (XO). Febuxostát je derivát 2-aryltiazolu, ktorý dosahuje terapeutický účinok zníženia kyseliny močovej v sére selektívnou inhibíciou XO. Febuxostát je potentný nepurínový selektívny inhibítor XO (NP-SIXO), ktorého hodnota K_i *in vitro* je menej ako jeden nanomol. Ukázalo sa, že febuxostát účinne inhibuje oxidované aj redukované formy XO. V terapeutických koncentráciách febuxostát neinhibuje iné enzýmy, ktoré sa zúčastňujú na metabolizme purínov alebo pyrimidínov, konkrétne guaníndeaminázu, hypoxantínguanínfosforibozyltransferázu, orotátfosforibozyltransferázu, orotidínmonofosfát dekarboxylázu alebo purínnukleozidfosforylázu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dna

Účinnosť febuxostátu bola preukázaná v troch pivotných štúdiách fázy 3 (dve pivotné štúdie APEX a FACT, a v pridanej štúdii CONFIRMS popísaných nižšie), ktoré boli uskutočnené na 4 101 pacientoch s hyperurikémiou a dnou. V každej pivotnej štúdii fázy 3 preukázal febuxostát lepšiu schopnosť znížiť a udržať koncentrácie kyseliny močovej v sére v porovnaní s alopurinolom. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti v štúdiách APEX a FACT predstavoval podiel pacientov, u ktorých boli koncentrácie kyseliny močovej v sére za posledné 3 mesiace $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). V pridanej fáze 3 štúdie CONFIRMS, ktorej výsledky boli prvýkrát dostupné po registrácii febuxostátu, primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola časť pacientov, ktorých hladina urátov v sére bola $< 6,0$ mg/dl na poslednom vyšetrení. Do týchto štúdií neboli zahrnutí pacienti s orgánovými transplantáciami (pozri časť 4.2).

Štúdia APEX: Štúdia účinnosti febuxostátu kontrolovaná alopurinolom a placebom (APEX, Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 28 týždňov. Randomizovaných bolo tisícšesťdesiatdva pacientov (1 072): placebo ($n = 134$), febuxostát 80 mg QD ($n = 267$), febuxostát 120 mg QD ($n = 269$), febuxostát 240 mg QD ($n = 134$) alebo alopurinol (300 mg QD [$n = 258$] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl alebo 100 mg QD [$n = 10$] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére $> 1,5$ mg/dl a $\leq 2,0$ mg/dl). Dvestoštyridsať mg febuxostátu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liečených skupín s febuxostátom 80 mg QD aj s febuxostátom 120 mg QD *oproti* liečenej skupine s tradične používanými dávkami alopurinolu 300 mg ($n = 258$)/100 mg ($n = 10$) v znižovaní kyseliny močovej pod úroveň 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

Štúdia FACT: Skúšanie kontrolované febuxostátom a alopurinolom (FACT, Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 52 týždňov. Sedemstošesťdesiat pacientov (760) bolo randomizovaných: febuxostát 80 mg QD ($n = 256$), febuxostát 120 mg QD ($n = 251$) alebo alopurinol 300 mg QD ($n = 253$).

Štúdia FACT ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liečených skupín s febuxostátom 80 mg QD aj s febuxostátom 120 mg QD *oproti* liečenej skupine s tradične používanou dávkou alopurinolu 300 mg v znižovaní kyseliny močovej a udržiavaní jej hodnoty pod 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

V tabuľke 2 sú výsledky primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti:

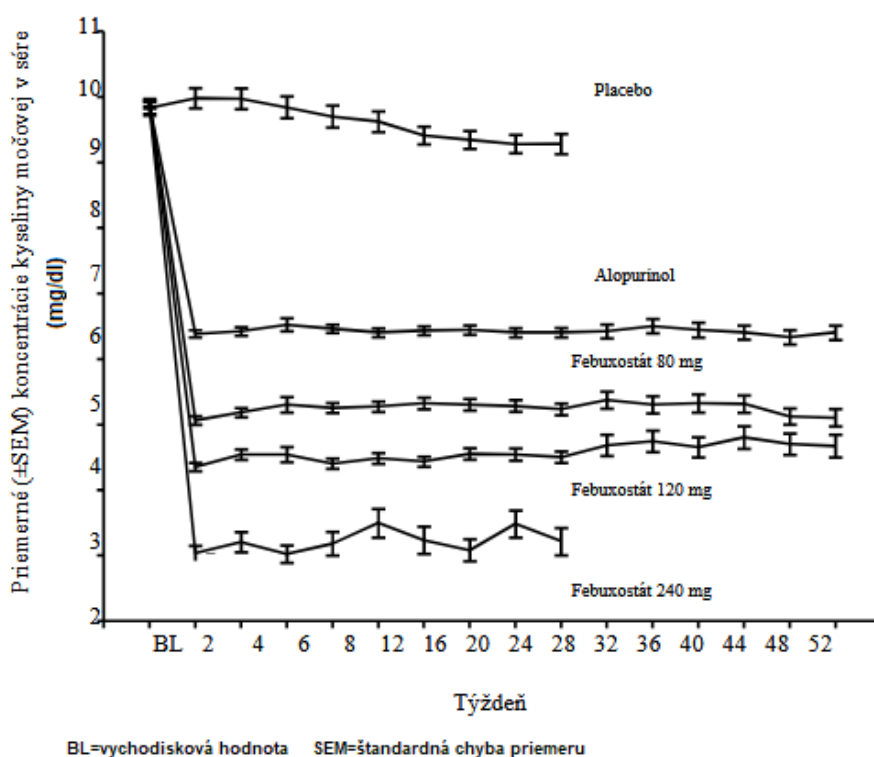
Tabuľka 2: Podiel pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$)

počas posledných troch mesačných návštev

Štúdia	Febuxostát 80 mg QD	Febuxostát 120 mg QD	Alopurinol 300/100 mg QD ¹
APEX (28 týždňov)	48 %* (n = 262)	65 %* [#] (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 týždňov)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Kombinované výsledky	51 %* (n = 517)	63 %* [#] (n = 519)	22 % (n = 519)
¹ výsledky od účastníkov, ktorým bolo podávané buď 100 mg QD (n = 10: pacienti so sérovým kreatinínom > 1,5 a ≤ 2,0 mg/dl) alebo 300 mg QD (n = 509) boli kvôli analýzam zoskupené. * p < 0,001 oproti alopurinolu, [#] p < 0,001 oproti 80 mg			

Schopnosť febuxostátu znížiť koncentrácie kyseliny močovej v sére bola rýchla a trvalá. Zníženie koncentrácie kyseliny močovej v sére na úroveň < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) bolo zaznamenané počas návštevy v 2. týždni a udržovalo sa na rovnakej úrovni počas celej liečby. Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v čase pre každú skupinu podstupujúcu liečbu z dvoch pivotných štúdií fázy 3 sú znázornené na obrázku 1.

Obrázok 1 Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v kombinovaných pivotných štúdiách fázy 3



Poznámka: 509 pacientom bolo podávaných 300 mg alopurinolu QD; 10 pacientom so sérovým kreatinínom > 1,5 a ≤ 2,0 mg/dl bolo podávaných 100 mg QD (10 pacientov z 268 v štúdií APEX).

Na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostátu sa použilo 240 mg febuxostátu, čo je dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka.

Štúdia CONFIRMS: CONFIRMS bola štúdia fázy 3, randomizovaná, kontrolovaná, trvajúca 26 týždňov, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostátu 40 mg a 80 mg v porovnaní

s alopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. Dvetisícdeväťdesiatdeväť (2 269) pacientov bolo randomizovaných: febuxostát 40 mg QD (n = 757), febuxostát 80 mg QD (n = 756) alebo alopurinol 300/200 mg QD (n = 756). Najmenej 65 % pacientov malo miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (s klírensom kreatinínu 30 – 89 ml/min). Profylaxia opätovného vzplanutia dny bola povinná po dobu 26 týždňov. Podiel pacientov s hladinou urátov < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) v sére počas posledného vyšetrenia bol 45 % pre pacientov užívajúcich febuxostát 40 mg, 67 % pre febuxostát 80 mg a 42 % pre alopurinol 300/200 mg.

Primárny cieľový ukazovateľ v podskupine pacientov s poruchou funkcie obličiek

Štúdia APEX hodnotila účinnosť u 40 pacientov s poruchou funkcie obličiek (t.j. východiskový sérový kreatinín > 1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). U účastníkov s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli randomizovaní na užívanie alopurinolu, bola dávka obmedzená na 100 mg QD. Febuxostát dosiahol primárny cieľový ukazovateľ účinnosti u 44 % (80 mg QD), 45 % (120 mg QD) a 60 % (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 0 % v skupine užívajúcej 100 mg alopurinolu QD a skupine užívajúcej placebo.

Medzi percentuálnym poklesom kyseliny močovej v sére u zdravých účastníkov bez ohľadu na ich funkciu obličiek neboli žiadne klinicky významné rozdiely (58 % v skupine s normálnou funkciou obličiek a 55 % v skupine so závažnou poruchou funkcie obličiek).

Analýza pacientov s dnou a s poruchou funkcie obličiek bola prospektívne definovaná v štúdií CONFIRMS a ukázala, že febuxostát bol podstatne viac účinný v znižovaní hladiny urátov na < 6,0 mg/dl v sére v porovnaní s alopurinolom 300/200 mg u pacientov, ktorí mali dnu s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (65 % sledovaných pacientov).

Primárny cieľový ukazovateľ v podskupine pacientov s koncentráciou kyseliny močovej v sére (sUA) ≥ 10 mg/dl

Približne u 40 % pacientov (kombinované APEX a FACT) bola východisková sUA ≥ 10 mg/dl. V tejto podskupine febuxostát dosiahol primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (sUA < 6,0 mg/dl počas posledných troch návštev) u 41 % (80 mg QD), 48 % (120 mg QD) a 66 % (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 9 % v skupine užívajúcej 300 mg/100 mg alopurinolu QD a 0 % v skupine užívajúcej placebo.

V štúdií CONFIRMS podiel pacientov dosahujúcich primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (sUA < 6,0 mg/dl počas posledného vyšetrenia) v skupine pacientov s východiskovou hladinou urátov v sére ≥ 10,0 mg/dl liečených febuxostátom 40 mg QD bol 27 % (66/249), febuxostátom 80 mg QD 49 % (125/254) a s alopurinolom 300 mg/200 mg QD 31 % (72/230).

Klinické výsledky: percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu záchvatu dny

Štúdia APEX: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť účastníkov (36 %) v skupine liečenej febuxostátom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny v porovnaní s febuxostátom 80 mg (28 %), alopurinolom 300 mg (23 %) a placebom (20 %). Vzplanutia sa zvýšili po období profylaxie a postupne v priebehu času klesali. Okolo 46 – 55 % účastníkov dostalo liečbu vzplanutia dny od 8. do 28. týždňa. Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (24. – 28. týždeň) sa pozorovalo u 15 % (febuxostát 80, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) a 20 % (placebo) účastníkov.

Štúdia FACT: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť účastníkov v skupine liečenej febuxostátom 120 mg (36 %) vyžadovala liečbu vzplanutia dny v porovnaní s febuxostátom 80 mg (22 %) a alopurinolom 300 mg (21 %). Po 8-týždňovom období profylaxie sa incidencia vzplanutia zvýšila a postupne v priebehu času klesla (64 % a 70 % účastníkov prijalo liečbu dnaveho vzplanutia od 8. do 52. týždňa). Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (49. – 52. týždeň) sa pozorovalo u 6 – 8 % (febuxostát 80, 120 mg) a 11 % (alopurinol 300 mg) účastníkov.

Podiel pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu záchvatu dny (štúdia APEX a FACT) bol číselne nižší v skupinách, ktoré dosiahli priemernú hladinu urátov v sére oproti východiskovej hodnote < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl alebo < 4,0 mg/dl v porovnaní so skupinou, ktorá dosiahla priemernú hladinu

urátov v sére oproti východiskovej hodnote $\geq 6,0$ mg/dl počas posledných 32 týždňov obdobia liečby (intervaly 20. týždeň – 24. týždeň až 49. – 52. týždeň).

Počas štúdie CONFIRMS boli percentuálne podiely pacientov, ktorí vyžadovali liečbu vzplanutia dny (v prvý deň až 6. mesiac) v skupine liečenej febuxostátom 80 mg 31 % a v skupine liečenej alopurinolom 25 %. Neboli pozorované žiadne rozdiely v pomere pacientov vyžadujúcich liečbu vzplanutia dny medzi skupinami liečenými febuxostátom 80 mg a 40 mg.

Dlhodobé, otvorené, rozšírené štúdie

Štúdia EXCEL (C02-021): štúdia Excel bola trojročná, otvorená, multicentrická, randomizovaná, bezpečnostná, rozšírená štúdia fázy 3 kontrolovaná alopurinolom u pacientov, ktorí dokončili pivočné štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Bolo zaradených všetkých 1 086 pacientov: febuxostát 80 mg QD (n = 649), febuxostát 120 mg QD (n = 292) a alopurinol 300/100 mg QD (n = 145). Okolo 69 % pacientov nevyžadovalo žiadnu zmenu liečby vedúcu k dosiahnutiu konečnej ustálenej liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny sUA $> 6,0$ mg/dl, boli vyradení. Hladiny urátov v sére boli v priebehu času zachované (t.j. 91 % pacientov so začiatkovou dávkou febuxostátu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostátu 120 mg mali sUA < 6 mg/dl v 36. mesiaci).

Údaje získané počas troch rokov ukázali, že sa znížil výskyt záchvatov dny u menej ako 4 % pacientov, ktorí vyžadovali liečbu záchvatu (t.j. viac ako 96 % pacientov nevyžadovalo liečbu záchvatu) v 16. až 24. a v 30. až 36. mesiaci.

46 % pacientom s konečnou ustálenou liečbou febuxostátom 80 mg QD a 38 % pacientom s febuxostátom 120 mg QD sa od východiskového stavu po poslednú návštevu úplne vyriešil primárny hmatný tofus.

Štúdia FOCUS(TMX-01-005) bola päťročná, otvorená, multicentrická, bezpečnostná, rozšírená štúdia fázy 2 u pacientov, ktorí ukončili 4-týždňové, dvojito zaslepené podávanie febuxostátu v štúdiu TMX-00-004. Bolo zaradených 116 pacientov, ktorí spočiatku dostávali febuxostát 80 mg QD. 62 % pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávkovania pre udržanie sUA < 6 mg/dl a 38 % pacientov vyžadovalo úpravu dávkovania s cieľom dosiahnuť stabilnú konečnú dávku.

Pomer pacientov s hladinou urátov v sére $< 6,0$ g/dl (357 μ mol/l) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80 % (81 – 100 %) pre každú dávku febuxostátu.

Počas klinických štúdií fázy 3 boli pozorované mierne odchýlky v testoch funkcie pečene u pacientov liečených febuxostátom (5,0 %). Frekvencie výskytu týchto odchýlok boli podobné ako pri liečbe alopurinolom (4,2 %) (pozri časť 4.4). Zvýšené hodnoty TSH ($> 5,5$ μ IU/ml) boli pozorované u pacientov dlhodobo liečených febuxostátom (5,5 %) a u pacientov liečených alopurinolom (5,8 %) v dlhodobých otvorených rozšírených štúdiách (pozri časť 4.4).

Postmarketingové dlhodobé štúdie

Štúdia CARES bola multicentrickým, randomizovaným, dvojito zaslepeným, non-inferiority skúšaním porovnávajúcim kardiovaskulárne (KV) výstupy s febuxostátom v porovnaní s alopurinolom u pacientov s dnou a závažným kardiovaskulárnym (KV) ochorením v anamnéze, vrátane infarktu myokardu (IM), hospitalizácie pre nestabilnú angínu, koronárnej alebo cerebrálnej revaskularizácie, mŕtvice, prechodného ischemického záchvatu s hospitalizáciou, periférneho cievneho ochorenia alebo diabetes mellitus s evidentným mikrovaskulárnym alebo makrovaskulárnym ochorením. Pre dosiahnutie sUA menej ako 6 mg/dl bola dávka febuxostátu titrovaná od 40 mg do 80 mg (bez ohľadu na funkčnosť obličiek) a dávka alopurinolu bola titrovaná so 100 mg prírastkom od 300 do 600 mg u pacientov s normálnou funkciou a miernym poškodením obličiek a od 200 do 400 mg u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiu CARES bol čas do prvého výskytu MACE (Major adverse cardiovascular event), kompozit nefatálneho IM, nefatálnej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia a nestabilnej angíny s urgentnou koronárnou revaskularizáciou.

Cieľové ukazovatele (primárne a sekundárne) sa hodnotili podľa analýzy s úmyslom liečiť (intention-to-treat - ITT) zahŕňajúcej všetkých účastníkov klinického skúšania, ktorí boli randomizovaní a dostali aspoň jednu dávku dvojito zaslepeného lieku štúdie.

Celkovo 56,6 % pacientov prerušilo liečbu v rámci skúšania predčasne a 45 % pacientov nevykonalo všetky návštevy v skúšaní.

Celkom 6 190 pacientov bolo sledovaných po dobu s mediánom 32 mesiacov a medián trvania expozície bol 728 dní u pacientov v skupine s febuxostátom (n 3 098) a 719 dní v skupine s alopurinolom (n 3 092).

Primárny cieľový ukazovateľ MACE sa objavil v podobnej miere v skupinách liečených febuxostátom a alopurinolom (10,8 % vs. 10,4 % pacientov, v uvedenom poradí; pomer rizika [hazard ratio - HR] 1,03; obojstranný opakovaný 95 % interval spoľahlivosti [CI] 0,89-1,21).

Pri analýze jednotlivých zložiek MACE bola miera KV úmrtí vyššia pri febuxostáte ako pri alopurinole (4,3 % vs. 3,2 % pacientov, HR 1,34, 95 % CI 1,03-1,73). Miera ostatných MACE bola podobná v skupinách s febuxostátom a alopurinolom, t.j. pre nefatálny IM (3,6 % vs. 3,8 % pacientov HR 0,93, 95 % CI 0,72 až 1,21), nefatálnu smrť (2,3 % vs. 2,3 % pacientov, HR 1,01, 95 % CI 0,73-1,41) a urgentnú revaskularizáciu kvôli nestabilnej angíne (1,6 % vs. 1,8 % pacientov, HR 0,86, 95 % CI 0,59-1,26). Aj miera úmrtnosti zo všetkých príčin bola vyššia pri febuxostáte než pri alopurinole (7,8 % oproti 6,4 % pacientov, HR 1,22, 95 % CI 1,01-1,47), čo bolo spôsobené najmä vyššou mierou KV úmrtí v tejto skupine (pozri časť 4.4).

Miera uznannej hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, príjmov k hospitalizácii pre arytmiu bez ischémie, žilových tromboembolických udalostí a hospitalizácie pre prechodné ischemické záchvaty bola porovnateľná pre febuxostát a alopurinol.

Štúdia FAST bola prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným koncovým ukazovateľom porovnávajúca KV bezpečnostný profil febuxostátu oproti alopurinolu u pacientov s chronickou hyperurikémiou (pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov) a KV rizikovými faktormi (t. j. pacienti vo veku 60 rokov alebo starší a s aspoň jedným ďalším KV rizikovým faktorom). Vhodní pacienti dostali pred randomizáciou liečbu alopurinolom, u ktorých sa v prípade potreby vyžadovala úprava dávky podľa klinického posúdenia, odporúčaní EULAR a schváleného dávkovania. Na konci úvodnej fázy s alopurinolom boli pacienti s hladinou sUA <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) alebo dostávajúci maximálnu tolerovanú dávku alebo maximálnu povolenú dávku alopurinolu randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu febuxostátom alebo alopurinolom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie FAST bol čas do prvého výskytu akejkoľvek udalosti zaradenej do zloženého koncového ukazovateľa z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCL), ktorý zahŕňal: i) hospitalizáciu pre nefatálny infarkt myokardu/akútny koronárny syndróm (ACS) s pozitívnym biomarkerom; ii) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu; iii) smrť v dôsledku kardiovaskulárnej príhody. Primárna analýza bola založená na prístupe podľa skutočne prijatej liečby (on-treatment, OT).

Celkovo bolo randomizovaných 6 128 pacientov, 3 063 pre febuxostát a 3 065 pre alopurinol. V primárnej OT analýze febuxostát nebol horší ako alopurinol vo výskyte primárneho koncového ukazovateľa, ktorý sa vyskytol u 172 pacientov (1,72/100 pacientorokov) na febuxostáte v porovnaní s 241 pacientmi (2,05/100 pacientorokov) na alopurinole, s upraveným HR 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analýza pre primárny koncový ukazovateľ v podskupine pacientov s IM, cievnu mozgovou príhodou alebo AKS v anamnéze nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi liečebnými skupinami: v skupine s febuxostátom bolo 65 (9,5 %) pacientov s príhodami a 83 (11,8 %) pacientov s príhodami bolo v skupine s alopurinolom; upravené HR 1,02 (95 % CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Liečba febuxostátom nebola spojená s nárastom KV úmrtí alebo úmrtí zo všetkých príčin, celkovo ani v podskupine pacientov s anamnézou IM, cievnej mozgovej príhody alebo AKS. Celkovo bolo v skupine s febuxostátom menej úmrtí (62 KV úmrtí a 108 úmrtí zo všetkých príčin) ako v skupine s alopurinolom (82 KV úmrtí a 174 úmrtí zo všetkých príčin).

Pri liečbe febuxostátom došlo k výraznejšiemu zníženiu hladín kyseliny močovej v porovnaní s liečbou alopurinolom.

Syndróm z rozpadu nádoru

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu v prevencii a liečbe syndrómu z rozpadu nádoru skúmala štúdia FLORENCE (FLO-01). Febuxostát preukázal superioritu a rýchlejšiu aktivitu v znižovaní urátov v porovnaní s alopurinolom.

FLORENCE bola randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená, pivotná štúdia tretej fázy, ktorá porovnávala febuxostát v dávke 120 mg raz denne s alopurinolom v dávke 200 až 600 mg denne (priemerná denná dávka [$\pm$ štandardná odchýlka]: 349,7 $\pm$ 112,90 mg) v kontrole hladiny kyseliny močovej v sére. Vhodní pacienti boli indikovaní na liečbu alopurinolom alebo bez liečby rasburikázou. Primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli plocha pod krivkou sérovej koncentrácie kyseliny močovej (AUC sUA₁₋₈) a zmena hladiny sérového kreatinínu (sC), obidva rozdiely boli stanovené medzi východiskovou hodnotou a hodnotou na 8. deň.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 346 pacientov s hematologickým zhubným nádorom podstupujúcich chemoterapiu a so stredným až vysokým rizikom syndrómu z rozpadu nádoru. Priemerná AUC sUA₁₋₈ (mg.h/dl) bola významne nižšia pri febuxostáte (514,0 $\pm$ 225,71 versus 708,0 $\pm$ 234,42; rozdiel metódou najmenších štvorcov: -196,794 [95 % interval spoľahlivosti: -238,600; -154,988]; $p < 0,0001$). Navyše priemerné hladiny sérovej kyseliny močovej boli významne nižšie pri febuxostáte od prvých 24 hodín liečby aj naďalej. V zmene sérového kreatinínu (%) nebol významný rozdiel medzi febuxostátom a alopurinolom (-0,83 $\pm$ 26,98 versus -4,92 $\pm$ 16,70 v uvedenom poradí; rozdiel metódou najmenších štvorcov: 4,0970 [95% interval spoľahlivosti: -0,6467; 8,8406]; $p=0,0903$). Čo sa týka sekundárnych cieľových ukazovateľov neboli zaznamenané významné rozdiely v incidencii laboratórneho syndrómu z rozpadu nádoru (8,1% a 9,2% pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí; relatívne riziko: 0,875 [95% interval spoľahlivosti: 0,4408; 1,7369]; $p=0,8488$) ani klinického TLS (1,7% a 1,2% pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí; relatívne riziko: 0,994 [95% interval spoľahlivosti: 0,9691 ; 1,0199]; $p=1,0000$). Incidencia celkových náhlych prejavov a príznakov a nežiaducich účinkov bola 67,6 % versus 64,7 % a 6,4 % versus 6,4 % pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí. V štúdii FLORENCE preukázal febuxostát superioritu v kontrole sérových hladín kyseliny močovej nad alopurinolom. V súčasnosti nie sú dostupné údaje porovnávajúce febuxostát s rasburikázou. Účinok a bezpečnosť febuxostátu neboli stanovené u pacientov s akútnym ťažkým TLS, napr. u pacientov, u ktorých nebola úspešná iná liečba na zníženie urátov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých účastníkov sa maximálne plazmatické koncentrácie febuxostátu ($C_{\max}$) a plocha pod koncentračnou krivkou febuxostátu v plazme v priebehu času (AUC) zvýšili úmerne s dávkou po jednorazových alebo opakovaných dávkach 10 mg až 120 mg. Pri dávkach medzi 120 mg a 300 mg bolo pozorované vyššie ako dávke úmerné zvýšenie AUC febuxostátu. Pri podávaní dávok 10 mg až 240 mg každých 24 hodín nedochádza k žiadnej významnejšej akumulácii. Febuxostát má zdanlivý priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) približne 5 až 8 hodín.

Populačné farmakokinetické/farmakodynamické analýzy boli vykonané u 211 pacientov s hyperurikémiou a dnou, ktorí boli liečení febuxostátom 40 – 240 mg QD. Vo všeobecnosti sú farmakokinetické parametre febuxostátu odhadované týmito analýzami v súlade s parametrami získanými u zdravých účastníkov, čo znamená, že zdravé osoby sú reprezentatívnou vzorkou na farmakokinetické/farmakodynamické hodnotenie populácie pacientov s dnou.

Absorpcia

Febuxostát sa absorbuje veľmi rýchlo ($t_{\max}$ 1,0 – 1,5 h) a dobre (minimálne 84 %). Po jednorazovej alebo opakovaných perorálnych dávkach 80 mg a 120 mg podávaných raz denne má $C_{\max}$ hodnotu približne 2,8 – 3,2 $\mu\text{g/ml}$ v prípade 80 mg dávok a 5,0 – 5,3 $\mu\text{g/ml}$ v prípade 120 mg dávok. Absolútna biologická dostupnosť febuxostátu vo forme tabliet nebola stanovená.

Po opakovaných perorálnych 80 mg dávkach podávaných raz denne alebo 120 mg dávke s jedlom obsahujúcim vysoký podiel tukov došlo k 49 % a 38 % zníženiu $C_{\max}$ a 18 % a 16 % zníženiu AUC. V testovaných prípadoch však nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena v percentuálnom poklese kyseliny močovej v sére (opakovaná dávka 80 mg). Febuxostát je preto možné užívať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Zdanlivý rovnovážny distribučný objem (V_{ss}/F) febuxostátu je po podaní perorálnych dávok 10 – 300 mg od 29 do 75 l. Väzba febuxostátu na plazmatické bielkoviny je približne 99,2 %, (primárne na albumín) a je konštantná v koncentračnom rozmedzí dosiahnutého dávkami 80 a 120 mg. Väzba aktívnych metabolitov na plazmatické bielkoviny je približne od 82 % do 91 %.

Biotransformácia

Febuxostát sa extenzívne metabolizuje konjugáciou prostredníctvom enzýmového systému uridíndifosfátglukuronyltransferázy (UDPGT) a oxidáciou prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP). Boli identifikované štyri farmakologicky aktívne hydroxylové metabolity, z ktorých sa tri vyskytujú v ľudskej plazme. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne prostredníctvom CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostát glukuronid bol vytvorený najmä prostredníctvom UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

Febuxostát sa eliminuje prostredníctvom pečene aj prostredníctvom obličiek. Po podaní perorálnej dávky 80 mg febuxostátu označeného ^{14}C sa približne 49 % dávky vylúčilo močom ako nezmenený febuxostát (3 %), acylglukuronid liečiva (30 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13 %) a iné neznáme metabolity (3 %). Okrem vylučovania obličkami bolo približne 45 % dávky vylúčených stolicou ako nezmenený febuxostát (12 %), acylglukuronid liečiva (1 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (25 %) a iné neznáme metabolity (7 %).

Porucha funkcie obličiek

Po opakovaných 80 mg dávkach febuxostátu pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa hodnota $C_{\max}$ febuxostátu vzhľadom na osoby s normálnou funkciou obličiek nezmenila. Priemerná celková AUC febuxostátu sa zvýšila približne 1,8-násobne od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupine s normálnou funkciou obličiek po 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupine so závažnou renálnou dysfunkciou. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC aktívnych metabolitov sa zvýšili 2- násobne pre $C_{\max}$ a 4-násobne pre AUC. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Po opakovaných 80 mg dávkach febuxostátu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) alebo stredne závažnou poruchou pečene (Childovo-Pughovo skóre B) sa hodnoty $C_{\max}$ a AUC febuxostátu a jeho metabolitov významne nezmenili v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Neboli uskutočnené štúdie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C).

Vek

Neboli pozorované žiadne významné zmeny AUC febuxostátu alebo jeho metabolitov po opakovaných perorálnych dávkach febuxostátu u starších ľudí v porovnaní s mladšími zdravými osobami.

Pohlavie

Po opakovaných perorálnych dávkach febuxostátu boli hodnoty $C_{\max}$ o 24 % vyššie u žien ako u mužov a hodnoty AUC boli o 12 % vyššie u žien ako u mužov. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC upravené podľa hmotnosti boli však podobné medzi oboma pohlaviami. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa všeobecne pozorovali pri expozíciách vyšších než je maximálna expozícia u ľudí.

Farmakokinetické modelovanie a simulácia údajov získaných na potkanoch naznačuje, že pri súbežnom podávaní s febuxostátom sa klinická dávka merkaptopurínu/azatioprínu má znížiť na 20 % alebo menej % predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

U samcov potkanov bolo zistené štatisticky významné zvýšenie výskytu nádorov močového mechúra (papilóm z prechodných buniek a karcinóm) len v súvislosti s xantínovými konkrementmi v skupine s vysokým dávkovaním pri dávke približne 11-krát vyššej, ako je podávaná u ľudí. Nebol pozorovaný signifikantný nárast žiadneho iného typu nádoru u samcov alebo samíc myší alebo potkanov. Tieto nálezy sa pokladajú za dôsledok purínového metabolizmu a zloženia moču špecifického pre príslušný druh a nemajú žiadny význam pre klinické použitie.

Štandardná skupina testov na genotoxicitu neodhalila žiadne biologicky významné genotoxické účinky febuxostátu.

Zistilo sa, že febuxostát podávaný v perorálnych dávkach maximálne 48 mg/kg za deň, nemal žiadny účinok na plodnosť a reprodukčné schopnosti samcov a samíc potkanov.

Neboli zistené žiadne dôkazy porúch plodnosti, teratogénnych účinkov alebo poškodenia plodu spôsobené febuxostátom. Pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako sú expozície používané u ľudí sa zistila toxicita pre matky spojená s vysokými dávkami, ktorá bola sprevádzaná znížením indexu dojčenia a spomaleným vývinom mláďat u potkanov. Štúdie teratogenity uskutočnené na breživých samiciach potkanov pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako je expozícia u ľudí a na breživých samiciach králikov 13-krát vyšších ako je expozícia u ľudí, neodhalili žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
kroskarmelóza, sodná soľ
hydroxypropylcelulóza
koloidný hydratovaný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný Alcar/PVC/hliníkový blister.

Veľkosť balenia: 14, 28, 42, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0245/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022