

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Sandoz 80 mg
Febuxostat Sandoz 120 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Febuxostat Sandoz 80 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg febuxostátu (ako hemihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 72,68 mg laktózy (ako monohydrát).

Febuxostat Sandoz 120 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg febuxostátu (ako hemihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 109,01 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Febuxostat Sandoz 80 mg filmom obalené tablety:

Svetložlté až žlté filmom obalené tablety v tvare kapsuly, na jednej strane označené „80“ a ploché na druhej strane, s rozmermi 16,5 mm x 7,0 mm.

Febuxostat Sandoz 120 mg filmom obalené tablety:

Svetložlté až žlté filmom obalené tablety v tvare kapsuly, na jednej strane označené „120“ a ploché na druhej strane, s rozmermi 18,5 mm x 9,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Febuxostat Sandoz je indikovaný na liečbu chronickej hyperurikémie pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov (vrátane anamnézy alebo prítomnosti tofu a/alebo dnavej artritídy).

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Febuxostat Sandoz 120 mg je indikovaný na prevenciu a liečbu hyperurikémie u dospelých pacientov podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu rozpadu nádoru (TLS, Tumor Lysis Syndrome).

Febuxostat Sandoz je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dna: Odporúčaná perorálna dávka Febuxostatu Sandoz 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 Febuxostatu Sandoz 120 mg raz denne.

Febuxostat Sandoz 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 pred vzplanutím dnaveho záchvatu po dobu minimálne 6 mesiacov (pozri časť 4.4).

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Syndróm rozpadu nádoru: Odporúčaná perorálna dávka Febuxostatu Sandoz je 120 mg raz denne bez ohľadu na jedlo.

Febuxostat Sandoz sa má začať podávať dva dni pred začiatkom cytotoxickej liečby a pokračovať v podávaní minimálne 7 dní, liečba sa však môže predĺžiť na 9 dní podľa dĺžky trvania chemoterapie na základe klinického posúdenia.

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upraviť dávkovanie (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).

Pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

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

Dna: Odporúčané dávkovanie pre pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je 80 mg. Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii iba obmedzené informácie.

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Syndróm rozpadu nádoru: v pivotnej štúdii tretej fázy (FLORENCE) boli z účasti na štúdii vylúčení iba pacienti so závažnou insuficienciou pečene. Pacientom zaradeným do štúdie nebolo požadované upraviť dávky na základe funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť febuxostátu u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Febuxostat Sandoz sa má užívať ústami a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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 závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárnych príhod s febuxostátom 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.

Febuxostat Sandoz 120 mg:

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

Ak je to nutné z klinického hľadiska, pacientom podstupujúcim chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu rozpadu nádoru, liečených Febuxostatom Sandoz, musí byť monitorovaná funkcia srdca.

Alergia na lieky/precitlivosť

Po uvedení febuxostátu na trh boli zozbierané 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 poškodenie obličiek a/alebo predchádzajúcu hypersenzitivitu na alopurinol. Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane liekom vyvolaných vyrážok s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm) 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 na výskyt symptómov 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 týchto pacientov febuxostátom sa nesmie znovu začať.

Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

Liečba febuxostátom sa nesmie začať, pokiaľ úplne neodzníe akútny dnový záchvat. Po začatí liečby sa môžu vyskytnúť dnové záchvaty, 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 pred záchvatom najmenej 6 mesiacov použitím NSAID alebo kolchicínu (pozri časť 4.2).

Ak sa dnový záchvat vyskytne počas liečby febuxostátom, liečba sa nesmie prerušiť. Dnový záchvat je potrebné zvládnuť primerane podľa jednotlivého pacienta. Nepretržité podávanie febuxostátu znižuje frekvenciu a intenzitu dnových záchvatov.

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 ojedinelých prípadoch zvýšiť natol'ko, že sa môže ukladať v močovom trakte.

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Tento stav nebol pozorovaný v pívotnej štúdii s febuxostátom pri syndróme rozpadu nádoru.

Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostátu, jeho užívanie sa pacientom s Leschovým-Nyhanovým syndrómom neodporúča.

Merkaptopurín/azatioprín

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

Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa dávku merkaptopurínu/azatioprínu redukovať 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 terapeutickkej odpovede a nástupu možných toxických účinkov.

Prijemcovia orgánových transplantátov

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s pacientmi po transplantácii orgánov, preto sa užívanie febuxostátu týmto pacientom neodporúča (pozri časť 5.1).

Teofylín

Súbežné podanie jednej dávky 80 mg febuxostátu a jednej dávky 400 mg teofylínu zdravým dobrovoľníkom 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 nálezu (pozri časť 5.1).

Poruchy štítnej žľazy

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

Febuxostat Sandoz obsahuje laktózu

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

Febuxostat Sandoz obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Merkaptopurín/azatioprín

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

V prípade súbežného podávania febuxostátu sa má dávka merkaptopurínu/azatioprínu redukovať 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).

Liekové interakčné štúdie febuxostátu s inou cytotoxickou chemoterapiou neboli vykonané.

Febuxostat Sandoz 80 mg: Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa bezpečnosti febuxostátu počas inej cytotoxickéj terapie.

Febuxostat Sandoz 120 mg: V pivotalnej štúdii bol pri syndróme rozpadu nádoru podávaný febuxostát v dávke 120 mg denne pacientom podstupujúcim rôzne chemoterapeutické režimy, vrátane použitia monoklonálnych protilátok. Interakcie medzi liekmi neboli v priebehu tejto štúdie zaznamenané. Možné interakcie s ktorýmkoľvek súbežne podávaným cytotoxickým liekom však nie je možné vylúčiť.

Rosiglitazón/substráty CYP2C8

In vitro sa preukázalo, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2C8. V štúdii so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podanie perorálnej dávky 120 mg febuxostátu QD (raz denne) s jednorazovou dávkou 4 mg rosiglitazónu podaného perorálne, nemalo účinok na farmakokinetiku rosiglitazónu a jeho metabolitu N-demetylosiglitazónu, čo poukazuje na to, že febuxostát nie je inhibítorom enzýmu CYP2C8 *in vivo*. Súbežné podanie febuxostátu s rosiglitazónom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky týchto liečiv.

Teofylín

Interakčná štúdia so zdravými dobrovoľníkmi bola vykonaná s febuxostátom na zhodnotenie, či inhibícia xantínoxidázy môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii, ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov xantínoxidázy. Výsledky štúdie preukázali, že súbežné podanie 80 mg febuxostátu QD s teofylínom 400 mg v jednej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Osobitná opatnosť pri súbežnom podávaní teofylínu a febuxostátu sa preto nevyžaduje. Nie sú dostupné údaje pre febuxostát v sile 120 mg.

Naproxén a inhibitory glukuronidácie

Metabolizmus febuxostátu závisí od uridín-glukuronyltransferázy (UGT). Lieky inhibujúce glukuronidáciu, ako napríklad NSAID a probenecid by teoreticky mohli ovplyvniť elimináciu febuxostátu. U zdravých osôb bolo súbežné užívanie febuxostátu a naproxénu 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 sa môže súbežne podávať s naproxénom, pričom nie je potrebná žiadna úprava dávky febuxostátu alebo naproxénu.

Induktory glukuronidácie

Silné induktory enzýmov UGT by mohli 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, ukončenie liečby induktorom by mohlo viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám febuxostátu.

Kolchicín/indometacín/hydrochlorotiazid/warfarín

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

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

Pri podávaní febuxostátu s warfarínom nie je potrebná žiadna úprava dávky warfarínu. Podávanie febuxostátu (80 mg alebo 120 mg raz denne) s warfarínom nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku warfarínu u zdravých osôb. INR a pôsobenie faktora VII tiež neboli ovplyvnené so súbežným podávaním febuxostátu.

Dezipramín/ substráty CYP2D6

Pri pokusoch *in vitro* sa preukázalo, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2D6. V štúdii so zdravými osobami 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 súbežné podávanie febuxostátu s inými substrátmi CYP2D6 bude vyžadovať upravenie dávky pre tieto liečivá.

Antacidá

Ukázalo sa, že pri súbežnom užití antacid s obsahom hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého sa oneskorí absorpcia febuxostátu (približne o 1 hodinu) a o 32 % sa zníži hodnota C_{max} , ale nebola pozorovaná žiadna významná zmena AUC. Febuxostát sa preto môže užívať bez ohľadu na užívanie antacid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje na veľmi limitovanom počte gravidných žien užívajúcich febuxostát nepreukázali žiadne nežiaduce účinky 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 mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie tohto liečiva do mlieka a zhoršený vývin dojčených mláďat. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Febuxostát sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách s dávkami do 48 mg/kg/deň nepreukázali žiadne od dávky závislé nežiaduce účinky na fertilitu (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, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti majú dbať na opatrnosť predtým, ako budú viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, ak nie sú ubezpečení, že Febuxostat Sandoz neovplyvňuje nežiaduco ich výkonnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaniach (4 072 osôb 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 po uvedení febuxostátu na trh u pacientov s dnou sú vzplanutie dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, závraty, dyspnoe, vyrážka, pruritus, atalgia, myalgia, bolesť v končatinách, edém a únava. Tieto nežiaduce reakcie 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 po uvedení febuxostátu na trh.

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.

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Frekvencie výskytu sú stanovené na základe štúdií a hlásení po uvedení febuxostátu 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 po uvedení febuxostátu na trh u pacientov s dnou

Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé
-------------------------------------	-----------

	Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, anémia*
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, precitlivenosť na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u> Zvýšenie koncentrácie tyreotropného hormónu v krvi, hypotyreóza*
Poruchy oka	<u>Menej časté</u> Rozmazané videnie <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, závraty <u>Menej časté</u> Parestézia, hemiparéza, ospanlivosť, 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 (búšenie srdca), EKG mimo normy <u>120 mg:</u> blok ľavého ramienka (pozri časť Syndróm rozpadu nádoru), sínusová tachykardia (pozri časť Syndróm rozpadu nádoru) arytmia [#] <u>Zriedkavé</u> Náhle srdcové úmrtie*
Poruchy ciev	<u>Menej časté</u> Hypertenzia, sčervenenie, návaly tepla <u>120 mg:</u> hemorágia (pozri časť Syndróm 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> Bolesti brucha, bolesť brucha v hornej časti [#] , distenzia brucha, gastroezofágový reflux, 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> Poruchy funkcie pečene** <u>Menej časté</u> Žlčové kamene <u>Zriedkavé</u> Hepatitída, žltáčka*, 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, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, hyperhidróza, alopecia, ekzém [#] , erytém, nočné potenie [#] , psoriáza [#] , svrbivá vyrážka [#] <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, angioedém*, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi*, 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 močových ciest	<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, nepríjemný pocit 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 WBC, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, zvýšená hodnota 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	<u>Menej časté</u> Kontúzia [#]

* Nežiaduce reakcie pochádzajúce z hlásení po uvedení 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 samostatnej 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 po uvedení febuxostátu 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 nasledovnými symptómami: kožné reakcie charakterizované infiltrovanými makulopapulóznymi erupciami, generalizovanými alebo exfoliatívnymi vyrážkami, ale aj kožnými léziami, edémom tváre, horúčkou, hematologickými odchýlkami ako je trombocytopenia 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 pred vzplanutím dny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Syndróm rozpadu nádoru

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

Vo všeobecnosti štúdia FLORENCE nepreukázala žiadne ďalšie závažné bezpečnostné skutočnosti v porovnaní s prechádzajúcimi skúsenosťami s febuxostátom pri liečbe dny, okrem nasledovných 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 u človeka koncový produkt metabolizmu purínov 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 silný 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 purínu alebo pyrimidínu, konkrétne guaníndeaminázu, hypoxantínguanínfosforibozyltransferázu, orotát fosforibozyltransferázu, orotidín monofosfát 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 ďalšej 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 sérové koncentrácie kyseliny močovej v porovnaní s alopurinolom. Primárny cieľový parameter účinnosti v štúdiách APEX a FACT predstavoval podiel pacientov, ktorí mali sérové koncentrácie kyseliny močovej za posledné 3 mesiace < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). V ďalšej štúdii CONFIRMS vo fáze 3, ktorej výsledky boli prvýkrát dostupné po vydaní prvého rozhodnutia o registrácii febuxostátu, primárnym cieľovým parametrom účinnosti bol podiel pacientov, ktorých sérová koncentrácia urátov bola < 6,0 mg/dl na záverečnom vyšetrení. Do týchto štúdií neboli zahrnutí pacienti s orgánovými transplantáciami (pozri časť 4.2).

Štúdia APEX: Štúdia účinnosti febuxostátu kontrolovaná alopurinolom a placebom (APEX) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 28 týždňov.

Randomizovaných bolo tisícšesťdesiatdva pacientov (1 072): placebo (n=134), febuxostát 80 mg raz denne (n=267), febuxostát 120 mg raz denne (n=269), febuxostát 240 mg raz denne (n=134) alebo alopurinol (300 mg raz denne [n=258] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére $\leq$ 1,5 mg/dl alebo 100 mg raz denne [n=10] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére

>1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). Dvestoštyridsať mg febuxostátu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX preukázala štatisticky významnú superioritu v obidvoch liečených skupinách s febuxostátom 80 mg raz denne a febuxostátom 120 mg raz denne oproti skupinám s konvenčne používanými dávkami alopurinolu 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) v znížení kyseliny močovej pod úroveň 6 mg/dl (357 μmol/l) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

Štúdia FACT: Štúdia kontrolovaná febuxostátom a alopurinolom (FACT) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 52 týždňov. Sedemstošesťdesiat pacientov (760) bolo randomizovaných na: febuxostát 80 mg raz denne (n=256), febuxostát 120 mg raz denne (n=251) alebo alopurinol 300 mg raz denne (n=253).

Štúdia FACT preukázala štatisticky významnú superioritu v obidvoch liečených skupinách s febuxostátom 80 mg a febuxostátom 120 mg raz denne oproti liečenej skupine s konvenčne používanou dávkou alopurinolu 300 mg v znížení kyseliny močovej a udržiavaní jej hodnoty pod 6 mg/dl (357 μmol/l).

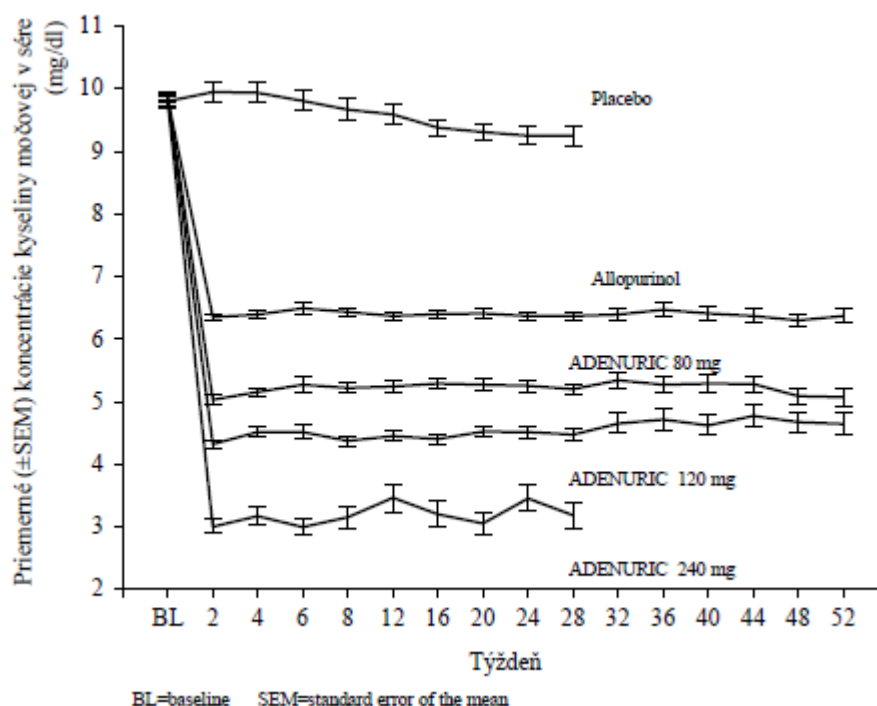
V tabuľke 2 sú výsledky primárneho cieľového parametra účinnosti:

Tabuľka 2
Percento pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére <6,0 mg/dl (357 μmol/l)
Posledné tri mesačné návštevy

Štúdia	Febuxostat 80 mg QD	Febuxostat 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 subjektov, 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 analýzám 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 < 6,0 mg/dl (357 μmol/L) bolo zaznamenané počas návštevy v 2. týždni a udržiavalo 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 kombinácii pivotných štúdií fázy 3



Poznámka: 509 pacientov užívalo allopurinol v dávke 300 mg raz denne; 10 pacientov so sérovým kreatinínom > 1,5 a < 2,0 mg/dl dostávalo 100 mg raz denne. (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: štúdia CONFIRMS bola randomizovaná, kontrolovaná, 26-týždňová štúdia fázy 3, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostátu 40 mg a 80 mg v porovnaní s allopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. Dvetisícdeväťdesiatšesť (2 269) pacientov bolo randomizovaných medzi febuxostát 40 mg raz denne (n=757), febuxostát 80 mg raz denne (n=756) alebo allopurinol 300/200 mg raz denne (n=756). Najmenej 65 % pacientov malo miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (s klírensom kreatinínu 30-89 ml/min). Profylaxia pred opätovným vzplanutím dny bola povinná po dobu 26 týždňov.

Podiel pacientov, ktorí pri záverečnej návšteve mali sérové koncentrácie urátov <6,0 mg/dl (357 μmol/l), bol 45 % pri 40 mg febuxostátu, 67 % pri 80 mg febuxostátu a 42 % pri 300/200 mg allopurinolu.

Primárny cieľový parameter v podskupine pacientov s poruchou funkcie obličiek

Štúdia APEX hodnotila účinnosť u 40 pacientov s poruchou funkcie obličiek (t.j. východisková koncentrácia sérového kreatinínu > 1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). U osôb s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli randomizovaní na allopurinol, bola dávka ukončená na 100 mg raz denne. Febuxostát dosiahol primárny cieľový parameter účinnosti u 44 % (80 mg raz denne), 45 % (120 mg raz denne) a 60 % (240 mg raz denne) pacientov v porovnaní s 0 % v skupine užívajúcej 100 mg allopurinolu raz denne a v skupine s placebom.

Nevyskytli sa žiadne klinicky významné rozdiely v percente zníženia koncentrácie kyseliny močovej v sére u zdravých osôb bez ohľadu na ich renálne funkcie (58 % v skupine s normálnou renálnou funkciou a 55 % v skupine so závažnou renálnou dysfunkciou).

V štúdií CONFIRMS bola prospektívne definovaná analýza pacientov s dnou a s poruchou funkcie obličiek, ktorá preukázala, že u pacientov s dnou a miernou až stredne závažnou poruchou funkcie

obličiek (65 % študovaných pacientov) bol na zníženie sérových koncentrácií urátov pod 6 mg/dl významne účinnejší febuxostát ako alopurinol 300/200 mg.

Primárny cieľový parameter v podskupine pacientov s koncentráciou kyseliny močovej v sére (sUA) $\geq$ 10 mg/dl

Približne u 40 % pacientov (kombinácia štúdií APEX a FACT) bola východisková koncentrácia kyseliny močovej v sére (sUA) $\geq$ 10 mg/dl. V tejto podskupine febuxostát dosiahol primárny cieľový parameter účinnosti (sUA $<$ 6,0 mg/dl počas posledných troch návštev) u 41 % (80 mg raz denne), 48 % (120 mg raz denne) a 66 % (240 mg raz denne) pacientov v porovnaní s 9 % v skupine užívajúcej 300 mg/100 mg alopurinolu raz denne a 0 % v skupine s placebom.

V štúdiu CONFIRMS bol podiel pacientov s východiskovou sérovou koncentráciou urátov $\geq$ 10 mg/dl, ktorí dosiahli primárny cieľový parameter z hľadiska účinnosti (sérové koncentrácie urátov $<$ 6,0 mg/dl pri záverečnej návšteve), 27 % (66/249) u pacientov liečených febuxostátom 40 mg podávaným raz denne, 49 % (125/254) v prípade febuxostátu 80 mg podávaného raz denne a 31 % (72/230) pri alopurinole 300/200 mg podávaného raz denne.

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

Štúdia APEX : počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť osôb (36 %) v skupine liečenej febuxostátom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny ako v skupine s febuxostátom 80 mg (28 %), alopurinolom 300 mg (23 %) a placebom (20 %). Výskyt záchvatov sa zvýšil po období profylaxie a postupne v priebehu času klesal. 46-55 % osôb dostávalo liečbu na dnové záchvaty od 8. do 28. týždňa. Dnivé záchvaty sa pozorovali počas posledných 4 týždňov štúdie (24. - 28. týždeň) u 15 % (febuxostát 80 mg, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) a 20 % (placebo) osôb.

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

Percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnaveho záchvatu (štúdia APEX a FACT) bolo číselne nižšie v skupinách, ktoré dosiahli priemerné koncentrácie 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 priemerné koncentrácie urátov v sére oproti východiskovej hodnote $\geq$ 6,0 mg/dl počas posledných 32 týždňov obdobia liečby (interval 20. týždeň – 24. týždeň až 49. – 52. týždeň).

Počas štúdie CONFIRMS percentuálny podiel pacientov, ktorí dostali liečbu vzplanutia dny (v prvý deň až 6. mesiac) bol v skupine liečených febuxostátom 80 mg 31 % a v skupine liečenej alopurinolom 25 %. Medzi skupinami liečenými febuxostátom 80 mg a 40 mg neboli pozorované žiadne rozdiely v pomere pacientov, ktorí vyžadovali liečbu na vzplanutie dnavých záchvatov.

Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie

Štúdia EXCEL (C02-021): Štúdia EXCEL bola trojročná, otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy 3, alopurinolom kontrolovaná bezpečnostná rozšírená štúdia u pacientov, ktorí dokončili pivotné štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Do štúdie bolo zaradených celkom 1 086 pacientov: febuxostát 80 mg raz denne (n=649), febuxostát 120 mg raz denne (n=292) a alopurinol 300 mg/100 mg raz denne (n=145). Okolo 69 % pacientov nevyžadovalo na dosiahnutie stabilnej liečby žiadnu zmenu liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny sUA $>$ 6,0 mg/dl, boli vyradení.

Sérové koncentrácie urátov 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 dnavých záchvatov a menej ako 4 % pacientov vyžadovalo liečbu záchvatu (t.j. viac než 96 % pacientov nevyžadovalo liečbu záchvatu) v 16. až 24. a v 30. až 36. mesiaci.

46 % pacientom na konečnej stabilnej liečbe febuxostátom 80 mg raz denne a 38 % pacientom liečených febuxostátom 120 mg raz denne sa od pôvodného stavu až po posledné vyšetrenie úplne vyriešil primárny hmatný tofus.

Štúdia FOCUS (TMX-01-005) bola 5-ročná otvorená, multicentrická, bezpečnostná, rozšírená štúdia fázy 2 s pacientami, ktorí ukončili 4-týždne s dvojito zaslepeným podávaním febuxostátu v štúdiu TMX-00-004.

Do štúdie bolo zaradených 116 pacientov, ktorí na začiatku dostávali febuxostát 80 mg raz denne. 62 % pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávkovania na udržanie sUA < 6 mg/dl a 38 % pacientov vyžadovalo úpravu až po dosiahnutí stabilnej dávky.

Pomer pacientov so sérovými koncentráciami urátov < 6,0 mg/dl (357 µmol/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 µIU/ml) boli pozorované u pacientov liečených febuxostátom dlhodobo (5,5 %) a pacientov liečených alopurinolom (5,8 %) v dlhodobých otvorených rozšírených štúdiách (pozri časť 4.4).

Febuxostat Sandoz 120 mg:

Syndróm rozpadu nádoru

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu v prevencii a liečbe syndrómu rozpadu nádoru skúmala štúdia FLORENCE (FLO-01). Febuxostát preukázal vyšší a rýchlejší účinok v znižovaní urátov v porovnaní s alopurinolom.

FLORENCE bola randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená, pivotná štúdia fázy 3, 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. Vybraní pacienti boli kandidátmi na liečbu alopurinolom alebo nemali prístup k rasburikáze. Primárne cieľové parametre boli plocha pod krivkou kyseliny močovej v sére (AUC sUA₁₋₈) a zmena hladiny sérového kreatinínu (sC), v oboch prípadoch z východiskovej hodnoty do 8. dňa.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 346 pacientov s hematologickými malignitami podstupujúcich chemoterapiu a so stredným až vysokým rizikom syndrómu 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). Okrem toho priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére boli významne nižšie pri febuxostáte po prvých 24 hodinách liečby aj kedykoľvek v následných časových bodoch. Medzi febuxostátom a alopurinolom sa neobjavil žiadny významný rozdiel v zmene strednej hodnoty kreatinínu v sére (%) (-0,83 $\pm$ 26,98 vs -4,92 $\pm$ 16,70; rozdiel metódou najmenších štvorcov: 4,0970 [95 % interval spoľahlivosti: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Čo sa týka sekundárnych parametrov neboli zaznamenané významné rozdiely v incidencii laboratórneho syndrómu 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 liečbu vyžadujúcich prejavov a príznakov a nežiaducich reakcií bola 67,6 % versus 64,7 % a 6,4 % versus 6,4 % pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí. V štúdiu FLORENCE preukázal febuxostát vyššiu kontrolu sérových koncentrácií kyseliny močovej v porovnaní s alopurinolom u pacientov s indikáciou na liečbu alopurinolom. V súčasnosti nie sú dostupné údaje porovnávajúce febuxostát s rasburikázou. Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu neboli stanovené u pacientov s akútnym závažným TLS, napr. u pacientov, u ktorých zlyhala iná liečba na zníženie urátov.

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 mŕtvicu (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 ischemie, 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 resp. 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 na febuxostát a 3 065 na alopurinol.

Priemerný čas skutočne prijatej liečby bol kratší v skupine s febuxostátom v porovnaní so skupinou s alopurinolom (1227 dní vs. 1393 dní).

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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb sa maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) a plocha pod krivkou koncentrácie a času (AUC) febuxostátu zvýšili úmerne s dávkou po jednorazových a 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 eliminačný polčas ($t_{1/2}$) približne 5 až 8 hodín.

Populačné farmakokinetické/farmakodynamické analýzy boli vykonané u 211 pacientov s hyperurikémiou a dnou, ktorí boli liečení febuxostátom v dávke 40 mg - 240 mg raz denne. Vo všeobecnosti sú farmakokinetické parametre febuxostátu podľa odhadov z týchto analýz v súlade s parametrami získanými od zdravých osôb, čo znamená, že zdravé osoby sú reprezentatívnou vzorkou na hodnotenie farmakokinetických/farmakodynamických vlastností v populácii pacientov s dnou.

Absorpcia

Febuxostát sa veľmi rýchlo (t_{max} 1,0-1,5 hod.) a dobre vstrebáva (minimálne 84 %). Po jednorazovej alebo opakovaných perorálnych dávkach 80 mg a 120 mg podávaných raz denne je C_{max} približne 2,8-3,2 µg/ml a 5,0-5,3 µg/ml v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť febuxostátu vo forme tabliet nebola stanovená.

Po opakovaných perorálnych dávkach 80 mg podávaných raz denne alebo jednorazovej dávke 120 mg 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 percente zníženia koncentrácie kyseliny močovej v sére (opakovaná dávka 80 mg). Febuxostát sa preto môže užívať nezávisle od jedla.

Distribúcia

Zdanlivý rovnovážny distribučný objem (V_{ss}/F) febuxostátu je od 29 do 75 l po podaní perorálnych dávok 10 mg-300 mg. Väzba febuxostátu na plazmatické bielkoviny je približne 99,2 %, (primárne na albumín) a je konštantná v koncentračnom rozmedzí dosiahnutého dávkami 80 mg a 120 mg. Väzba aktívnych metabolitov na plazmatické proteíny 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 pečenevými mikrozómami preukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne cez CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostát glukuronid bol vytvorený najmä v systéme UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

Febuxostát sa vylučuje pečeňou aj obličkami. Po podaní perorálnej dávky 80 mg ^{14}C - značeného febuxostátu sa približne 49 % dávky objavilo v moči ako nezmenený febuxostát (3 %), acylglukuronid liečiva (30 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13 %) a iné neznáme metabolity (3 %). Okrem vylučovania obličkami sa približne 45 % dávky objavilo v stolici 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 dávkach 80 mg febuxostátu pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa hodnota $C_{\max}$ febuxostátu nezmenila v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Priemerná celková AUC febuxostátu sa zvýšila približne 1,8-násobne z 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupine s normálnou funkciou obličiek na 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- a 4-násobne v uvedenom poradí. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Po opakovaných dávkach 80 mg febuxostátu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) alebo so stredne závažnou poruchou funkcie 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 pacientov 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 podľa pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa všeobecne pozorovali pri expozíciách vyšších ako je maximálna expozícia u človeka.

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 samčích potkanov bol štatisticky významný nárast tumorov močového mechúra (papilóm z prechodných buniek (urotel) a karcinóm) zistený iba v súvislosti s xantínovými konkrementami v skupine s vysokým dávkovaním pri približne 11-násobnej expozícii u človeka. Nebol pozorovaný signifikantný nárast žiadneho iného typu tumoru u samcov alebo samíc myší alebo potkanov. Tieto nálezy sa pokladajú za dôsledok druhovo špecifického metabolizmu purínov a zloženia moču a nemajú žiadny význam pre klinické použitie.

Štandardná séria testov genotoxicity neodhalila žiadne biologicky významné genotoxické účinky febuxostátu.

Zistilo sa, že perorálne dávky febuxostátu až 48 mg/kg/deň nemajú žiaden účinok na plodnosť a reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkanov.

Neboli zistené žiadne dôkazy o poruche plodnosti, teratogénnych účinkoch alebo poškodení plodu spôsobených febuxostátom. Pri vysokých dávkach sa objavila maternálna toxicita súvisiaca so znížením indexu odstavenia a znížením vývinu potomstva asi pri 4,3-násobnej expozícii u človeka. Štúdie teratogenity uskutočnené na brezivých potkanoch asi pri 4,3-násobnej a na brezivých králikoch asi pri 13-násobnej expozícii u človeka, neodhalili žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická (E460)
hydroxypropylcelulóza (E463)
kroskarmelóza, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Filmotvorná vrstva

polyvinylalkohol (E1203)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350 (E1521)
kyselina metakrylová s etylakrylátom (1:1), kopolymér (typ A)
žltý oxid železitý (E172)
hydrogénuhličitan sodný (E500(ii))

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

Al-OPA/Al/PVC alebo Al-PVC/PE/PVDC blistre.

Febuxostat Sandoz je dostupný vo veľkostiach balenia 14, 28, 30, 42, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet (tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Febuxostat Sandoz 80 mg: 29/0190/17-S
Febuxostat Sandoz 120 mg: 29/0191/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júna 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022