

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje febuxostatium 80 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 236,0 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žlutá bikonvexní tableta ve tvaru tobolky o rozměrech přibližně 16 × 7 mm s vyražením M na jedné straně tablety a FX3 na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba chronické hyperurikémie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit (včetně anamnézy nebo přítomnosti dnavých tofů a/nebo dnavé artritidy). Febuxostat Mylan je indikován u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená perorální dávka přípravku Febuxostat Mylan je 80 mg jednou denně nezávisle na jídle. Pokud je hladina kyseliny močové v séru po 2 až 4 týdnech vyšší než 6 mg/dl (357 mikromolů/l), může být zvážena dávka 120 mg přípravku Febuxostat Mylan jednou denně.

Přípravek Febuxostat Mylan účinkuje dostatečně rychle, aby umožnil opakované testování hladiny kyseliny močové v séru po dvou týdnech. Terapeutickým cílem je snížit a udržet hladinu kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

Doporučuje se profylaxe dnavých záchvatů po dobu minimálně 6 měsíců (viz bod 4.4).

Starší osoby

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Účinnost a bezpečnost nebyla plně hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 5.2).

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Účinnost a bezpečnost febuxostatu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C).

Doporučené dávkování u pacientů s mírnou poruchou funkce jater je 80 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené informace.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost febuxostatu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupná žádná data.

Způsob podání

Perorální podání.

Febuxostat Mylan se užívá ústy a lze ho užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz také bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární poruchy

Léčba febuxostatem se u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo městnavým srdečním selháním nedoporučuje.

Ve studiích APEX a FACT byl v celkové skupině febuxostatu pozorován početně vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod APTC hlášených zkoušejícím (definované cílové parametry dle Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) zahrnující kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu) než ve skupině alopurinolu (1,3 oproti 0,3 příhod na 100 pacientoroků). Ve studii CONFIRMS tomu však tak nebylo (podrobné údaje o studii viz bod 5.1). Incidence kardiovaskulárních příhod APTC hlášených zkoušejícím v kombinovaných studiích fáze 3 (studie APEX, FACT a CONFIRMS) byla 0,7 oproti 0,6 příhod na 100 pacientoroků. V dlouhodobých prodloužených studiích byl výskyt kardiovaskulárních příhod APTC hlášených zkoušejícím 1,2 příhod pro febuxostat a 0,6 příhod pro alopurinol na 100 pacientoroků. Nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly a žádná příčinná souvislost s febuxostatem nebyla stanovena. Mezi identifikované rizikové faktory mezi těmito pacienty patřily anamnéza aterosklerózy a/nebo infarkt myokardu nebo městnavé srdeční selhání.

Léková alergie/hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byla shromážděna hlášení vzácně vyskytujících se alergických/hypersenzitivních reakcí včetně život ohrožujícího Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a akutních anafylaktických reakcí/šoku. Tyto reakce nastaly ve většině případů během prvního měsíce léčby febuxostatem. Někteří, ale ne všichni pacienti, hlásili i ledvinové poškození a/nebo předchozí přecitlivělost na allopurinol. V některých případech byly závažné hypersenzitivní reakce, včetně polékových reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), spojeny s horečkou, hematologickou, ledvinovou nebo jaterní účastí.

Pacienti by měli být upozorněni na známky a příznaky alergických/hypersenzitivních reakcí a pro tyto příznaky pečlivě sledováni (viz bod 4.8). Pokud se objeví závažné alergické/hypersenzitivní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, měla by být léčba febuxostatem ihned ukončena, jelikož brzké ukončení léčby je spojováno s lepší prognózou. Pokud se u pacienta objeví alergické/hypersenzitivní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a akutní anafylaktické reakce/šok, léčba febuxostatem u tohoto pacienta nesmí být nikdy obnovena.

Akutní záchvaty dny (dnový záchvat)

Léčba febuxostatem by neměla být zahájena, dokud akutní záchvat dny úplně neodezněl. Během zahájení léčby se mohou objevit záchvaty dny v důsledku změny hladin kyseliny močové v séru, která je způsobena mobilizací kyseliny močové z tkáňových depozit (viz bod 4.8 a 5.1). Při zahájení léčby febuxostatem je doporučena profylaxe záchvatů dny nesteroidními antiflogistiky nebo kolchicinem pod dobu minimálně šesti měsíců (viz bod 4.2).

Pokud se objeví záchvat dny během léčby febuxostatem, neměla by být léčba přerušena. Záchvat dny by měl být léčen současně v závislosti na individuálním stavu pacienta. Kontinuální léčba febuxostatem snižuje frekvenci a intenzitu záchvatů dny.

Depozita xanthinu

U pacientů, u kterých je výrazně zvýšená rychlost tvorby urátů (např. maligní onemocnění a jeho léčba, Lesch-Nyhanův syndrom), by se mohla absolutní koncentrace xanthinu v moči ve vzácných případech dostatečně zvýšit, aby umožnila jeho ukládání v močovém traktu. Protože u těchto pacientů není žádná zkušenost s febuxostatem, není zde jeho použití doporučeno.

Merkaptopurin/azathioprin

Užívání febuxostatu není doporučeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni merkaptopurinem/azathioprinem. Pokud se nelze současnému užívání vyhnout, pacienti musí být pečlivě sledováni. Aby se předešlo možným hematologickým účinkům, doporučuje se snížit dávky merkaptopurinu nebo azathioprinu (viz bod 4.5).

Pacienti po orgánové transplantaci

Vzhledem k chybějícím zkušenostem u pacientů po orgánové transplantaci není febuxostat u těchto skupin pacientů doporučen (viz bod 5.1).

Theofylin

U zdravých subjektů neukázalo současné podávání febuxostatu 80 mg a theofylinu 400 mg v jednorázové dávce žádné farmakokinetické interakce (viz bod 4.5). Febuxostat 80 mg se může používat u pacientů, kteří jsou současně léčeni theofylinem bez rizika zvýšení plazmatické hladiny theofylinu. Údaje pro febuxostat 120 mg nejsou k dispozici.

Poruchy jater

Ve fázi 3 kombinovaných klinických studií byly u pacientů léčených febuxostatem pozorovány mírné abnormality funkce jater (5,0 %). Před zahájením léčby febuxostatem a periodicky poté je podle uvážení lékaře doporučeno pravidelné provádění jaterních testů (viz bod 5.1).

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených dlouhodobě febuxostatem (5,5 %) bylo v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích pozorováno zvýšení hladin TSH (>5,5 μ IU/ml). U pacientů se změnou funkce štítné žlázy je při léčbě febuxostatem doporučována opatrnost (viz bod 5.1).

Laktóza

Tablety s febuxostatem obsahují laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Merkaptopurin/azathioprin

Na základě mechanismu účinku febuxostatu na inhibici XO není současné použití doporučeno. Inhibice XO febuxostatem může vyvolat zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by vedlo k toxicitě (viz bod 4.4). Studie lékových interakcí febuxostatu s jinými léčivy, která jsou metabolizována XO, nebyly provedeny.

Interakční studie u febuxostatu a cytotoxické chemoterapie nebyly provedeny. Nejsou k dispozici údaje týkající se bezpečnosti febuxostatu během cytotoxické léčby.

Rosiglitazon/ CYP2C8 substráty

Febuxostat se ukázal být slabým inhibitorem CYP2C8 in vitro. Ve studii na zdravých subjektech nemělo současné podání denní dávky 120 mg febuxostatu se 4 mg rosiglitazonu v jednorázové perorální dávce žádný vliv na farmakokinetiku rosiglitazonu ani jeho metabolitu N-desmetyl rosiglitazonu, což značí, že febuxostat není in vivo inhibitorem enzymu CYP2C8. Proto se předpokládá, že současné podávání febuxostatu s rosiglitazonem či jinými CYP2C8 substráty nevyžaduje žádnou úpravu dávkování těchto látek.

Theofylin

Na zdravých subjektech byla provedena interakční studie s febuxostatem, která hodnotila, zda může inhibice XO vyvolat zvýšení hladiny theofylinu v oběhu, stejně, jako je hlášeno u jiných inhibitorů XO. Výsledky studie ukázaly, že současné podání denní dávky febuxostatu 80 mg s theofylinem 400 mg v jednorázové dávce nemá žádný vliv na farmakokinetiku ani na bezpečnost theofylinu. Proto není nutná zvláštní opatrnost při současném podání febuxostatu 80 mg a theofylinu. Údaje pro febuxostat 120 mg nejsou k dispozici.

Naproxen a další inhibitory glukuronidace

Metabolismus febuxostatu závisí na uridylglukuronosyltransferázových (UGT) enzimech. Léčivé přípravky, které inhibují glukuronidaci, jako jsou nesteroidní antiflogistika a probenecid, by mohly teoreticky ovlivnit eliminaci febuxostatu. U zdravých subjektů bylo současné užívání febuxostatu a naproxenu v dávce 250 mg dvakrát denně spojeno se zvýšením expozice febuxostatu (C_{max} 28 %, AUC 41 % a $t_{1/2}$ 26 %). V klinických studiích nesouviselo užívání naproxenu nebo dalších nesteroidních antiflogistik/Cox-2 inhibitorů s žádným klinicky významným zvýšením nežádoucích účinků.

Febuxostat může být současně podáván s naproxenem bez nutnosti jakékoli úpravy dávky febuxostatu nebo naproxenu.

Induktory glukuronidace

Silné induktory UGT enzymů mohou vést ke zvýšenému metabolismu a snížené účinnosti febuxostatu. 1 až 2 týdny po zahájení léčby silným induktorem glukuronidace je tudíž doporučeno sledování hladiny kyseliny močové v séru. Naopak ukončení léčby induktorem může vést ke zvýšení plasmatických hladin febuxostatu.

Kolchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

Febuxostat může být současně podáván s kolchicinem nebo indometacinem bez nutnosti úpravy dávky febuxostatu nebo současně podávané účinné látky.

Při podávání febuxostatu s hydrochlorothiazidem není nutná žádná úprava dávkování.

Není nutná úprava dávkování současně podávaného warfarinu. U zdravých jedinců nemělo souběžné podávání febuxostatu (80 mg nebo 120 mg jednou denně) s warfarinem žádný vliv na farmakokinetiku warfarinu. Při současném podávání warfarinu s febuxostatem nebyl ovlivněn INR ani aktivita faktoru VII.

Desipramin/CYP2D6 substráty

Bylo prokázáno, že febuxostat je *in vitro* slabý inhibitor CYP2D6. Ve studii u zdravých dobrovolníků vyvolalo 120 mg febuxostatu podávaného jednou denně průměrné 22% zvýšení AUC desipraminu, substrátu CYP2D6, což ukazuje na možný slabý inhibiční účinek febuxostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Proto se neočekává, že současné podávání febuxostatu s jinými CYP2D6 substráty bude vyžadovat jakoukoli úpravu dávkování těchto látek.

Antacida

Bylo prokázáno, že současné užití antacida obsahujícího hydroxid hořečnatý a hlinitý prodlužuje absorpci febuxostatu (přibližně 1 hodina) a vyvolává 32% snížení C_{max} , ale nebyla pozorována žádná významná změna AUC. Febuxostat může být tudíž užíván bez ohledu na užívání antacida.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u velmi omezeného počtu těhotenství neprokázaly žádné nežádoucí účinky febuxostatu na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence. Studie na zvířatech neukazují přímé ani nepřímé nežádoucí účinky s ohledem na březost, vývoj embrya/plodu nebo porod (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Febuxostat by neměl být užíván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se febuxostat vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování této léčivé látky do mateřského mléka a poruchu vývoje kojených mláďat. Riziko pro kojené dítě není možné vyloučit. Febuxostat by neměl být užíván během kojení.

Fertilita

Reprodukční studie s dávkou až 48 mg/kg/den provedené na zvířatech neukázaly žádné na dávce závislé nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Účinek febuxostatu na fertilitu u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití febuxostatu byly hlášeny somnolence, závratě, parestázie a rozmazané vidění. Pacienti by měli být opatrní před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo při provádění nebezpečných aktivit, dokud si neověří, že febuxostat neovlivňuje nežádoucím způsobem jejich výkonnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích (4 072 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 10 mg do 300 mg) a po uvedení přípravku na trh patří dnové záchvaty, abnormality funkce jater, průjem, nauzea, bolest hlavy, vyrážka a edém. Tyto nežádoucí účinky byly převážně mírné nebo střední intenzity. Po uvedení přípravku na trh se objevily vzácné závažné hypersenzitivní reakce na febuxostat, z nichž některé byly spojovány se systémovými příznaky.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nežádoucí účinky objevující se u pacientů léčených febuxostatem jsou uvedeny níže.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s léčbou v kombinovaných dlouhotrvajících rozšířených klinických studiích fáze 3 a po uvedení přípravku na trh

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Vzácné</u> Pancytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> Anafylaktické reakce*, léková hypersenzitivita*
Endokrinní poruchy	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny TSH v krvi
Poruchy oka	<u>Vzácné</u> Rozmazané vidění
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Časté***</u> Dnavé záchvaty <u>Méně časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti <u>Vzácné</u> Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, anorexie
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté</u> Snížení libida, nespavost <u>Vzácné</u> Nervozita
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolest hlavy <u>Méně časté</u> Závratě, parestézie, hemiparéza, somnolence, změny chuti, hypestézie, hyposmie
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Vzácné</u> Tinitus
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> Síňové fibrilace, palpitace, abnormální EKG
Cévní poruchy	<u>Méně časté</u> Hypertenze, návaly, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté</u> Dušnost, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, kašel
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté</u> Průjem **, nauzea <u>Méně časté</u> Bolest břicha, břišní distenze, gastro-ezofageální refluxní choroba, zvracení, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, časté stolice, nadýmání, gastrointestinální potíže <u>Vzácné</u> Zánět slinivky břišní, ulcerace dutiny ústní
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> Abnormality jaterních testů** <u>Méně časté</u> Cholelithiáza <u>Vzácné</u> Hepatitida, žloutenka*, poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Časté</u> Vyrážka (včetně různých typů vyrážek hlášených s nižší frekvencí, viz níže) <u>Méně časté</u> Dermatitida, kopřivka, pruritus, změna barvy kůže, kožní léze, petechie, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka

	<u>Vzácné</u> Toxická epidermální nekrolýza*, Stevens-Johnsonův syndrom*, angioedém*, polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky*, generalizovaná vyrážka (závažné)*, erytém, exfoliativní vyrážka, folikulární vyrážka, vezikulární vyrážka, pustulární vyrážka, pruritická vyrážka*, erytematózní vyrážka, morbiliformní vyrážka, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Méně časté</u> Artralgie, artritida, myalgie, bolest svalů a kostí, svalová slabost, svalový spasmus, svalové napětí, burzitida <u>Vzácné</u> Rhabdomyolýza*, ztuhlost kloubů, ztuhlost kosterního svalstva
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Méně časté</u> Selhání ledvin, nefrolitiáza, hematurie, polakisurie, proteinurie <u>Vzácné</u> Tubulointersticiální nefritida*, nucení na močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Méně časté</u> Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Časté</u> Otok <u>Méně časté</u> Únava, bolest na prsou, hrudní potíže <u>Vzácné</u> Žízeň
Vyšetření	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny amylázy v krvi, snížení počtu trombocytů, snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu lymfocytů, zvýšení kreatinu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, snížení hemoglobinu, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi, snížení hematokritu, zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení draslíku v krvi <u>Vzácné</u> Zvýšení hladiny glukózy v krvi, prodloužení aPTT, snížení počtu červených krvinek, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

** U pacientů, kteří jsou současně léčeni kolchicinem, se v kombinovaných studiích fáze 3 častěji vyskytují neinfekční průjem vyvolané léčbou a abnormální výsledky testů jaterních funkcí

*** Výskyt záchvatů dny v jednotlivých randomizovaných kontrolovaných studiích fáze 3 viz bod 5.1.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Po uvedení přípravku na trh se vzácně objevily závažné hypersenzitivní reakce na febuxostat, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a anafylaktických reakcí/šoku. Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza jsou charakterizovány progresivní kožní vyrážkou spojenou s puchýři nebo slizničními lézemi a podrážděním očí. Hypersenzitivní reakce na febuxostat mohou být spojené s následujícími příznaky: kožní reakce charakterizované infiltrovanou makulopapulární erupcí, generalizovanou nebo exfoliativní vyrážkou, ale také kožními lézemi, otokem obličeje, horečkou, hematologickými abnormalitami jako trombocytopenie a eozinofilie a poškozením jednoho nebo více orgánů (jaterní nebo ledvinové poškození včetně tubulointersticiální nefritidy) (viz bod 4.4).

Brzy po začátku léčby a během prvních měsíců byly často pozorovány dnavé záchvaty. Poté se v závislosti na čase frekvence dnavých záchvatů snižuje. Doporučuje se profylaxe dnavých záchvatů (viz bod 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V*](#).

4.9 Předávkování

Pacienti s předávkováním by měli být léčeni pomocí symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky pro léčbu dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové, ATC kód: M04AA03

Mechanismus účinku

Kyselina močová je cílový produkt metabolismu purinů u člověka a vytváří se v kaskádě hypoxanthin → xanthin → kyselina močová. Oba kroky ve výše uvedených transformacích jsou katalyzovány xanthinoxidázou (XO). Febuxostat je 2-arylthiazolový derivát, který dosahuje svého terapeutického účinku, snížení hladiny kyseliny močové v séru, prostřednictvím selektivní inhibice XO. Febuxostat je silný, non-purinový selektivní inhibitor XO (NP-SIXO) s hodnotou K_i *in vitro* nižší než jeden nanomol. Bylo prokázáno, že febuxostat silně inhibuje jak oxidované tak redukované formy XO. Při terapeutických koncentracích febuxostat neinhibuje další enzymy účastnící se metabolismu purinů a pyrimidinů, jako jsou guanindeamináza, hypoxanthin guaninfosforibosyltransferáza, orotát fosforibosyltransferáza, orotidin monofosfátdekarboxyláza nebo purin nukleosidfosforyláza.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost febuxostatu byla prokázána ve třech pivotních studiích fáze 3 (dvě pivotní studie APEX a FACT a další studie CONFIRMS popsané níže), které byly provedeny u 4 101 pacientů s hyperurikémií a dnou. V každé pivotní studii fáze 3 prokázal febuxostat lepší schopnost snižovat a udržovat sérové hladiny kyseliny močové ve srovnání s alopurinolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studiích APEX a FACT byl podíl pacientů, jejichž hladiny kyseliny močové za poslední tři měsíce byly nižší než 6,0 mg/dl (357 mikromolů/l). V další studii fáze 3 – CONFIRMS, jejíž výsledky byly k dispozici po prvním vydání rozhodnutí o registraci přípravku s léčivou látkou febuxostat, byl primárním cílovým parametrem z hlediska účinnosti podíl pacientů, kteří měli při závěrečné návštěvě sérové hladiny urátů <6,0 mg/dl. Do těchto studií nebyli zařazeni pacienti s orgánovou transplantací (viz bod 4.2).

Studie APEX: Alopurinolem a placebem kontrolovaná studie účinnosti febuxostatu (APEX) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 28týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 1 072 pacientů: placebo (n=134), febuxostat 80 mg jednou denně (n=267), febuxostat 120 mg jednou denně (n=269), febuxostat 240 mg jednou denně (n=134) nebo alopurinol (300 mg jednou denně [n=258] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl nebo 100 mg jednou denně [n=10] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru $> 1,5$ mg/dl a $\leq 2,0$ mg/dl). Jako bezpečnostní hodnocená dávka bylo použito 240 mg febuxostatu (2krát vyšší než je doporučená nejvyšší dávka).

Studie APEX ukázala statisticky významnou superioritu obou léčebných ramen jak febuxostat 80 mg jednou denně tak febuxostat 120 mg jednou denně *versus* léčebné rameno s konvenčně používanými dávkami alopurinolu 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) ve snížení hladiny kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l) (viz tabulka 2 a obrázek 1).

Studie FACT: Alopurinolem kontrolovaná studie s febuxostatem (FACT) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 52týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 760 pacientů: febuxostat 80 mg jednou denně (n=256), febuxostat C 120 mg jednou denně (n=251) nebo alopurinol 300 mg jednou denně (n=253).

Studie FACT prokázala statisticky významnou superioritu obou léčebných ramen jak febuxostat 80 mg tak febuxostat 120 mg jednou denně *versus* léčebné rameno s konvenčně používanou dávkou alopurinolu 300 mg ve snížení a udržení hladiny kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

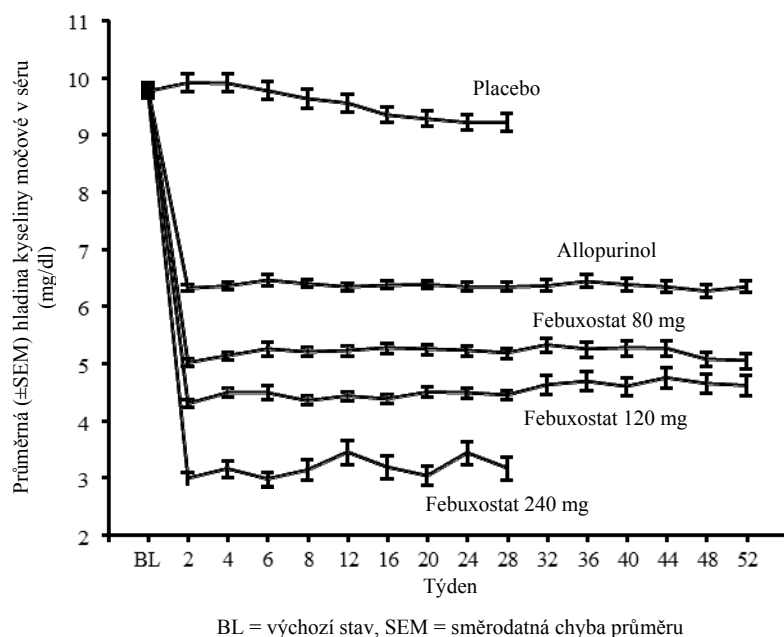
Tabulka 2 shrnuje výsledky primárních cílových parametrů účinnosti:

Tabulka 2
Podíl pacientů s hladinami kyseliny močové v séru <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) Poslední tři měsíční návštěvy

Studie	Febuxostat 80 mg jednou denně	Febuxostat 120 mg jednou denně	Alopurinol 300/100 mg jednou denně ¹
APEX (28 týdnů)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 týdnů)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinované výsledky	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)
¹ výsledky získané od subjektů užívajících buď 100 mg jednou denně (n=10: pacienti s hladinou kratininu v séru >1,5 a ≤2,0 mg/dl) nebo 300 jednou mg denně (n=509) byli seskupeni pro analýzy. * p < 0,001 vs. alopurinol, # p < 0,001 vs. 80 mg			

Schopnost febuxostatu snižovat hladiny kyseliny močové v séru byla rychlá a trvalá. Snížení hladiny kyseliny močové v séru pod 6,0 mg/dl (357 mikromol/l) byly zaznamenány při návštěvě ve 2. týdnu a udržely se během léčby. Průměrné hladiny kyseliny močové v séru v průběhu času pro každou léčebnou skupinu ze dvou pivotních studií fáze 3 jsou uvedeny na obrázku 1.

Obrázek 1 Průměrné hladiny kyseliny močové v séru v kombinovaných pivotních studiích fáze 3



Pozn.: 509 pacientů užívalo alopurinol v dávce 300 mg jednou denně; 10 pacientů s hladinou kreatininu v séru $>1,5$ a $<2,0$ mg/dl dostávalo dávku 100 mg jednou denně (10 pacientů z 268 ve studii APEX). 240 mg febuxostatu bylo použito pro hodnocení bezpečnosti febuxostatu ve dvojnásobné dávce než je doporučená nejvyšší dávka.

Studie CONFIRMS: Studie CONFIRMS byla randomizovaná kontrolovaná 26týdenní studie fáze 3, která byla provedena za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti 40 mg a 80 mg febuxostatu v porovnání s 300 mg nebo 200 mg alopurinolem u pacientů s dnou a hyperurikémií. Dva tisíce dvě stě šedesát devět (2 269) pacientů bylo randomizováno mezi febuxostat 40 mg podávaný jednou denně ($n = 757$), febuxostat 80 mg podávaný jednou denně ($n = 756$) nebo alopurinol 300/200 mg podávaný jednou denně ($n = 756$). Nejméně 65 % pacientů mělo mírné až středně těžké poškození ledvin (s clearance kreatininu 30–89 ml/min. Po dobu 26 týdnů byla povinná profylaxe proti dnovým záchvatům. Podíl pacientů, kteří při závěrečné návštěvě měli sérové hladiny urátů $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l), činil 45 % u 40 mg febuxostatu, 67 % u 80 mg febuxostatu a 42 % u 300/200 mg alopurinolu.

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s poruchou funkce ledvin

Studie APEX hodnotila účinnost u 40 pacientů s poruchou funkce ledvin (tj. výchozí hladina kreatininu v séru vyšší než 1,5 mg/dl a $\leq 2,0$ mg/dl). U subjektů s poruchou funkce ledvin, které byly randomizovány do alopurinolu, byla dávka ukončena na 100 mg jednou denně. Febuxostat dosáhl primárního cílového parametru účinnosti u 44 % (80 mg jednou denně), 45 % (120 mg jednou denně) a 60 % (240 mg jednou denně) pacientů ve srovnání s 0 % ve skupině alopurinolu v dávce 100 mg jednou denně a ve skupině placebo.

Nevyskytly se žádné klinicky významné rozdíly v procentu snížení koncentrace kyseliny močové v séru u zdravých subjektů bez ohledu na jejich renální funkci (58 % ve skupině s normální renální funkcí a 55 % ve skupině se závažnou renální dysfunkcí).

Ve studii CONFIRMS byla prospektivně definována analýza pacientů se dnou a poruchou funkce ledvin, která ukázala, že u pacientů se dnou a mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (65 % studovaných pacientů) byl pro snížení sérových hladin urátů pod 6 mg/dl významně účinnější febuxostat než alopurinol 300/200 mg.

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s hladinou kyseliny močové v séru ≥ 10 mg/dl
Asi 40 % pacientů (kombinace studie APEX a FACT) mělo výchozí hladinu kyseliny močové v séru ≥ 10 mg/dl. V této podskupině dosáhl febuxostat primárního cílového parametru účinnosti (hladina kyseliny močové v séru $< 6,0$ mg/dl po poslední 3. návštěvě) u 41 % (80 mg jednou denně), 48 % (120 mg jednou denně) a 66 % (240 mg jednou denně) pacientů ve srovnání s 9 % ve skupině alopurinolu v dávce 300 mg/100 mg jednou denně a 0 % ve skupině placebo.

Ve studii CONFIRMS byl podíl pacientů s výchozí sérovou hladinou urátů ≥ 10 mg/dl, kteří dosáhli primárního cílového parametru z hlediska účinnosti (sérové hladiny urátů $< 6,0$ mg/dl při závěrečné návštěvě), 27 % (66/249) u pacientů léčených febuxostatem 40 mg podávaným jednou denně, 49 % (125/254) v případě febuxostatu 80 mg podávaného jednou denně a 31 % (72/230) u alopurinolu 300/200 mg podávaného jednou denně.

Klinické výsledky: podíl pacientů vyžadujících léčbu dnavého záchvatu

Studie APEX: Během 8týdenního období profylaxe vyžadoval léčbu dnavých záchvatů vyšší podíl subjektů (36 %) ve skupině léčené febuxostatem 120 mg než ve skupině s febuxostatem 80 mg (28 %), alopurinolem 300 mg (23 %) nebo placebem (20 %). Výskyt záchvatů se po období profylaxe zvýšil a postupně s časem klesal. Mezi 8. a 28. týdnem dostávalo léčbu dnavých záchvatů 46 až 55 % subjektů. Během posledních 4 týdnů studie (ve 24.–28. týdnu) byly dnave záchvaty pozorovány u 15 % (febuxostat 80 mg, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) a 20 % (placebo) subjektů.

Studie FACT: Během 8týdenního období profylaxe vyžadoval léčbu dnavých záchvatů vyšší podíl subjektů (36 %) ve skupině léčené febuxostatem 120 mg než ve skupině léčené febuxostatem 80 mg (22 %) nebo ve skupině léčené alopurinolem 300 mg (21 %). Po 8týdenním období profylaxe se výskyt záchvatů zvýšil a poté postupně s časem klesal (v 8. až 52. týdnu dostávalo léčbu dnavých záchvatů 64 % a 70 % subjektů). Během posledních 4 týdnů studie (ve 49.–52. týdnu) byly dnave záchvaty pozorovány u 6–8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) a u 11 % (alopurinol 300 mg) subjektů.

Podíl subjektů vyžadujících léčbu dnavého záchvatu (studie APEX a FACT) byl početně nižší ve skupinách, které dosáhly průměrné hladiny kyseliny močové v séru po výchozím stavu nižší než 6,0 mg/dl, 5,0 mg/dl nebo 4,0 mg/dl ve srovnání se skupinou, která dosáhla průměrné hladiny kyseliny močové v séru po výchozím stavu $\geq 6,0$ mg/dl během posledních 32 týdnů léčebné fáze (interval 20. týden – 24. týden až 49. týden – 52. týden).

V průběhu studie CONFIRMS činil procentuální podíl pacientů vyžadujících léčbu dnavých záchvatů (1. den až 6. měsíc) 31 % ve skupině febuxostatu 80 mg a 25 % ve skupině alopurinolu. Mezi skupinami léčenými febuxostatem 80 mg a 40 mg nebyl v podílu pacientů, kteří vyžadovali léčbu dnavých záchvatů, pozorován žádný rozdíl.

Dlouhodobé otevřené rozšířené studie

Studie EXCEL (C02-021): Studie Excel byla tříletá otevřená multicentrická randomizovaná rozšířená bezpečnostní studie fáze 3, kontrolovaná alopurinolem u pacientů, kteří dokončili pivotní studii fáze 3 (APEX nebo FACT). Do studie bylo zařazeno celkem 1 086 pacientů: febuxostat 80 mg podávaný jednou denně (n = 649), febuxostat 120 mg podávaný jednou denně (n = 292) a alopurinol 300/100 mg podávaný jednou denně (n = 145). Přibližně 69 % pacientů nevyžadovalo pro dosažení konečné stabilní léčby žádnou

změnu v léčbě. Pacienti, kteří měli 3krát po sobě sérovou hladinu kyseliny močové >6,0 mg/dl, byli vyřazeni.

Sérové hladiny urátů byly v čase zachovány (tj. 91 % pacientů původně léčených febuxostatem 80 mg a 93 % pacientů původně léčených febuxostatem 120 mg mělo v 36. měsíci sérové hladiny kyseliny močové <6 mg/dl).

Třileté údaje ukázaly snížení výskytu dnových záchvatů s méně než 4 % subjektů, kteří vyžadovali léčbu záchvatu (tj. více než 96 % pacientů nevyžadovalo léčbu záchvatu) od 16. do 24. měsíce a od 30. do 36. měsíce.

U 46 % pacientů na konečné stabilní léčbě 80 mg febuxostatu podávaného jednou denně a u 38 % pacientů léčených 120 mg febuxostatu podávaného jednou denně se od základní hladiny do závěrečné návštěvy zcela vyřešil primární hmatný tofus.

Studie FOCUS (TMX-01-005) byla 5letá otevřená multicentrická prodloužená studie bezpečnosti fáze 2 u pacientů, kteří dokončili 4 týdny s dvojité zaslepeným dávkováním febuxostatu ve studii TMX-00-004. Do studie bylo zahrnuto 116 pacientů, kteří zpočátku dostávali febuxostat v dávce 80 mg jednou denně. 62 % pacientů nevyžadovalo pro udržení sérové hladiny kyseliny močové <6 mg/dl žádnou úpravu dávky a 38 % pacientů vyžadovalo úpravu až do dosažení konečné stabilní dávky.

Podíl pacientů se sérovými hladinami urátů <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) při závěrečné návštěvě činil u všech dávek febuxostatu více než 80 % (81–100 %).

Během klinických studií fáze 3 byly pozorovány mírné abnormality jaterních testů u pacientů léčených febuxostatem (5,0 %). Tento výskyt byl podobný jako u alopurinolu (4,2 %) (viz bod 4.4). Zvýšené hodnoty TSH (>5,5 μ IU/ml) byly pozorovány u pacientů užívajících febuxostat dlouhodobě (5,5 %) a u pacientů užívajících alopurinol (5,8 %) v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých subjektů se maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) a křivka plochy pod křivkou koncentrace a času (AUC) febuxostatu zvýšily úměrně s dávkou po jednorázových a opakovaných dávkách 10 mg až 120 mg. U dávek mezi 120 mg a 300 mg bylo pozorováno vyšší než dávce úměrné zvýšení AUC u febuxostatu. Nedochází k žádné výrazné akumulaci, pokud jsou dávky 10 mg až 240 mg podávány každých 24 hodin. Febuxostat má zdánlivý terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) přibližně 5 až 8 hodin.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické analýzy byly provedeny u 211 pacientů s hyperurikémií a dnou léčených febuxostatem v dávce 40 mg až 240 mg jednou denně. Farmakokinetické parametry febuxostatu jsou podle odhadů z těchto analýz obecně shodné s parametry získanými u zdravých subjektů, což ukazuje na to, že zdravé subjekty jsou reprezentativní pro farmakokinetické/farmakodynamické hodnocení u populace pacientů s dnou.

Absorpce

Febuxostat se rychle (t_{max} 1,0 až 1,5 h) a dobře vstřebává (minimálně 84 %). Po jednorázové nebo opakované perorální dávce 80 a 120 mg jednou denně je C_{max} asi 2,8 až 3,2 mikrogramů/ml nebo 5,0 až 5,3 mikrogramů/ml. Absolutní biologická dostupnost tablet febuxostatu nebyla hodnocena.

Po opakovaných perorálních dávkách 80 mg jednou denně nebo jednorázové dávce 120 mg s jídlem s vysokým obsahem tuků došlo ke 49% a 38% snížení C_{max} a 18% a 16% snížení AUC. U testovaných případů však nebyla pozorována žádná klinicky významná změna v procentu snížení koncentrace kyseliny močové v séru (80 mg opakovaná dávka). Febuxostat může být tudíž užíván nezávisle na jídle.

Distribuce v organismu

Zdánlivý ustálený distribuční objem (V_{ss}/F) febuxostatu se pohybuje od 29 do 75 l po perorálních dávkách 10 až 300 mg. Vazba na plasmatické proteiny u febuxostatu je asi 99,2 % (primárně na albumin) a je konstantní v koncentračním rozmezí dosaženém u dávek 80 a 120 mg. Vazba na plasmatické proteiny u účinných metabolitů se pohybuje od 82 % do 91 %.

Biotransformace

Febuxostat se rozsáhle metabolizuje konjugací v enzymatickém systému uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UDPGT) a oxidací v systému cytochromu P450 (CYP). Byly identifikovány čtyři farmakologicky aktivní hydroxylové metabolity, z nichž tři se vyskytují v plasmě u člověka. *In vitro* studie s humánními jaterními mikrosomy ukázaly, že tyto oxidativní metabolity se tvořily primárně v CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 nebo CYP2C9 systémech a febuxostat glukuronid se tvořil primárně v systémech UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminace z organismu

Febuxostat se vylučuje jak játry, tak ledvinami. Po perorálním podání ^{14}C -značeného febuxostatu v dávce 80 mg se asi 49 % dávky objevilo v moči jako nezměněný febuxostat (3 %), acylglukuronid účinné látky (30 %), jeho známé oxidativní metabolity a jejich konjugáty (13 %) a další neznámé metabolity (3 %). Kromě vylučování do moči se asi 45 % dávky objevilo ve stolici jako nezměněný febuxostat (12 %), acylglukuronid účinné látky (1 %), jeho známé oxidativní metabolity a jejich konjugáty (25 %) a další neznámé metabolity (7 %).

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných dávkách 80 mg febuxostatu u pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se C_{max} febuxostatu nezměnila v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Průměrná celková AUC febuxostatu se zvýšila asi 1,8krát ze 7,5 mikrogramů/h/ml ve skupině s normální funkcí ledvin na 13,2 mikrogramů/h/ml ve skupině se závažnou renální dysfunkcí. C_{max} a AUC účinných metabolitů se zvýšily až dvojnásobně. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin však není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Po opakovaných dávkách 80 mg febuxostatu u pacientů s mírnou (Child-Pugh skóre A) nebo středně těžkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkce jater se C_{max} a AUC febuxostatu a jeho metabolitů významně nezměnily ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C).

Věk

Nevyskytly se žádné významné změny u AUC febuxostatu nebo jeho metabolitů po opakovaných perorálních dávkách přípravku obsahujícího febuxostat u starších pacientů ve srovnání s mladšími zdravými subjekty.

Pohlaví

Po opakovaných perorálních dávkách přípravku s obsahem febuxostatu byly C_{max} a AUC o 24 % a 12 % vyšší u žen než u mužů. Váhově upravené C_{max} a AUC však byly podobné mezi oběma pohlavími. Není nutná žádná úprava dávkování podle pohlaví.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly obecně pozorovány po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka.

Kancerogenní, mutagenní a reprodukční potenciál

U dospělých potkanů bylo zjištěno statisticky významné zvýšení výskytu nádorů močového měchýře (papilom z přechodných buněk a karcinom) pouze v souvislosti s xanthinovými konkrementy ve skupině s vysokým dávkováním při asi 11násobné expozici u člověka. Nedošlo k žádnému významnému zvýšení u žádného dalšího typu nádoru u samců nebo samic myši nebo potkanů. Tyto nálezy jsou považovány za důsledek druhově specifického metabolismu purinů a složení moči a nemá význam s ohledem na klinické použití.

Standardní série testů genotoxicity neodhalila žádné biologicky významné genotoxické účinky febuxostatu.

Bylo zjištěno, že perorální dávky febuxostatu až 48 mg/kg/den nemají žádný účinek na fertilitu a reprodukční schopnosti samců a samic potkanů.

Neobjevily se žádné důkazy o poruše fertility, teratogenních účincích nebo nežádoucích účincích na plod v důsledku užívání febuxostatu. Při vysokých dávkách se objevila maternální toxicita související se snížením indexu odstavení a snížením vývoje potomstva u potkanů asi při 4,3násobné expozici u člověka. Studie teratogenicity provedené u březích potkanů asi při 4,3násobné a u březích králíků asi při 13násobné expozici u člověka neodhalily žádné teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Mastek

Obal tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Ethylcelulóza
Žlutý oxid železitý (E172)
Triacetin
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Lahvičky: Po prvním otevření použijte do 180 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (PVC/oPA/Alu)/Alu (zabudovaný desikant) 14, 28, 84 tablet, kalendářní blistry s 28 a 84 tabletami a perforované jednodávkové blistry s 28 × 1 tabletami.

Lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým (PP) šroubovacím uzávěrem s desikantem obsahující 28 nebo 84 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 120 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta obsahuje febuxostatium 120 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
1 tableta obsahuje 354,0 mg laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žlutá bikonvexní tableta ve tvaru tobolky o rozměrech přibližně 18 x 8 mm) se zkosenými hranami s vyražením M na jedné straně a FX4 na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Febuxostat Mylan je indikován k léčbě chronické hyperurikémie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit (včetně anamnézy nebo přítomnosti dnavých tofů a/nebo dnavé artritidy).

Febuxostat Mylan je indikován k prevenci a léčbě hyperurikémie u dospělých pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří jsou středně až vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu (TLS).

Febuxostat Mylan je indikován u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dna

Doporučená perorální dávka přípravku Febuxostat Mylan je 80 mg jednou denně nezávisle na jídle. Pokud je hladina kyseliny močové v séru po 2 až 4 týdnech vyšší než 6 mg/dl (357 mikromolů/l), může být zvážena dávka 120 mg jednou denně.

Přípravek Febuxostat Mylan účinkuje dostatečně rychle, aby umožnil opakované testování hladiny kyseliny močové v séru po dvou týdnech. Terapeutickým cílem je snížit a udržet hladinu kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

Doporučuje se profylaxe dnavých záchvatů po dobu minimálně 6 měsíců (viz bod 4.4).

Syndrom nádorového rozpadu

Doporučená perorální dávka přípravku Febuxostat Mylan je 120 mg jednou denně bez ohledu na příjem potravy.

Užívání přípravku Febuxostat Mylan by mělo být zahájeno dva dny před začátkem léčby cytostatiky a mělo by trvat nejméně 7 dní; v závislosti na délce chemoterapie však může být léčba po posouzení klinického stavu prodloužena až na 9 dní.

Starší osoby

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Účinnost a bezpečnost nebyla plně hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 5.2).

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Účinnost a bezpečnost febuxostatu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughskóre C).

Dna: Doporučené dávkování u pacientů s mírnou poruchou funkce jater je 80 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené informace.

Syndrom nádorového rozpadu: v pivotní klinické studii fáze 3 (FLORENCE) byli ze studie vyloučeni jen subjekty se závažnou poruchou funkce jater. U přijatých pacientů nebylo nutné upravovat dávku na základě funkce jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost febuxostatu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupná žádná data.

Způsob podání

Perorální podání

Febuxostat Mylan se užívá ústy a lze ho užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz také bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární poruchy

Léčba chronické hyperurikémie

Léčba febuxostatem se u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo městnavým srdečním selháním nedoporučuje.

Ve studiích APEX a FACT byl v celkové skupině febuxostatu pozorován početně vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod APTC hlášených zkoušejícím (definované cílové parametry dle Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) zahrnující kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu) než ve skupině alopurinolu (1,3 oproti 0,3 příhod na 100 pacientoroků). Ve studii CONFIRMS tomu však tak nebylo (podrobné údaje o studii viz bod 5.1). Incidence kardiovaskulárních příhod APTC hlášených zkoušejícím v kombinovaných studiích fáze 3 (studie APEX, FACT a CONFIRMS) byla 0,7 oproti 0,6 příhod na 100 pacientoroků. V dlouhodobých prodloužených studiích byl výskyt kardiovaskulárních příhod APTC hlášených zkoušejícím 1,2 příhod pro febuxostat a 0,6 příhod pro alopurinol na 100 pacientoroků. Nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly a žádná příčinná

souvislost s febuxostatem nebyla stanovena. Mezi identifikované rizikové faktory mezi těmito pacienty patřily anamnéza aterosklerózy a/nebo infarkt myokardu nebo městnavé srdeční selhání.

Prevence a léčba hyperurikémie u pacientů ohrožených TLS

U pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří jsou středně až vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu a jsou léčeni febuxostatem by měla být podle potřeby monitorována srdeční činnost.

Léková alergie/hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byla shromážděna hlášení vzácně vyskytujících se alergických/hypersenzitivních reakcí včetně život ohrožujícího Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a akutních anafylaktických reakcí/šok. Tyto reakce nastaly ve většině případů během prvního měsíce léčby febuxostatem. Někteří, ale ne všichni pacienti, hlásili i ledvinové poškození a/nebo předchozí přecitlivělost na allopurinol. V některých případech byly závažné hypersenzitivní reakce, včetně polékových reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), spojeny s horečkou, hematologickou, ledvinovou nebo jaterní účastí.

Pacienti by měli být upozorněni na známky a příznaky alergických/hypersenzitivních reakcí a pro tyto příznaky pečlivě sledováni (viz bod 4.8). Pokud se objeví závažné alergické/hypersenzitivní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, měla by být léčba febuxostatem ihned ukončena, jelikož brzké ukončení léčby je spojováno s lepší prognózou. Pokud se u pacienta objeví alergické/hypersenzitivní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a akutní anafylaktické reakce/šok, léčba febuxostatem u tohoto pacienta nesmí být nikdy obnovena.

Akutní záchvaty dny (dnavý záchvat)

Léčba febuxostatem by neměla být zahájena, dokud akutní záchvat dny úplně neodezněl. Během zahájení léčby se mohou objevit záchvaty dny v důsledku změny hladin kyseliny močové v séru, která je způsobena mobilizací kyseliny močové z tkáňových depozit (viz bod 4.8 a 5.1). Při zahájení léčby febuxostatem je doporučena profylaxe záchvatů dny nesteroidními antiflogistiky nebo kolchicinem pod dobu minimálně šesti měsíců (viz bod 4.2).

Pokud se objeví záchvat dny během léčby febuxostatem, neměla by být léčba přerušena. Záchvat dny by měl být léčen současně v závislosti na individuálním stavu pacienta. Kontinuální léčba febuxostatem snižuje frekvenci a intenzitu záchvatů dny.

Depozita xanthinu

U pacientů, u kterých je výrazně zvýšená rychlost tvorby urátů (např. maligní onemocnění a jeho léčba, Lesch-Nyhanův syndrom), by se mohla absolutní koncentrace xanthinu v moči ve vzácných případech dostatečně zvýšit, aby umožnila jeho ukládání v močovém traktu. Toto nebylo pozorováno v pivoštině klinické studii s febuxostatem u syndromu nádorového rozpadu. Protože u těchto pacientů není žádná zkušenost s febuxostatem, jeho použití u pacientů s Lesch-Nyhanovým syndromem se nedoporučuje.

Merkaptopurin/azathioprin

Užívání febuxostatu není doporučeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni merkaptopurinem/azathioprinem. Pokud se nelze současněmu užívání vyhnout, pacienti musí být pečlivě sledováni. Aby se předešlo možným hematologickým účinkům, doporučuje se snížit dávky merkaptopurinu nebo azathioprinu (viz bod 4.5).

Pacienti po orgánové transplantaci

Vzhledem k chybějícím zkušenostem s použitím u pacientů po orgánové transplantaci není febuxostat u těchto skupin pacientů doporučen (viz bod 5.1).

Theofylin

U zdravých subjektů neukázalo současné podávání febuxostatu 80 mg a theofylinu 400 mg v jednorázové dávce žádné farmakokinetické interakce (viz bod 4.5). Febuxostat 80 mg se může používat u pacientů, kteří jsou současně léčeni theofylinem bez rizika zvýšení plazmatické hladiny theofylinu.

Údaje pro febuxostat 120 mg nejsou k dispozici.

Poruchy jater

Ve fázi 3 kombinovaných klinických studií byly u pacientů léčených febuxostatem pozorovány mírné abnormality funkce jater (5,0 %). Před zahájením léčby febuxostatem a periodicky poté je podle uvážení lékaře doporučeno pravidelné provádění jaterních testů (viz bod 5.1).

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených dlouhodobě febuxostatem (5,5 %) bylo v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích pozorováno zvýšení hladin TSH (>5,5 μ IU/ml). U pacientů se změnou funkce štítné žlázy je při léčbě febuxostatem doporučována opatrnost (viz bod 5.1).

Laktóza

Tablety s febuxostatem obsahují laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Merkaptopurin/azathioprin

Na základě mechanismu účinku febuxostatu na inhibici XO není současné použití doporučeno. Inhibice XO febuxostatem může vyvolat zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by vedlo k toxicitě (viz bod 4.4). Studie lékových interakcí febuxostatu s jinými léčivy, která jsou metabolizována XO, nebyly provedeny.

Interakční studie u febuxostatu a cytotoxické chemoterapie nebyly provedeny.

V pivotní studii zaměřené na syndrom nádorového rozpadu bylo podáváno 120 mg febuxostatu denně pacientům s několika chemoterapeutickými režimy zahrnujícími i monoklonální protilátky. V této studii však nebyly zkoumány interakce typu léčivo-léčivo a léčivo-onemocnění. Možné interakce s jakýmkoli souběžně podávanými cytostatiky proto nelze vyloučit.

Rosiglitazon/ CYP2C8 substráty

Febuxostat se ukázal být slabým inhibitorem CYP2C8 in vitro. Ve studii na zdravých subjektech nemělo současné podání denní dávky 120 mg febuxostatu se 4 mg rosiglitazonu v jednorázové perorální dávce žádný vliv na farmakokinetiku rosiglitazonu ani jeho metabolitu N-desmetyl rosiglitazonu, což značí, že febuxostat není in vivo inhibitorem enzymu CYP2C8. Proto se předpokládá, že současné podávání febuxostatu s rosiglitazonem či jinými CYP2C8 substráty nevyžaduje žádnou úpravu dávkování těchto látek.

Theofylin

Na zdravých subjektech byla provedena interakční studie s febuxostatem, která hodnotila, zda může inhibice XO vyvolat zvýšení hladiny theofylinu v oběhu, stejně, jako je hlášeno u jiných inhibitorů XO. Výsledky studie ukázaly, že současné podání denní dávky febuxostatu 80 mg s theofylinem 400 mg v jednorázové

dávce nemá žádný vliv na farmakokinetiku ani na bezpečnost theofylinu. Proto není nutná zvláštní opatrnost při současném podání febuxostatu 80 mg a theofylinu. Údaje pro febuxostat 120 mg nejsou k dispozici.

Naproxen a další inhibitory glukuronidace

Metabolismus febuxostatu závisí na uridylglukuronosyltransferázových (UGT) enzymech. Léčivé přípravky, které inhibují glukuronidaci, jako jsou nesteroidní antiflogistika a probenecid, by mohly teoreticky ovlivnit eliminaci febuxostatu. U zdravých subjektů bylo současné užívání febuxostatu a naproxenu v dávce 250 mg dvakrát denně spojeno se zvýšením expozice febuxostatu (C_{max} 28 %, AUC 41 % a $t_{1/2}$ 26 %). V klinických studiích nesouviselo užívání naproxenu nebo dalších nesteroidních antiflogistik/Cox-2 inhibitorů s žádným klinicky významným zvýšením nežádoucích účinků.

Febuxostat může být současně podáván s naproxenem bez nutnosti jakékoli úpravy dávky febuxostatu nebo naproxenu.

Induktory glukuronidace

Silné induktory UGT enzymů mohou vést ke zvýšenému metabolismu a snížené účinnosti febuxostatu. 1 až 2 týdny po zahájení léčby silným induktorem glukuronidace je tudíž doporučeno sledování hladiny kyseliny močové v séru. Naopak ukončení léčby induktorem může vést ke zvýšení plasmatických hladin febuxostatu.

Kolchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

Febuxostat může být současně podáván s kolchicinem nebo indometacinem bez nutnosti úpravy dávky febuxostatu nebo současně podávané účinné látky.

Při podávání febuxostatu s hydrochlorothiazidem není nutná žádná úprava dávkování.

Není nutná úprava dávkování současně podávaného warfarinu. U zdravých jedinců nemělo souběžné podávání febuxostatu (80 mg nebo 120 mg jednou denně) s warfarinem žádný vliv na farmakokinetiku warfarinu. Při současném podávání warfarinu s febuxostatem nebyl ovlivněn INR ani aktivita faktoru VII.

Desipramin/CYP2D6 substráty

Bylo prokázáno, že febuxostat je *in vitro* slabý inhibitor CYP2D6. Ve studii u zdravých dobrovolníků vyvolalo 120 mg febuxostatu podávaného jednou denně průměrně 22 % zvýšení AUC desipraminu, substrátu CYP2D6, což ukazuje na možný slabý inhibiční účinek febuxostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Proto se neočekává, že současné podávání febuxostatu s jinými CYP2D6 substráty bude vyžadovat jakoukoli úpravu dávkování těchto látek.

Antacida

Bylo prokázáno, že současné užití antacida obsahujícího hydroxid hořečnatý a hlinitý prodlužuje absorpci febuxostatu (přibližně 1 hodina) a vyvolává 32% snížení C_{max} , ale nebyla pozorována žádná významná změna AUC. Febuxostat může být tudíž užíván bez ohledu na užívání antacida.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u velmi omezeného počtu těhotenství neprokázaly žádné nežádoucí účinky febuxostatu na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence. Studie na zvířatech neukazují přímé ani nepřímé nežádoucí účinky s ohledem na březost, vývoj embrya/plodu nebo porod (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Febuxostat by neměl být užíván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se febuxostat vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování této léčivé látky do mateřského mléka a poruchu vývoje kojených mláďat. Riziko pro kojené dítě není možné vyloučit. Febuxostat by neměl být užíván během kojení.

Fertilita

Reprodukční studie s dávkou až 48 mg/kg/den provedené na zvířatech neukázaly žádné na dávce závislé nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Účinek febuxostatu na fertilitu u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití febuxostatu byly hlášeny somnolence, závratě, parestézie a rozmazané vidění. Pacienti by měli být opatrní před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo při provádění nebezpečných aktivit, dokud si neověří, že febuxostat neovlivňuje nežádoucím způsobem jejich výkonnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích (4072 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 10 mg do 300 mg) a u pacientů s dnou po uvedení přípravku na trh patří dnové záchvaty, abnormality funkce jater, průjem, nauzea, bolest hlavy, vyrážka a edém. Tyto nežádoucí účinky byly převážně mírné nebo střední intenzity. Po uvedení přípravku na trh se objevily vzácné závažné hypersenzitivní reakce na febuxostat, z nichž některé byly spojovány se systémovými příznaky.

Souhrn nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nežádoucí účinky objevující se u pacientů léčených febuxostatem jsou uvedeny níže.

Četnosti vycházejí ze studií a zkušeností u pacientů s dnou po uvedení přípravku na trh.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s léčbou v kombinovaných dlouhotrvajících rozšířených klinických studiích fáze 3 a po uvedení přípravku na trh zaznamenané u pacientů s dnou

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Vzácné</u> Pancytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> Anafylaktické reakce *, léková hypersenzitivita*
Endokrinní poruchy	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny TSH v krvi
Poruchy oka	<u>Vzácné</u> Rozmazané vidění
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Časté***</u> Dnové záchvaty <u>Méně časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti <u>Vzácné</u> Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, anorexie
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté</u> Snížení libida, nespavost <u>Vzácné</u> Nervozita
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u>

	Bolest hlavy <u>Méně časté</u> Závratě, parestézie, hemiparéza, somnolence, změny chuti, hypestézie, hyposmie
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Vzácné</u> Tinitus
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> Síňové fibrilace, palpitace, abnormální EKG, blokáda levého Tawarova raménka (viz bod syndrom nádorového rozpadu), sinusová tachykardie (viz bod syndrom nádorového rozpadu)
Cévní poruchy	<u>Méně časté</u> Hypertenze, návaly, návaly horka, krvácení (viz bod syndrom nádorového rozpadu)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté</u> Dušnost, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, kašel
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté</u> Průjem*, nauzea <u>Méně časté</u> Bolest břicha, břišní distenze, gastro-ezofageální refluxní choroba, zvracení, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, časté stolice, nadýmání, gastrointestinální potíže <u>Vzácné</u> Zánět slinivky břišní, ulcerace dutiny ústní
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> Abnormality jaterních testů** <u>Méně časté</u> Cholelithiáza <u>Vzácné</u> Hepatitida, žloutenka*, poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Časté</u> Vyrážka (včetně různých typů vyrážek hlášených s nižší frekvencí, viz níže) <u>Méně časté</u> Dermatitida, kopřivka, pruritus, změna barvy kůže, kožní léze, petechie, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka <u>Vzácné</u> Toxická epidermální nekrolýza*, Stevens-Johnsonův syndrom*, angioedém*, polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky*, generalizovaná vyrážka (závažné)*, erytém, exfoliativní vyrážka, folikulární vyrážka, vezikulární vyrážka, pustulární vyrážka, pruritická vyrážka*, erytematózní vyrážka, morbiliformní vyrážka, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Méně časté</u> Artralgie, artritida, myalgie, bolest svalů a kostí, svalová slabost, svalový spasmus, svalové napětí, burzitida <u>Vzácné</u> Rhabdomyolýza*, ztuhlost kloubů, ztuhlost kosterního svalstva
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Méně časté</u> Selhání ledvin, nefrolitiáza, hematurie, polakisurie, proteinurie <u>Vzácné</u> Tubulointersticiální nefritida*, nucení na močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Méně časté</u> Erektivní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě	<u>Časté</u>

aplikace	Otok <u>Méně časté</u> Únava, bolest na prsou, hrudní potíže <u>Vzácné</u> Žízeň
Vyšetření	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny amylázy v krvi, snížení počtu trombocytů, snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu lymfocytů, zvýšení kreatinu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, snížení hemoglobinu, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi, snížení hematokritu, zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení draslíku v krvi <u>Vzácné</u> Zvýšení hladiny glukózy v krvi, prodloužení aPTT, snížení počtu červených krvinek, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*

- * Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh
 ** U pacientů, kteří jsou současně léčeni kolchicinem, se v kombinovaných studiích fáze 3 častěji vyskytují neinfekční průjmy vyvolané léčbou a abnormální výsledky testů jaterních funkcí
 *** Výskyt záchvatů dny v jednotlivých randomizovaných kontrolovaných studiích fáze 3 viz bod 5.1.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Po uvedení přípravku na trh se vzácně objevily závažné hypersenzitivní reakce na febuxostat, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a anafylaktických reakcí/šok. Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza jsou charakterizovány progresivní kožní vyrážkou spojenou s puchýři nebo slizničními lézemi a podrážděním očí. Hypersenzitivní reakce na febuxostat mohou být spojené s následujícími příznaky: kožní reakce charakterizované infiltrovanou makulopapulární erupcí, generalizovanou nebo exfoliativní vyrážkou, ale také kožními lézemi, otokem obličeje, horečkou, hematologickými abnormalitami jako trombocytopenie a eozinofilie a poškozením jednoho nebo více orgánů (jaterní nebo ledvinové poškození včetně tubulointerstickiální nefritidy) (viz bod 4.4).

Brzy po začátku léčby a během prvních měsíců byly často pozorovány dnavé záchvaty. Poté se v závislosti na čase frekvence dnavých záchvatů snižuje. Doporučuje se profylaxe dnavých záchvatů (viz bod 4.2 a 4.4).

Syndrom nádorového rozpadu

Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizované, dvojitě zaslepené pivotní klinické studii fáze 3 FLORENCE (FLO-01) srovnávající febuxostat s alopurinolem (346 pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří byli středně až vysoce ohroženi TLS) pocítilo nežádoucí reakce jen 22 (6,4%) pacientů, a to 11 (6,4%) pacientů z každé léčné skupiny. Většina nežádoucích reakcí byla buď mírných, nebo středně závažných.

Celkově studie FLORENCE nepoukázala na žádná konkrétní bezpečnostní rizika nad rámec předchozích zkušeností s přípravkem obsahujícím febuxostat u dny, s výjimkou následujících tří nežádoucích reakcí (uvedených výše v tabulce 1).

Srdeční poruchy:

Méně časté: blokáda levého Tawarova raménka, sinusová tachykardie

Cévní poruchy:

Méně časté: krvácení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pacienti s předávkováním by měli být léčeni pomocí symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky pro léčbu dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové, ATC kód: M04AA03

Mechanismus účinku

Kyselina močová je cílový produkt metabolismu purinů u člověka a vytváří se v kaskádě hypoxanthin → xanthin → kyselina močová. Oba kroky ve výše uvedených transformacích jsou katalyzovány xanthinoxidázou (XO). Febuxostat je 2-arylthiazolový derivát, který dosahuje svého terapeutického účinku snížením hladiny kyseliny močové v séru, prostřednictvím selektivní inhibice XO. Febuxostat je silný, non-purinový selektivní inhibitor XO (NP-SIXO) s hodnotou K_i *in vitro* nižší než jeden nanomol. Bylo prokázáno, že febuxostat silně inhibuje jak oxidované tak redukované formy XO. Při terapeutických koncentracích febuxostat neinhibuje další enzymy účastnící se metabolismu purinů a pyrimidinů, jako jsou guanindeamináza, hypoxanthin guaninfosforibosyltransferáza, orotát fosforibosyltransferáza, orotidin monofosfátdekarboxyláza nebo purin nukleosidfosforyláza.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dna

Účinnost febuxostatu byla prokázána ve třech pivotních studiích fáze 3 (dvě pivotní studie APEX a FACT a další studie CONFIRMS popsané níže), které byly provedeny u 1 832 pacientů s hyperurikémií a dnou. V každé pivotní studii fáze 3 prokázal febuxostat lepší schopnost snižovat a udržovat sérové hladiny kyseliny močové ve srovnání s alopurinolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studiích APEX a FACT byl podíl pacientů, jejichž hladiny kyseliny močové za poslední tři měsíce byly nižší než 6,0 mg/dl (357 mikromolů/l). V další studii fáze 3 – CONFIRMS, jejíž výsledky byly k dispozici po prvním vydání rozhodnutí o registraci přípravku obsahujícího febuxostat, byl primárním cílovým parametrem z hlediska účinnosti podíl pacientů, kteří měli při závěrečné návštěvě sérové hladiny urátů <6,0 mg/dl. Do těchto studií nebyli zařazeni pacienti s orgánovou transplantací (viz bod 4.2).

Studie APEX: Alopurinolem a placebem kontrolovaná studie účinnosti febuxostatu (APEX) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 28týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 1 072 pacientů: placebo (n=134), febuxostat 80 mg jednou denně (n=267), febuxostat 120 mg jednou denně (n=269), febuxostat 240 mg jednou denně (n=134) nebo alopurinol (300 mg jednou denně [n=258] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl nebo 100 mg jednou denně [n=10] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru $> 1,5$ mg/dl a $\leq 2,0$ mg/dl). Jako bezpečnostní hodnocená dávka bylo použito 240 mg febuxostatu (2krát vyšší než je doporučená nejvyšší dávka).

Studie APEX ukázala statisticky významnou superioritu obou léčebných ramen febuxostatu 80 mg jednou denně a 120 mg jednou denně *versus* léčebné rameno s konvenčně používanými dávkami alopurinolu 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) ve snížení hladiny kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l) (viz tabulka 2 a obrázek 1).

Studie FACT: Alopurinolem kontrolovaná studie s febuxostatem (FACT) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 52týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 760 pacientů: febuxostat 80 mg jednou denně (n=256), febuxostat 120 mg jednou denně (n=251) nebo alopurinol 300 mg jednou denně (n=253).

Studie FACT prokázala statisticky významnou superioritu obou léčebných ramen febuxostatu 80 mg a 120 mg jednou denně *versus* léčebné rameno s konvenčně používanou dávkou alopurinolu 300 mg ve snížení a udržení hladiny kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

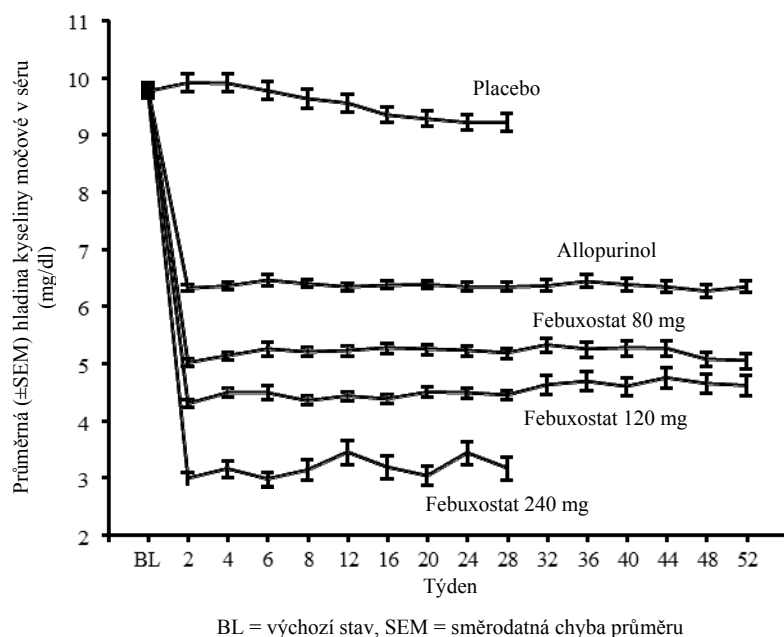
Tabulka 2 shrnuje výsledky primárních cílových parametrů účinnosti:

Tabulka 2
Podíl pacientů s hladinami kyseliny močové v séru <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) Poslední tři měsíční návštěvy

Studie	Febuxostat 80 mg jednou denně	Febuxostat 120 mg jednou denně	Alopurinol 300/100 mg jednou denně ¹
APEX (28 týdnů)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 týdnů)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinované výsledky	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)
¹ výsledky získané od subjektů užívajících buď 100 mg jednou denně (n=10: pacienti s hladinou kratininu v séru >1,5 a ≤2,0 mg/dl) nebo 300 mg jednou denně (n=509) byli seskupeni pro analýzy. * p < 0,001 vs alopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg			

Schopnost febuxostatu snižovat hladiny kyseliny močové v séru byla rychlá a trvalá. Snížení hladiny kyseliny močové v séru pod 6,0 mg/dl (357 mikromol/l) byly zaznamenány při návštěvě ve 2. týdnu a udržely se během léčby. Průměrné hladiny kyseliny močové v séru v průběhu času pro každou léčebnou skupinu ze dvou pivotních studií fáze 3 jsou uvedeny na obrázku 1.

Obrázek 1 Průměrné hladiny kyseliny močové v séru v kombinovaných pivotních studiích fáze 3



Pozn.: 509 pacientů užívalo alopurinol v dávce 300 mg jednou denně; 10 pacientů s hladinou kreatininu v séru >1,5 a <2,0 mg/dl dostávalo dávku 100 mg jednou denně (10 pacientů z 268 ve studii APEX). 240 mg febuxostatu bylo použito pro hodnocení bezpečnosti febuxostatu ve dvojnásobné dávce než je doporučená nejvyšší dávka.

Studie CONFIRMS byla randomizovaná kontrolovaná 26týdenní studie fáze 3, která byla provedena za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti 40 mg a 80 mg febuxostatu v porovnání s 300 mg nebo 200 mg alopurinolem u pacientů s dnou a hyperurikémií. Dva tisíce dvě stě šedesát devět (2 269) pacientů bylo randomizováno mezi léčivý přípravek obsahující febuxostat 40 mg podávaný jednou denně (n = 757), přípravkem obsahující febuxostat 80 mg podávaný jednou denně (n = 756) nebo alopurinol 300/200 mg podávaný jednou denně (n = 756). Nejméně 65 % pacientů mělo mírné až středně těžké poškození ledvin (s clearance kreatininu 30–89 ml/min. Po dobu 26 týdnů byla povinná profylaxe proti dnovým záchvatům. Podíl pacientů, kteří při závěrečné návštěvě měli sérové hladiny urátů <6,0 mg/dl (357 μmol/l), činil 45 % u 40 mg febuxostatu, 67 % u 80 mg febuxostatu a 42 % u 300/200 mg alopurinolu.

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s poruchou funkce ledvin

Studie APEX hodnotila účinnost u 40 pacientů s poruchou funkce ledvin (tj. výchozí hladina kreatininu v séru vyšší než 1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). U subjektů s poruchou funkce ledvin, které byly randomizovány do alopurinolu, byla dávka ukončena na 100 mg jednou denně. Febuxostat dosáhl primárního cílového parametru účinnosti u 44 % (80 mg jednou denně), 45 % (120 mg jednou denně) a 60 % (240 mg jednou denně) pacientů ve srovnání s 0 % ve skupině alopurinolu v dávce 100 mg jednou denně a ve skupině placebo.

Nevyskytly se žádné klinicky významné rozdíly v procentu snížení koncentrace kyseliny močové v séru u zdravých subjektů bez ohledu na jejich renální funkci (58 % ve skupině s normální renální funkcí a 55 % ve skupině se závažnou renální dysfunkcí).

Ve studii CONFIRMS byla prospektivně definována analýza pacientů se dnou a poruchou funkce ledvin, která ukázala, že u pacientů se dnou a mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (65 % studovaných pacientů) byl pro snížení sérových hladin urátů pod 6 mg/dl významně účinnější febuxostat než alopurinol 300/200 mg.

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s hladinou kyseliny močové v séru ≥ 10 mg/dl

Asi 40 % pacientů (kombinace studie APEX a FACT) mělo výchozí hladinu kyseliny močové v séru ≥ 10 mg/dl. V této podskupině dosáhl febuxostat primárního cílového parametru účinnosti (hladina kyseliny močové v séru $< 6,0$ mg/dl po poslední 3. návštěvě) u 41 % (80 mg jednou denně), 48 % (120 mg jednou denně) a 66 % (240 mg jednou denně) pacientů ve srovnání s 9 % ve skupině alopurinolu v dávce 300 mg/100 mg jednou denně a 0 % ve skupině placebo.

Ve studii CONFIRMS byl podíl pacientů s výchozí sérovou hladinou urátů ≥ 10 mg/dl, kteří dosáhli primárního cílového parametru z hlediska účinnosti (sérové hladiny urátů $< 6,0$ mg/dl při závěrečné návštěvě), 27 % (66/249) u pacientů léčených febuxostatem 40 mg podávaným jednou denně, 49 % (125/254) v případě febuxostatu 80 mg podávaného jednou denně a 31 % (72/230) u alopurinolu 300/200 mg podávaného jednou denně.

Klinické výsledky: podíl pacientů vyžadujících léčbu dnavého záchvatu

Studie APEX: Během 8týdenního období profylaxe vyžadoval léčbu dnavých záchvatů vyšší podíl subjektů (36 %) ve skupině léčené febuxostatem 120 mg než ve skupině s febuxostatem 80 mg (28 %), alopurinolem 300 mg (23 %) nebo placebem (20 %). Výskyt záchvatů se po období profylaxe zvýšil a postupně s časem klesal. Mezi 8. a 28. týdnem dostávalo léčbu dnavých záchvatů 46 až 55 % subjektů. Během posledních 4 týdnů studie (ve 24.–28. týdnu) byly dnavé záchvaty pozorovány u 15 % (febuxostat 80 mg, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) a 20 % (placebo) subjektů.

Studie FACT: Během 8týdenního období profylaxe vyžadoval léčbu dnavých záchvatů vyšší podíl subjektů (36 %) ve skupině léčené febuxostatem 120 mg než ve skupině léčené febuxostatem 80 mg (22 %) nebo ve skupině léčené alopurinolem 300 mg (21 %). Po 8týdenním období profylaxe se výskyt záchvatů zvýšil a poté postupně s časem klesal (v 8. až 52. týdnu dostávalo léčbu dnavých záchvatů 64 % a 70 % subjektů). Během posledních 4 týdnů studie (ve 49.–52. týdnu) byly dnavé záchvaty pozorovány u 6–8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) a u 11 % (alopurinol 300 mg) subjektů.

Podíl subjektů vyžadujících léčbu dnavého záchvatu (studie APEX a FACT) byl početně nižší ve skupinách, které dosáhly průměrné hladiny kyseliny močové v séru po výchozím stavu nižší než 6,0 mg/dl, 5,0 mg/dl nebo 4,0 mg/dl ve srovnání se skupinou, která dosáhla průměrné hladiny kyseliny močové v séru po výchozím stavu $\geq 6,0$ mg/dl během posledních 32 týdnů léčebné fáze (intervaly 20. týden – 24. týden až 49. týden – 52. týden).

V průběhu studie CONFIRMS činil procentuální podíl pacientů vyžadujících léčbu dnavých záchvatů (1. den až 6. měsíc) 31 % ve skupině febuxostatu 80 mg a 25 % ve skupině alopurinolu. Mezi skupinami léčenými febuxostatem 80 mg a 40 mg nebyl v podílu pacientů, kteří vyžadovali léčbu dnavých záchvatů, pozorován žádný rozdíl.

Dlouhodobé otevřené rozšířené studie

Studie EXCEL (C02-021): Studie Excel byla tříletá otevřená multicentrická randomizovaná rozšířená bezpečnostní studie fáze 3, kontrolovaná alopurinolem u pacientů, kteří dokončili pivotní studie fáze 3 (APEX nebo FACT). Do studie bylo zařazeno celkem 1 086 pacientů: febuxostat 80 mg podávaný jednou denně (n = 649), febuxostat 120 mg podávaný jednou denně (n = 292) a alopurinol 300/100 mg podávaný jednou denně (n = 145). Přibližně 69 % pacientů nevyžadovalo pro dosažení konečné stabilní léčby žádnou změnu v léčbě. Pacienti, kteří měli 3krát po sobě sérovou hladinu kyseliny močové $> 6,0$ mg/dl, byli vyřazeni.

Sérové hladiny urátů byly v čase zachovány (tj. 91 % pacientů původně léčených febuxostatem 80 mg a 93 % pacientů původně léčených febuxostatem 120 mg mělo v 36. měsíci sérové hladiny kyseliny močové <6 mg/dl).

Tříleté údaje ukázaly snížení výskytu dnavých záchvatů s méně než 4 % subjektů, kteří vyžadovali léčbu záchvatu (tj. více než 96 % pacientů nevyžadovalo léčbu záchvatu) od 16. do 24. měsíce a od 30. do 36. měsíce.

U 46 % pacientů na konečné stabilní léčbě 80 mg febuxostatu podávaného jednou denně a u 38 % pacientů léčených 120 mg febuxostatu podávaného jednou denně se od základní hladiny do závěrečné návštěvy zcela vyřešil primární hmatný tofus.

Studie FOCUS (TMX-01-005) byla 5letá otevřená multicentrická prodloužená studie bezpečnosti fáze 2 u pacientů, kteří dokončili 4 týdny s dvojitě zaslepeným dávkováním febuxostatu ve studii TMX-00-004. Do studie bylo zahrnuto 116 pacientů, kteří zpočátku dostávali febuxostat v dávce 80 mg jednou denně. 62 % pacientů nevyžadovalo pro udržení sérové hladiny kyseliny močové <6 mg/dl žádnou úpravu dávky a 38 % pacientů vyžadovalo úpravu až do dosažení konečné stabilní dávky.

Podíl pacientů se sérovými hladinami urátů <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) při závěrečné návštěvě činil u všech dávek febuxostatu více než 80 % (81–100 %).

Během klinických studií fáze 3 byly pozorovány mírné abnormality jaterních testů u pacientů léčených febuxostatem (5,0 %). Tento výskyt byl podobný jako u alopurinolu (4,2 %) (viz bod 4.4). Zvýšené hodnoty TSH (>5,5 μ IU/ml) byly pozorovány u pacientů užívajících febuxostat dlouhodobě (5,5 %) a u pacientů užívajících alopurinol (5,8 %) v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích (viz bod 4.4).

Syndrom nádorového rozpadu

Účinnost a bezpečnost přípravku obsahujícího febuxostat v prevenci a léčbě syndromu nádorového rozpadu byla hodnocena ve studii FLORENCE (FLO-01). Ve srovnání s alopurinolem byl u přípravku obsahujícího febuxostat prokázán vyšší a rychlejší účinek na snižování hladiny urátů.

FLORENCE byla randomizovaná (1:1), dvojitě zaslepená pivotní studie fáze 3 srovnávající febuxostat 120 mg podávaný jednou denně s alopurinolem v dávce 200 až 600 mg denně (průměrná denní dávka alopurinolu [\pm standardní odchylka]: 349,7 \pm 112,90 mg) z hlediska kontroly hladiny kyseliny močové v séru. Vybraní pacienti museli být kandidáty pro léčbu alopurinolem, nebo neměli přístup k rasburikase. Primárními cílovými parametry byly plocha pod křivkou pro kyselinu močovou v séru (AUC sUA₁₋₈) a změna hladiny kreatininu v séru (sC), v obou případech z výchozí hodnoty do osmého dne.

Zahrnuto bylo celkem 346 pacientů s hematologickými malignitami podstupujících chemoterapii, kteří byli středně/vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu. Průměrná AUC sUA₁₋₈ (mg.h/dl) byla výrazně nižší s přípravkem obsahujícím febuxostat (514,0 \pm 225,71 vs 708,0 \pm 234,42; rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců: -196,794 [95% interval spolehlivosti: -238,600 ; -154,988]; p < 0,0001). Navíc průměrná hladina kyseliny močové v séru byla významně nižší s přípravkem obsahujícím febuxostat od prvních 24 hodin léčby a kdykoli v následných časových bodech. Mezi přípravkem obsahujícím febuxostat a alopurinolem se neobjevil žádný významný rozdíl ve změně střední hodnoty kreatininu v séru (%) (-0,83 \pm 26,98 vs -4,92 \pm 16,70 ; rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců: 4,0970 [95% interval spolehlivosti: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Co se týče sekundárních cílových parametrů, nebyla zaznamenána žádná významná odchylka, pokud jde o incidenci laboratorního TLS (8,1 % a 9,2 % u přípravku obsahujícího febuxostat, resp. alopurinolu; relativní riziko: 0,875 [95% interval spolehlivosti: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) i klinického TLS (1,7 % a 1,2 % u febuxostatu, resp. alopurinolu; relativní riziko: 0,994 [95% interval spolehlivosti: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000). Incidence celkových léčbu vyžadujících známek a příznaků a nežádoucích reakcí byla 67,6 % vs 64,7 % a 6,4 % vs 6,4 % u přípravku obsahujícího febuxostat, resp. alopurinolu. Ve studii FLORENCE byla u přípravku obsahujícího febuxostat prokázána vyšší kontrola hladiny kyseliny močové v séru ve srovnání s alopurinolem u pacientů indikovaných k léčbě alopurinolem. V současné době nejsou k dispozici údaje srovnávající přípravek obsahující febuxostat s rasburikasou. Účinnost a bezpečnost febuxostatu u pacientů s akutním závažným TLS, např. u pacientů, u kterých selhala jiná léčba snižující hladinu urátů, nebyla zjišťována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých subjektů se maximální plasmatické koncentrace (C_{\max}) a křivka plochy pod křivkou koncentrace a času (AUC) febuxostatu zvýšily úměrně s dávkou po jednorázových a opakovaných dávkách 10 mg až 120 mg. U dávek mezi 120 mg a 300 mg bylo pozorováno vyšší než dávce úměrné zvýšení AUC u febuxostatu. Nedochozí k žádné výrazné akumulaci, pokud jsou dávky 10 mg až 240 mg podávány každých 24 hodin. Febuxostat má zdánlivý terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) přibližně 5 až 8 hodin.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické analýzy byly provedeny u 211 pacientů s hyperurikémií a dnou léčených přípravkem obsahujícím febuxostat v dávce 40 mg až 240 mg jednou denně. Farmakokinetické parametry febuxostatu jsou podle odhadů z těchto analýz obecně shodné s parametry získanými u zdravých subjektů, což ukazuje na to, že zdravé subjekty jsou reprezentativní pro farmakokinetické/farmakodynamické hodnocení u populace pacientů s dnou.

Absorpce

Febuxostat se rychle (t_{\max} 1,0 až 1,5 h) a dobře vstřebává (minimálně 84 %). Po jednorázové nebo opakované perorální dávce 80 a 120 mg jednou denně je C_{\max} asi 2,8 až 3,2 mikrogramů/ml nebo 5,0 až 5,3 mikrogramů/ml. Absolutní biologická dostupnost tablet febuxostatu nebyla hodnocena.

Po opakovaných perorálních dávkách 80 mg jednou denně nebo jednorázové dávce 120 mg s jídlem s vysokým obsahem tuků došlo ke 49% a 38% snížení C_{\max} a 18% a 16% snížení AUC. U testovaných případů však nebyla pozorována žádná klinicky významná změna v procentu snížení koncentrace kyseliny močové v séru (80 mg opakovaná dávka). Febuxostat může být tudíž užíván nezávisle na jídle.

Distribuce v organismu

Zdánlivý ustálený distribuční objem (V_{ss}/F) febuxostatu se pohybuje od 29 do 75 l po perorálních dávkách 10 až 300 mg. Vazba na plasmatické proteiny u febuxostatu je asi 99,2 % (primárně na albumin) a je konstantní v koncentračním rozmezí dosaženém u dávek 80 a 120 mg. Vazba na plasmatické proteiny u účinných metabolitů se pohybuje od 82 % do 91 %.

Biotransformace

Febuxostat se rozsáhle metabolizuje konjugací v enzymatickém systému uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UDPGT) a oxidací v systému cytochromu P450 (CYP). Byly identifikovány čtyři farmakologicky aktivní hydroxylové metabolity, z nichž tři se vyskytují v plasmě u člověka. *In vitro* studie s humánními jaterními mikrosomy ukázaly, že tyto oxidativní metabolity se tvořily primárně v CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 nebo CYP2C9 systémech a febuxostat glukuronid se tvořil primárně v systémech UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminace z organismu

Febuxostat se vylučuje jak játry, tak ledvinami. Po perorálním podání ^{14}C -značeného febuxostatu v dávce 80 mg se asi 49 % dávky objevilo v moči jako nezměněný febuxostat (3 %), acylglukuronid účinné látky (30 %), jeho známé oxidativní metabolity a jejich konjugáty (13 %) a další neznámé metabolity (3 %). Kromě vylučování do moči se asi 45 % dávky objevilo ve stolici jako nezměněný febuxostat (12 %), acylglukuronid účinné látky (1 %), jeho známé oxidativní metabolity a jejich konjugáty (25 %) a další neznámé metabolity (7 %).

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných dávkách 80 mg febuxostatu u pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se C_{\max} febuxostatu nezměnila v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Průměrná celková AUC febuxostatu se zvýšila asi 1,8krát ze 7,5 mikrogramů/h/ml ve skupině s normální funkcí ledvin

na 13,2 mikrogramů/h/ml ve skupině se závažnou renální dysfunkcí. C_{max} a AUC účinných metabolitů se zvýšily až dvoj- a čtyřnásobně. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin však není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Po opakovaných dávkách 80 mg febuxostatu u pacientů s mírnou (Child-Pugh skóre A) nebo středně těžkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkce jater se C_{max} a AUC febuxostatu a jeho metabolitů významně nezměnily ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C).

Věk

Nevyskytly se žádné významné změny u AUC febuxostatu nebo jeho metabolitů po opakovaných perorálních dávkách febuxostatu u starších pacientů ve srovnání s mladšími zdravými subjekty.

Pohlaví

Po opakovaných perorálních dávkách febuxostatu byly C_{max} a AUC o 24 % a 12 % vyšší u žen než u mužů. Váhově upravené C_{max} a AUC však byly podobné mezi oběma pohlavími. Není nutná žádná úprava dávkování podle pohlaví.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly obecně pozorovány po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka.

Kancerogenní, mutagenní a reprodukční potenciál

U dospělých potkanů bylo zjištěno statisticky významné zvýšení výskytu nádorů močového měchýře (papilom z přechodných buněk a karcinom) pouze v souvislosti s xanthinovými konkrementy ve skupině s vysokým dávkováním při asi 11násobné expozici u člověka. Nedošlo k žádnému významnému zvýšení u žádného dalšího typu nádoru u samců nebo samic myši nebo potkanů. Tyto nálezy jsou považovány za důsledek druhově specifického metabolismu purinů a složení moči a nemá význam s ohledem na klinické použití.

Standardní série testů genotoxicity neodhalila žádné biologicky významné genotoxické účinky febuxostatu.

Bylo zjištěno, že perorální dávky febuxostatu až 48 mg/kg/den nemají žádný účinek na fertilitu a reprodukční schopnosti samců a samic potkanů.

Neobjevily se žádné důkazy o poruše fertility, teratogenních účincích nebo nežádoucích účincích na plod v důsledku užívání febuxostatu. Při vysokých dávkách se objevila maternální toxicita související se snížením indexu odstavení a snížením vývoje potomstva u potkanů asi při 4,3násobné expozici u člověka. Studie teratogenicity provedené u březích potkanů asi při 4,3násobné a u březích králíků asi při 13násobné expozici u člověka neodhalily žádné teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa
Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát
Hypromelosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Mastek

Obal tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Ethylcelulosa
Žlutý oxid železitý (E172)
Triacetin
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Lahvičky: Po prvním otevření použijte do 180 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (PVC/oPA/Alu)/Alu (zabudovaný vysoušeč) s 14, 28, a 84 tabletami, kalendářní blistry s 28 a 84 tabletami a perforované jednodávkové blistry s 28 × 1 tabletami.

Lahvička z polyetylenů o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým (PP) šroubovacím uzávěrem s desikantem obsahující 28 nebo 84 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1194/009

EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Maďarsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADANKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a všemi jeho následujícími doplněními, zveřejněnými na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 80 mg potahované tablety
febuxostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje febuxostatium 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.
Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

[Blistry]

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

28 x 1 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet (kalendářní balení)

84 potahovaných tablet (kalendářní balení)

[Lahvičky]

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Lahvičky: Po prvním otevření použijte do 180 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

febuxostat mylan 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 80 mg potahované tablety
febuxostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje febuxostatium 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.
Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření použijte do 180 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 80 mg potahované tablety
febuxostatium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 120 mg potahované tablety
febuxostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje febuxostatium 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.
Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

[Blistry]

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet (kalendářní balení)
84 potahovaných tablet (kalendářní balení)

[Lahvičky]

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření použijte do 180 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

febuxostat mylan 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 120 mg potahované tablety
febuxostatum

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Jedna tableta obsahuje febuxostatum 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.
Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření použijte do 180 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Mylan 120 mg potahované tablety
febuxostatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Febuxostat Mylan 80 mg potahované tablety Febuxostat Mylan 120 mg potahované tablety febuxostatium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Febuxostat Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Febuxostat Mylan užívat
3. Jak se přípravek Febuxostat Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Febuxostat Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Febuxostat Mylan a k čemu se používá

Febuxostat Mylan tablety obsahují léčivou látku febuxostat a používají se k léčbě dny, která souvisí s nadbytkem chemické látky nazývané kyselina močová (urát) v těle. U některých lidí se kyselina močová hromadí v krvi a její obsah se může zvýšit tak, že se stane nerozpustnou. Pokud k tomu dojde, mohou se vytvářet krystaly kyseliny močové v kloubech a kolem kloubů a v ledvinách. Tyto krystaly mohou způsobit náhlou, silnou bolest, zčervenání, zteplání a otok kloubu (známé jako dnový záchvat). Pokud nejsou léčena, mohou se v kloubech a kolem kloubů tvořit velká depozita označená jako tofy. Tyto tofy mohou způsobit poškození kloubů a kostí.

Febuxostat Mylan snižuje hladinu kyseliny močové. Udržování nízkých hladin při užívání přípravku Febuxostat Mylan jednou denně zastavuje hromadění krystalů a v průběhu času dochází ke zmírnění příznaků. Dlouhodobé udržování dostatečně nízkých hladin kyseliny močové může také zmenšit velikost tofů.

Febuxostat Mylan 120 mg tablety se užívají také k léčbě a předcházení vysoké hladině kyseliny močové v krvi, která se může objevit, pokud začnete užívat chemoterapii při nádorových onemocněních krve. Při chemoterapii se ničí nádorové buňky a proto se zvyšuje hladina kyseliny močové v krvi, pokud se tvorba kyseliny močové nepředchází.

Febuxostat Mylan je pro dospělé pacienty.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Febuxostat Mylan užívat

Neužívejte přípravek Febuxostat Mylan

- jestliže jste alergický(á) na febuxostat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Febuxostat Mylan se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste prodělal(a) srdeční selhání nebo onemocnění srdce,
- jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění ledvin a/nebo závažné alergické reakce na alopurinol (lék používaný k léčbě dny),
- jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění jater nebo abnormality v testech jaterních funkcí,
- jestliže jste léčen(a) pro vysoké hladiny kyseliny močové v důsledku Lesch-Nyhanova syndromu (vzácné dědičné onemocnění, při kterém je v krvi příliš vysoká hladina kyseliny močové),
- jestliže máte onemocnění štítné žlázy,

Pokud zjistíte, že máte alergickou reakci na Febuxostat Mylan, přestaňte užívat tento lék (viz také bod 4).

Možnými příznaky alergických reakcí mohou být:

- vyrážka včetně závažných forem (např. puchýře, bulky, svědivá vyrážka, vyrážka vyznačující se výrazným olupováním), svědění
- otok končetin nebo obličeje
- obtížné dýchání
- horečka a zvětšené lymfatické uzliny
- ale také závažné život ohrožující alergické stavy se srdeční a oběhovou zástavou.

Váš lékař se může rozhodnout, že na trvalo ukončí léčbu přípravkem Febuxostat Mylan.

V souvislosti s užíváním přípravku obsahujícího febuxostat byly vzácně hlášeny potenciálně život ohrožující kožní vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom), objevující se zpočátku na trupu v podobě teček s červeným středem nebo kruhových skvrn často uvnitř s puchýřem. Příznaky mohou zahrnovat také vředy v ústech, krku, nose, na genitáliích a zánět spojivek (červené a oteklé oči). Vyrážka se může vyvíjet rozšířením puchýřků nebo olupováním kůže.

Pokud se u Vás po užití febuxostatu vyvine Stevens-Johnsonův syndrom, nesmíte již nikdy Febuxostat Mylan užívat. Pokud se u Vás objeví vyrážka nebo tyto kožní příznaky, okamžitě se poraďte s lékařem, jemuž řekněte, že užíváte tento léčivý přípravek.

Pokud se u Vás objeví dnavý záchvat (náhlý nástup silné bolesti, citlivosti, zarudnutí, lokální zvýšení teploty a otok kloubu), počkejte před prvním zahájením léčby přípravkem Febuxostat Mylan, až dnavý záchvat odezní.

U některých lidí mohou dnavé záchvaty vzplanout při zahájení užívání určitých léků pro léčbu zvýšených hladin kyseliny močové. Záchvaty dny se nevyskytnou u každého, ale mohou se u Vás objevit i při užívání přípravku Febuxostat Mylan a zvláště během prvních týdnů nebo měsíců léčby. Je důležité, abyste užíval(a) Febuxostat Mylan, i když máte záchvat dny, protože Febuxostat Mylan stále působí snižování hladiny kyseliny močové. V průběhu času se dnavé záchvaty vyskytují méně často a jsou méně bolestivé, pokud užíváte přípravek Febuxostat Mylan každý den.

Váš lékař bude často předepisovat jiné léky, bude-li to nutné, pro zabránění nebo léčbu příznaků záchvatu dny (jako je bolest a otok kloubů).

U pacientů s velmi vysokými hladinami kyseliny močové (např. těch, kteří podstupují chemoterapii nádoru) by léčba léky snižujícími kyselinu močovou mohla vést k tvorbě xantinu v močových cestách a následně možným kamenům, i když toto nebylo u pacientů léčených přípravkem obsahujícím febuxostat pro syndrom nádorového rozpadu pozorováno.

Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil(a) vyšetření krve pro kontrolu, zda máte normální funkci jater.

Děti a dospívající

Nedávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Febuxostat Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Je zvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte léky obsahující některé z následujících látek, protože mohou vzájemně reagovat s přípravkem Febuxostat Mylan a Váš lékař může zvážit nutná opatření:

- merkaptopurin (používaný k léčbě nádorů)
- azathioprin (používaný ke snížení imunitní odpovědi)
- teofylin (používaný k léčbě astmatu)

Těhotenství a kojení

Není známo, zda může přípravek obsahující febuxostat poškodit nenarozené dítě. Febuxostat Mylan by neměl být užíván během těhotenství. Není známo, zda febuxostat může přecházet do mateřského mléka. Neměla byste užívat Febuxostat Mylan, pokud kojíte nebo pokud budete kojit.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Uvědomte si, že se u Vás mohou během léčby objevit závratě, ospalost, rozmazané vidění a necitlivost nebo brnění a v takovém případě byste neměl(a) řídit nebo obsluhovat stroje.

Febuxostat Mylan obsahuje laktózu

Febuxostat Mylan tablety obsahují laktózu (typ cukru). Pokud Vám bylo sděleno, že máte nesnášenlivost některých cukrů, kontaktujte svého lékaře před užíváním tohoto léku.

3. Jak se přípravek Febuxostat Mylan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Na zadní straně blistru jsou uvedeny dny v týdnu pro usnadnění kontroly užívání přípravku každý den.
- Tablety se užívají ústy a mohou být užívány nezávisle na jídle.

Dna

Febuxostat Mylan je k dispozici buď jako 80mg nebo 120mg tablety. Váš lékař Vám předepíše takovou sílu, která bude pro Vás vhodná.

Užívejte přípravek Febuxostat Mylan každý den, i když se u Vás nevyskytne dnavý záchvat.

Prevence a léčba vysokých hladin kyseliny močové u pacientů podstupujících chemoterapii nádoru
Febuxostat Mylan je k dispozici ve formě tablet obsahujících 120 mg.

Užívání přípravku Febuxostat Mylan zahajte 2 dny před chemoterapií a v užívání pokračujte podle doporučení lékaře. Léčba je obvykle krátkodobá.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Febuxostat Mylan, než jste měl(a)

V případě náhodného předávkování požádejte svého lékaře o radu nebo kontaktujte nejbližší zdravotnické zařízení poskytující neodkladnou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Febuxostat Mylan

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Febuxostat Mylan, užijte ji, jakmile si vzpomenete, pokud se neblíží čas pro užití další dávky. V takovém případě vynechte zmeškanou dávku a užijte svou další dávku v normální dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Febuxostat Mylan

Neukončujte užívání přípravku Febuxostat Mylan bez porady s lékařem, i když se cítíte lépe. Pokud ukončíte užívání přípravku Febuxostat Mylan, může dojít ke zvýšení hladiny kyseliny močové a Vaše příznaky se mohou zhoršit v důsledku vytváření nových krystalů urátu v kloubech a jejich okolí a v ledvinách.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví následující vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí), přestaňte užívat tento přípravek a ihned kontaktujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší nemocnici, protože by mohly následovat závažné alergické reakce:

- anafylaktické reakce, léková hypersenzitivita (viz také bod 2 „Upozornění a opatření“)
- potenciálně život ohrožující kožní vyrážky charakterizované vznikem puchýřů a odlupováním kůže a vnitřních povrchů tělních dutin, např. úst a genitálií, bolestivými vředy v ústech a/nebo v oblasti genitálií, spojené s horečkou, bolestí v krku a únavou (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza), nebo zvětšením lymfatických uzlin, zvětšením jater, zánětem jater (až selháním jater), zvýšením počtu bílých krvinek v krevním obraze (polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky – Dress) (viz bod 2)
- generalizované kožní vyrážky

Další nežádoucí účinky, které nejsou zmíněny výše, jsou uvedeny níže.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí) jsou:

- abnormální výsledky jaterních testů
- průjem
- bolest hlavy
- vyrážka (včetně různých typů vyrážek, viz níže v bodech „méně časté“ a „vzácné“)
- pocit na zvracení
- zhoršení příznaků dny
- lokalizovaný otok v důsledku hromadění tekutin v tkáních (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) jsou:

- snížení chuti k jídlu, změna hladiny cukru v krvi (cukrovka) s příznaky, jako je nadměrná žízeň, zvýšení hladiny tuků v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti
- ztráta sexuální touhy
- poruchy spánku, ospalost
- závratě, necitlivost, brnění, snížená nebo změněná citlivost kůže (hypestézie, hemiparéza nebo parestézie), změněná nebo snížená chuť k jídlu (hyposmie)
- abnormální EKG, nepravidelný nebo rychlý srdeční tep, vnímání vlastního srdečního tepu (palpitace)

- návaly horka nebo zčervenání (např. zarudnutí obličeje nebo krku), zvýšení krevního tlaku, krvácení (pozorované jen u pacientů užívajících chemoterapii při krevních onemocněních)
- kašel, dechová nedostatečnost, nepříjemný pocit nebo bolest na prsou, zánět nosní sliznice a/nebo hrdla (infekce horních cest dýchacích), bronchitida
- sucho v ústech, bolest břicha nebo plynatost, pálení žáhy/poruchy trávení, zácpa, častější stolice, zvracení, žaludeční potíže
- svědění, kopřivka, zánět kůže, změna zbarvení kůže, malá červená nebo fialová tečka na kůži, malé ploché červené nebo fialové tečky na kůži, plochá červená oblast na kůži, která je pokryta malými spojitými hrbolky, vyrážka, červené oblasti a skvrny na kůži, jiné poruchy kůže
- svalové křeče, svalová slabost, bolest svalů/klobů, bursitida nebo artritida (zánět kloubů obvykle doprovázený bolestí, otokem a/nebo ztuhlostí), bolest končetin, bolest zad, svalový spasmus (křeče svalů)
- krev v moči, abnormálně časté močení, abnormální výsledky vyšetření moči (zvýšená hladina bílkoviny v moči), snížení normální funkce ledvin
- únava, bolest na prsou, nepříjemný pocit na hrudi
- kameny v žlučníku nebo žlučovodech (cholelitiáza)
- zvýšená hladina thyreostimulačního hormonu (TSH) v krvi
- změny složení krve nebo množství krevních buněk nebo destiček (abnormální výsledky vyšetření krve)
- ledvinové kameny
- potíže s erekcí

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů) jsou:

- poškození svalů, stav, který ve vzácných případech může být závažný. Může dojít ke vzniku svalových obtíží, a pokud se zároveň necítíte dobře nebo máte vysokou teplotu, může se jednat o neobvyklý rozpad svalové tkáně. Jestliže pociťujete bolest svalů, citlivost na dotek a slabost, okamžitě kontaktujte lékaře.
- závažné otoky hlubších vrstev kůže, zejména okolo rtů, očí, otoky genitálií, rukou, chodidel nebo jazyka s možnými náhlými dýchacími obtížemi
- vysoká horečka v kombinaci s vyrážkou podobnou spalničkové vyrážce, zvětšení lymfatických uzlin, zvětšení jater, zánět jater (až selhání jater), zvýšení počtu bílých krvinek v krevním obraze (leukocytóza, s eozinofilií nebo bez eozinofilie)
- zčervenání kůže (erytém), vyrážka různých typů (např. svědivá, s bílými tečkami, s puchýřky, s puchýři obsahujícími hnis, s odlupováním kůže, vyrážka podobná spalničkám), rozsáhlý erytém (červené zbarvení kůže), odumírání a puchýřovité odlučování pokožky a sliznic, které má za následek jejich odlupování a možnou sepsi (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- nervozita
- pocit žízně
- zvonění v uších
- rozmazané vidění, změny zraku
- ztráta vlasů
- tvorba vředů v ústech
- zánět slinivky břišní: běžnými příznaky jsou bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- zvýšené pocení
- snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, nekontrolovatelná ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- ztuhlost svalů a/nebo kloubů
- abnormálně nízký počet krevních buněk (bílých nebo červených krvinek nebo krevních destiček)
- naléhavá potřeba močení
- změny nebo snížení množství moči z důvodu zánětu ledvin (tubulointersticiální nefritida)
- zánět jater (hepatitida)
- zežloutnutí kůže (žloutenka)
- poškození jater
- zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (ukazatel poškození svalu)

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Febuxostat Mylan uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
V případě lahvíček po prvním otevření použijte do 180 dnů
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Febuxostat Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je febuxostatum
- Jedna tableta obsahuje 80 mg nebo 120 mg febuxostatu

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: laktosa (viz bod 2, „Febuxostat Mylan obsahuje laktózu“), mikrokrystalická celulóza, magnesium-stearát, hyprolosa, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, mastek.

Potah tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), etylcelulóza, žlutý oxid železitý (E172), triacetin a černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Febuxostat Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Febuxostat Mylan jsou žluté bikonvexní tablety a mají tvar tobolky. Tablety 80 mg jsou označeny na jedné straně M a na druhé straně FX3. Tablety 120 mg jsou označeny na jedné straně M a na druhé straně FX4.

Potahované tablety Febuxostat Mylan 80 mg a 120 mg jsou dodávány v blistrech v baleních se 14, 28 a 84 tabletami, kalendářních blistrech v balení s 28 a 84 tabletami a perforovaných jednodávkových blistrech v balení s 28 × 1 tabletami.

Potahované tablety Febuxostat Mylan 80 mg a 120 mg jsou dodávány v plastových lahvíčkách s 28 a 84 tabletami.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hungary

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

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

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.