

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Krka 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 80 mg Febuxostat.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

- Lactose (als Monohydrat): 73 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Tablettenmaße: ca. 16 mm x 8 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Febuxostat Krka wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis).

Febuxostat Krka ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene orale Dosis von Febuxostat beträgt 80 mg 1 x täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Wenn der Serumharnsäurespiegel nach 2-4 Wochen immer noch > 6 mg/dl (357 µmol/l) beträgt, kann eine Dosiserhöhung auf 120 mg Febuxostat 1 x täglich in Betracht gezogen werden.

Febuxostat Krka wirkt ausreichend schnell, so dass bereits nach 2 Wochen der Serumharnsäurespiegel erneut getestet werden kann. Therapeutisches Ziel ist die dauerhafte Senkung des Serumharnsäurespiegels auf unter 6 mg/dl (357 µmol/l).

Gegen Gichtanfälle wird eine Prophylaxe von mindestens 6 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bislang nicht vollständig untersucht (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat nicht untersucht (Child-Pugh-Klassifikation C).

Die empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung beträgt 80 mg. Für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung liegen nur beschränkt Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Febuxostat Krka bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Febuxostat Krka ist zur oralen Gabe vorgesehen und kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Patienten mit bestehenden schweren kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina pectoris) wurde während der Entwicklungsphase des Arzneimittels und in einer Studie nach Erteilung der Zulassung (CARES) eine höhere Anzahl von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol beobachtet.

In einer weiteren Studie nach Erteilung der Zulassung (FAST) war Febuxostat in Bezug auf die Inzidenz tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse Allopurinol jedoch nicht unterlegen.

Die Behandlung dieser Patientengruppe sollte mit Vorsicht erfolgen und diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.

Weitere Einzelheiten zur kardiovaskulären Sicherheit von Febuxostat sind in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 zu finden.

Arzneimittelallergie/Arzneimittelüberempfindlichkeit

Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, darunter das lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und akute anaphylaktische Reaktionen/Schock. In den meisten Fällen traten diese Reaktionen während des ersten Monats der Therapie mit Febuxostat auf. Einige, aber nicht alle dieser Patienten berichteten über Nierenfunktionseinschränkungen und/oder vorangegangene Überempfindlichkeit gegen Allopurinol. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), waren in einigen Fällen mit Fieber, hämatologischer, renaler oder hepatischer Beteiligung verbunden.

Die Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen sollten Patienten mitgeteilt werden, außerdem sollten Patienten auf solche Symptome hin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Febuxostat-Behandlung sollte beim Auftreten von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, sofort abgebrochen werden, da ein frühes Absetzen mit einer besseren Prognose assoziiert wird. Wenn beim

Patienten allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und einer akuten anaphylaktischen Reaktion/Schock, aufgetreten sind, darf die Febuxostat-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Akute Gichtanfälle (Gichtschub)

Mit der Febuxostat-Behandlung sollte erst nach vollständigem Abklingen des akuten Gichtanfalls begonnen werden. Während des Behandlungsbeginns kann es zu einem akuten Gichtanfall kommen, weil durch die Senkung des Serumharnsäurespiegels zunächst Harnsäureablagerungen im Gewebe mobilisiert werden können (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Bei Beginn der Febuxostat-Behandlung wird daher eine Anfallsprophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR) oder mit Colchicin über mindestens 6 Monate empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn es während der Febuxostat-Behandlung zu einem akuten Gichtanfall kommt, darf die Behandlung nicht abgesetzt werden. Der Gichtanfall sollte mit einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Begleittherapie behandelt werden. Die kontinuierliche Weiterbehandlung mit Febuxostat senkt die Häufigkeit und Intensität von Gichtanfällen.

Xanthinablagerung

Bei Patienten mit stark erhöhter Harnsäurebildungsrate (z. B. bei malignen Erkrankungen und deren Behandlung, Lesch-Nyhan-Syndrom) kann die absolute Konzentration von Xanthin im Urin in seltenen Fällen so weit ansteigen, dass es zu einer Ablagerung im Harntrakt kommt. Da zu Febuxostat keine Erfahrungen vorliegen, wird dessen Anwendung in diesen Patientengruppen nicht empfohlen.

Mercaptopurin/Azathioprin

Die Anwendung von Febuxostat wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig mit Mercaptopurin/Azathioprin behandelt werden, da die Hemmung der Xanthinoxidase durch Febuxostat erhöhte Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin/Azathioprin verursachen kann, die zu einer schweren Toxizität führen könnten. Kann die Kombination nicht vermieden werden, wird eine Reduktion der Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin empfohlen, um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.3).

Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden und die Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin sollte anschließend auf Grundlage der Bewertung der therapeutischen Wirkung und des Auftretens eventueller toxischer Wirkungen angepasst werden.

Organtransplantatempfänger

Da es bei Organtransplantatempfängern keine Erfahrungen gibt, wird die Anwendung von Febuxostat in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Theophyllin

Die Verabreichung von 80 mg Febuxostat zusammen mit einer Einzeldosis von 400 mg Theophyllin an gesunde Probanden führte zu keinen pharmakokinetischen Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5). 80 mg Febuxostat können bei Patienten, die gleichzeitig Theophyllin erhalten, ohne das Risiko eines Anstiegs der Theophyllinplasmaspiegel angewendet werden. Für 120 mg Febuxostat liegen keine Daten vor.

Lebererkrankungen

In der kombinierten Auswertung der klinischen Studien der Phase 3 wurden leichte Erhöhungen der Leberfunktionswerte bei mit Febuxostat behandelten Patienten beobachtet (5,0 %). Es wird daher empfohlen, vor Beginn der Febuxostat-Behandlung und im weiteren Verlauf je nach klinischem Befund einen Leberfunktionstest durchzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Schilddrüsenerkrankungen

Erhöhte TSH-Werte ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) wurden bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Febuxostat (5,5 %) in offenen Langzeit-Verlängerungsstudien beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Febuxostat bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion zur Anwendung kommen soll (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Febuxostat Krka enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mercaptopurin/Azathioprin

Angesichts der Wirkungsweise von Febuxostat auf die XO-Hemmung wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Die Hemmung der XO durch Febuxostat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Arzneistoffe und somit zu myelotoxischen Wirkungen führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Febuxostat sollte die Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Die Dosisanpassung, welche auf Basis einer Modellierungs- und Simulationsanalyse von Daten aus einer präklinischen Studie an Ratten vorgeschlagen wurde, ist durch die Ergebnisse einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, die 100 mg Azathioprin allein bzw. eine reduzierte Dosis von Azathioprin (25 mg) in Kombination mit Febuxostat (40 oder 120 mg) erhielten, als geeignet bestätigt worden.

Wechselwirkungsstudien zu Febuxostat und einer anderen zytotoxischen Chemotherapie wurden nicht durchgeführt. Zur Sicherheit von Febuxostat während einer anderen zytotoxischen Therapie liegen keine Daten vor.

Rosiglitazon/CYP2C8-Substrate

Febuxostat zeigte *in vitro* eine schwache Hemmung der CYP2C8. In einer Studie an gesunden Probanden hatte die Gabe von 120 mg Febuxostat 1 x täglich zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 4 mg Rosiglitazon keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon und seinem Metaboliten N-desmethyl-Rosiglitazon, was darauf hindeutet, dass Febuxostat kein Inhibitor des CYP2C8-Enzyms *in vivo* ist. Daher wird nicht damit gerechnet, dass bei der Verabreichung von Febuxostat zusammen mit Rosiglitazon oder anderen CYP2C8-Substraten eine Dosisanpassung für diese Präparate erforderlich wird.

Theophyllin

Eine Wechselwirkungsstudie mit Febuxostat wurde bei gesunden Probanden durchgeführt um beurteilen zu können, ob die XO-Hemmung, wie bei anderen XO-Hemmern berichtet, zu einem Anstieg des zirkulierenden Theophyllinspiegels führen kann. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Gabe von 80 mg Febuxostat 1 x täglich zusammen mit einer Einzeldosis von 400 mg Theophyllin keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit von Theophyllin hatten. Daher ist keine besondere Vorsicht geboten, wenn 80 mg Febuxostat und Theophyllin zusammen angewendet werden. Für 120 mg Febuxostat liegen keine Daten vor.

Naproxen und sonstige Hemmer der Glucuronidierung

Die Metabolisierung von Febuxostat erfolgt Uridinglucuronosyltransferase (UGT)-Enzym-abhängig.

Arzneimittel, die die Glucuronidierung hemmen, wie nichtsteroidale Entzündungshemmer und Probenecid, könnten theoretisch die Elimination von Febuxostat beeinträchtigen. Bei Probanden war die gleichzeitige Gabe von Febuxostat und Naproxen 250 mg 2 x täglich mit einem Anstieg der Febuxostatexposition (C_{\max} 28 %, AUC 41 % und $t_{1/2}$ 26 %) assoziiert. In klinischen Studien stand die Anwendung von Naproxen oder anderen NSAR/COX-2-Hemmern nicht in Zusammenhang mit einer klinisch signifikanten Zunahme von unerwünschten Ereignissen.

Febuxostat kann zusammen mit Naproxen angewendet werden, ohne dass für Febuxostat oder Naproxen Dosisanpassungen vorgenommen werden müssen.

Induktoren der Glucuronidierung

Wirkstarke Induktoren der UGT-Enzyme könnten möglicherweise zu einer verstärkten Metabolisierung und herabgesetzten Wirksamkeit von Febuxostat führen. Daher wird 1-2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit einem wirkstarken Induktor der Glucuronidierung eine Kontrolle der Serumharnsäure empfohlen. Umgekehrt kann die Beendigung einer Induktor-Behandlung zu erhöhten Plasmaspiegeln von Febuxostat führen.

Colchicin/Indometacin/Hydrochlorothiazid/Warfarin

Febuxostat kann zusammen mit Colchicin oder Indometacin angewendet werden, ohne dass eine Dosisanpassung für Febuxostat oder den gleichzeitig angewendeten anderen Wirkstoff erforderlich ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid ist für Febuxostat keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Febuxostat ist für Warfarin keine Dosisanpassung erforderlich. Nach Anwendung von Febuxostat (80 mg oder 120 mg einmal täglich) zusammen mit Warfarin war die Pharmakokinetik von Warfarin bei gesunden Probanden unverändert. INR und Faktor-VII-Aktivität wurden ebenfalls nicht von der gleichzeitigen Gabe von Febuxostat und Warfarin beeinflusst.

Desipramin/CYP2D6-Substrate

Es konnte gezeigt werden, dass Febuxostat *in vitro* ein schwacher CYP2D6-Hemmer ist. In einer Studie mit Probanden bewirkten 120 mg Febuxostat 1 x täglich eine mittlere 22%ige Zunahme der AUC von Desipramin, einem CYP2D6-Substrat, was auf eine mögliche schwache inhibitorische Wirkung von Febuxostat auf das CYP2D6-Enzym *in vivo* hinweist. Demnach wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Febuxostat mit anderen CYP2D6-Substraten eine Dosisanpassung für diese Substanzen erfordert.

Antazida

Es konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Einnahme eines Antazidums, das Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid enthält, die Aufnahme von Febuxostat (um etwa 1 Stunde) verzögert und einen Rückgang der C_{\max} um 32 %, jedoch keine signifikante Veränderung der AUC bewirkt. Daher kann Febuxostat ungeachtet einer möglichen Einnahme von Antazida angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine sehr begrenzte Anzahl von exponierten Schwangerschaften lassen nicht auf Nebenwirkungen von Febuxostat auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung oder Geburt schließen.

(siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Febuxostat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Febuxostat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben einen Übergang dieses Wirkstoffs in die Muttermilch und eine Beeinträchtigung der Entwicklung der gesäugten Jungtiere gezeigt. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann daher nicht ausgeschlossen werden. Febuxostat sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In Reproduktionsstudien mit Tieren mit bis zu 48 mg/kg/Tag zeigten sich keine dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Febuxostat Krka auf die menschliche Fertilität ist unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie und verschwommenes Sehen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Febuxostat berichtet. Patienten sollten beim Steuern eines Fahrzeuges, Bedienen von Maschinen oder bei der Ausübung gefährlicher Tätigkeiten vorsichtig sein, bis sie sich einigermaßen sicher sein können, dass Febuxostat Krka ihre Leistung nicht nachteilig beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (4.072 Patienten, die mit mindestens einer Dosis zwischen 10 mg und 300 mg behandelt wurden), in Sicherheitsstudien nach der Zulassung (FAST-Studie: 3001 Probanden, die mindestens mit einer Dosis zwischen 80 mg und 120 mg behandelt wurden) und durch Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden, sind akute Gichtanfälle, Leberfunktionsstörungen, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Benommenheit, Dyspnoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Ödeme und Abgeschlagenheit. Diese Nebenwirkungen waren vorwiegend leicht oder mittelschwer. Seltene schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat, einige davon im Zusammenhang mit systemischen Symptomen, und seltene Fälle plötzlichen Herztods traten nach Markteinführung auf.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentliche ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und seltene ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Nebenwirkungen, die bei mit Febuxostat behandelten Patienten auftraten, sind nachfolgend aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen (aus kombinierten Studien der Phase 3, Langzeit-Verlängerungsstudien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Erfahrungen nach Markteinführung)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Selten</u> Panzytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose*, Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Selten</u> anaphylaktische Reaktion*, Arzneimittelüberempfindlichkeit*
Endokrine Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Thyreotropin im Blut erhöht, Hypothyreose [#]

Augenerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> verschwommenes Sehen <u>Selten</u> Verschluss einer Netzhautarterie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Häufig***</u> Akute Gichtanfälle <u>Gelegentlich</u> Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, verminderter Appetit, Gewichtszunahme <u>Selten</u> Gewichtsabnahme, gesteigerter Appetit, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Verminderte Libido, Schlaflosigkeit <u>Selten</u> Nervosität, depressive Verstimmung [#] , Schlafstörung [#]
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Häufig</u> Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Benommenheit <u>Gelegentlich</u> Parästhesie, Hemiparese, Somnolenz, Lethargie [#] , Geschmacksveränderung, Hypoästhesie, Hyposmie <u>Selten</u> Ageusie [#] , Brennen [#]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Gelegentlich</u> Tinnitus <u>Selten</u> Schwindel [#]
Herzerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Vorhofflimmern, Palpitationen, EKG anomal, Arrhythmie [#] <u>Selten</u> plötzlicher Herztod*
Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Hypertonie, Flush, Hitzewallungen <u>Selten</u> Kreislaufkollaps [#]
Erkrankungen der Atemwege	<u>Häufig</u> Dyspnoe <u>Gelegentlich</u> Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege [#] , Husten, Rhinorrhö [#] <u>Selten</u> Pneumonie [#]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig</u> Durchfall**, Übelkeit <u>Gelegentlich</u> Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch [#] , aufgetriebener Bauch, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Verstopfung, hohe Stuhlfrequenz, Flatulenz, gastrointestinale Beschwerden, Mundulzerationen, Schwellung der Lippen [#] , Pankreatitis <u>Selten</u> Gastrointestinale Perforation [#] , Stomatitis [#]

Leber- und Gallenerkrankungen	<p><u>Häufig</u> Leberfunktionsstörungen**</p> <p><u>Gelegentlich</u> Cholelithiasis</p> <p><u>Selten</u> Hepatitis, Ikterus*, Leberschädigung*, Cholezystitis[#]</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p><u>Häufig</u> Hautausschlag (darunter verschiedene Arten von Hautausschlag, die mit geringerer Häufigkeit berichtet wurden, siehe unten), Pruritus</p> <p><u>Gelegentlich</u> Dermatitis, Urtikaria, Hautverfärbung, Hautläsion, Petechien, fleckiger Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Hyperhidrose, Alopezie, Ekzem[#], Erythem, nächtliche Schweißausbrüche[#], Psoriasis[#], Ausschlag mit Juckreiz[#]</p> <p><u>Selten</u> Toxische epidermale Nekrolyse*, Stevens-Johnson-Syndrom*, Angioödem*, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen*, generalisierter Hautausschlag (schwerwiegend)*, schuppiger Ausschlag, follikulärer Ausschlag, blasiger Hautausschlag, pustulöser Ausschlag, roter konfluierender Ausschlag, masernförmiger Ausschlag</p>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<p><u>Häufig</u> Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität[#]</p> <p><u>Gelegentlich</u> Arthritis, Schmerzen des Stütz- und Halteapparats, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelspannung, Bursitis, Gelenkschwellung[#], Rückenschmerzen[#], muskuloskelettale Steifigkeit[#], Gelenksteife[#]</p> <p><u>Selten</u> Rhabdomyolyse*, Rotatorensyndrom der Schulter[#], Polymyalgia rheumatica[#]</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p><u>Gelegentlich</u> Nierenversagen, Nephrolithiasis, Hämaturie, Pollakisurie, Proteinurie, Harndrang, Harnwegsinfektion[#]</p> <p><u>Selten</u> tubulo-interstitielle Nephritis*</p>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<p><u>Gelegentlich</u> Erektile Dysfunktion</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p><u>Häufig</u> Ödem, Abgeschlagenheit</p> <p><u>Gelegentlich</u> Brustkorbschmerz, Brustkorbbeschwerden, Schmerzen[#], Unwohlsein[#]</p> <p><u>Selten</u> Durst, Wärmegefühl[#]</p>

Untersuchungen	<p><u>Gelegentlich</u> Erhöhung der Amylase im Blut, Rückgang der Thrombozytenzahl, Rückgang der Leukozytenzahl im Blut, Rückgang der Lymphozytenzahl im Blut, Erhöhung des Kreatins im Blut, Erhöhung des Kreatinins im Blut, Rückgang des Hämoglobins, Erhöhung des Blutharnstoffs, Erhöhung der Triglyzeride im Blut, Erhöhung des Cholesterins im Blut, Abnahme des Hämatokrits, Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Blut, Erhöhung des Kaliums im Blut, INR erhöht[#]</p> <p><u>Selten</u> Erhöhung des Blutzuckers, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, Erniedrigung der Erythrozytenzahl, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*</p>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<p><u>Gelegentlich</u> Kontusion[#]</p>

* Nebenwirkungen, die aus Erfahrungen nach Markteinführung stammen

** Im Zusammenhang mit der Behandlung auftretender nicht-infektiöser Durchfall und erhöhte Leberfunktionswerte in der kombinierten Auswertung der Phase-3-Studien sind häufiger bei Patienten, die gleichzeitig mit Colchicin behandelt werden.

*** Siehe Abschnitt 5.1 bezüglich der Inzidenzen von akuten Gichtanfällen in den individuellen randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien

[#] Nebenwirkungen, die aus Sicherheitsstudien nach der Zulassung stammen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Markteinführung traten selten schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat auf, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und anaphylaktische Reaktionen/Schock. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse sind gekennzeichnet durch fortschreitende Hautausschläge in Verbindung mit Blasen, Schleimhautläsionen und Augenreizung. Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat können mit den folgenden Symptomen einhergehen: Hautreaktionen, die durch eine infiltrierte makulo-papulöse Eruption charakterisiert sind, generalisierte oder exfoliative Ausschläge, sowie Hautläsionen, Gesichtödem, Fieber, hämatologische Anomalien wie Thrombozytopenie und Eosinophilie, und Einzel- oder Multiorganbeteiligung (Leber und Nieren, einschließlich tubulointerstitieller Nephritis) (siehe Abschnitt 4.4).

Akute Gichtanfälle wurden häufig kurz nach Beginn der Therapie und während der ersten Monate beobachtet. Danach nimmt die Häufigkeit von akuten Gichtanfällen mit zunehmender Dauer der Behandlung ab. Eine Prophylaxe für akute Gichtanfälle wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung sollten symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika, ATC-Code: M04AA03.

Wirkmechanismus

Harnsäure ist beim Menschen das Endprodukt des Purinmetabolismus und entsteht im Rahmen der Reaktionskaskade Hypoxanthin → Xanthin → Harnsäure. Beide Schritte in diesem Reaktionsweg werden durch Xanthinoxidase (XO) katalysiert. Febuxostat ist ein 2-Aryl-Thiazol-Derivat, das seine therapeutische Wirkung über eine selektive XO-Hemmung entfaltet und auf diese Weise den Serumharnsäurespiegel senkt. Febuxostat ist ein wirkstarker, nicht Purin-selektiver Inhibitor der XO (NP-SIXO) mit einem K_i -Wert für die *In-vitro*-Hemmung, der unterhalb des nanomolaren Bereichs liegt. Es konnte gezeigt werden, dass Febuxostat sowohl die oxidierten als auch die reduzierten Formen von XO wirkstark hemmt. In therapeutischen Konzentrationen hemmt Febuxostat die anderen am Purin- bzw. Pyrimidinmetabolismus beteiligten Enzyme wie Guanindeaminase, Hypoxanthinguaninphosphoribosyltransferase, Orotatphosphoribosyltransferase, Orotidinmonophosphatdecarboxylase oder Purinnucleosidphosphorylase nicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Febuxostat wurde in drei Pivotalstudien der Phase 3 (den beiden Pivotalstudien APEX- und FACT-Studie und der zusätzlichen CONFIRMS-Studie, wie unten beschrieben), die mit 4.101 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt wurden, gezeigt. In jeder Pivotalstudie der Phase 3 zeigte Febuxostat eine gegenüber Allopurinol überlegene Wirksamkeit bezüglich der dauerhaften Senkung des Serumharnsäurespiegels. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in der APEX- und der FACT-Studie der Anteil der Patienten, bei denen die letzten drei monatlich bestimmten Serumharnsäurespiegel $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) waren. In der zusätzlichen Phase-3-Studie CONFIRMS, von der die Ergebnisse erst nach der erstmaligen Erteilung einer Marktzulassung für Febuxostat verfügbar waren, war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil der Patienten deren Serumharnsäurespiegel $< 6,0$ mg/dl bei der letzten Visite war. In diese Studien wurden keine Patienten aufgenommen, die ein Organtransplantat erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2).

APEX-Studie: Die Allopurinol- und Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsstudie zu Febuxostat (APEX) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 28-wöchige Studie der Phase 3. Eintausendzweiundsiebzig (1.072) Patienten wurden randomisiert: Placebo ($n = 134$), Febuxostat 80 mg 1 x täglich ($n = 267$), Febuxostat 120 mg 1 x täglich ($n = 269$), Febuxostat 240 mg 1 x täglich ($n = 134$) oder Allopurinol 300 mg 1 x täglich ($n = 258$) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn (baseline) von $\leq 1,5$ mg/dl oder 100 mg 1 x täglich ($n = 10$) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn von $> 1,5$ mg/dl und $\leq 2,0$ mg/dl. Zweihundertvierzig (240) mg Febuxostat (2 x die empfohlene Höchstdosis) war die Dosis, die zur Bewertung der Sicherheit verabreicht wurde.

Die APEX-Studie zeigte im Hinblick auf die Senkung der Serumharnsäurespiegel unter 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Febuxostat 80 mg 1 x täglich als auch mit Febuxostat 120 mg 1 x täglich gegenüber der Behandlung mit herkömmlich verwendeten Dosen Allopurinol 300 mg ($n = 258$)/100 mg ($n = 10$).

FACT-Studie: Die Febuxostat/Allopurinol-kontrollierte klinische Studie (FACT) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 52-wöchige Studie der Phase 3. Siebenhundertsechzig (760) Patienten wurden randomisiert: Febuxostat 80 mg 1 x täglich ($n = 256$) oder Febuxostat 120 mg 1 x täglich ($n = 251$) oder Allopurinol 300 mg 1 x täglich ($n = 253$).

Die FACT-Studie zeigte im Hinblick auf die dauerhafte Senkung des Serumharnsäurespiegels unter 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Febuxostat 80 mg 1 x täglich als auch mit Febuxostat 120 mg 1 x täglich gegenüber der Behandlung mit der herkömmlich verwendeten Dosis Allopurinol 300 mg.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes zusammen.

Tabelle 2
Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegel < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
bei den letzten drei monatlichen Arztbesuchen

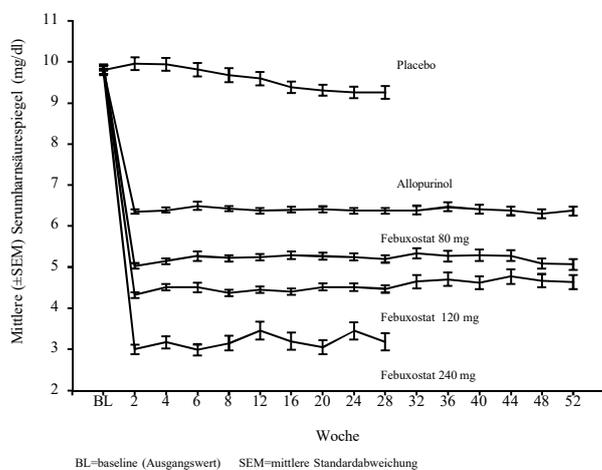
Studie	Febuxostat 80 mg 1 x täglich	Febuxostat 120 mg 1 x täglich	Allopurinol 300 / 100 mg 1 x täglich ¹
APEX (28 Wochen)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 Wochen)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Kombinierte Ergebnisse	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

¹ Ergebnisse von Patienten, die entweder 100 mg 1 x täglich (n = 10: Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 und ≤ 2,0 mg/dl) oder 300 mg 1 x täglich (n = 509) erhielten, wurden für die Analysen zusammengefasst.

* p < 0,001 versus Allopurinol, # p < 0,001 versus 80 mg

Die Fähigkeit von Febuxostat den Serumharnsäurespiegel zu senken, erfolgte unmittelbar und anhaltend. Die Senkung des Serumharnsäurespiegels auf < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) wurde beim Arztbesuch in Woche 2 beobachtet und dauerhaft über die gesamte Behandlung hinweg beibehalten. Abbildung 1 zeigt die mittleren Serumharnsäurespiegel im zeitlichen Verlauf für jede Behandlungsgruppe in den beiden Pivotalstudien der Phase 3.

Abbildung 1: Mittlere Serumharnsäurespiegel in kombinierten Phase-3-Pivotalstudien



Anmerkung: 509 Patienten erhielten Allopurinol 300 mg 1 x täglich; 10 Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 und ≤ 2,0 mg/dl erhielten 100 mg 1 x täglich (10 Patienten von 268 in der APEX-Studie). 240 mg Febuxostat, doppelt so viel wie die empfohlene Höchstdosis, wurden zur Bewertung der Sicherheit von Febuxostat angewendet.

CONFIRMS-Studie: Die CONFIRMS-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, 26-wöchige Phase-3-Studie, mit der die Sicherheit und Wirksamkeit von 40 mg und 80 mg Febuxostat im Vergleich zu 300 mg oder 200 mg Allopurinol bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie bewertet werden sollten.

Zweitausendzweihundertneunundsechzig (2.269) Patienten wurden randomisiert: 40 mg Febuxostat tgl. (n = 757), 80 mg Febuxostat tgl. (n = 756) oder 300/200 mg Allopurinol tgl. (n = 756). Wenigstens 65 % der Patienten hatten eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung (mit einer Kreatininclearance von 30-89 ml/min). Eine Prophylaxe gegen akute Gichtanfälle war während der 26-wöchigen Dauer vorgeschrieben.

Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) bei der letzten Visite betrug 45 % für 40 mg Febuxostat, 67 % für 80 mg Febuxostat beziehungsweise 42 % für 300/200 mg Allopurinol.

Primärer Endpunkt in der Untergruppe von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Die APEX-Studie bewertete die Wirksamkeit bei 40 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (d. h. Serumkreatinin zu Studienbeginn (baseline) > 1,5 mg/dl und ≤ 2,0 mg/dl). Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, die in die Behandlung mit Allopurinol randomisiert worden waren, wurde die Dosis auf 100 mg 1 x täglich beschränkt. Mit Febuxostat wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt bei 44 % (80 mg 1 x täglich), 45 % (120 mg 1 x täglich) und 60 % (240 mg 1 x täglich) der Patienten erreicht. In den Behandlungsgruppen, die Allopurinol 100 mg 1 x täglich und Placebo erhalten hatten, waren dies 0 % der Patienten.

Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des prozentualen Rückgangs der Serumharnsäurekonzentrationen bei Probanden, ungeachtet ihrer Nierenfunktion (58 % in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion und 55 % in der Gruppe mit schweren Nierenfunktionsstörungen).

Eine Analyse der Patienten mit Gicht und Nierenfunktionseinschränkungen wurde in der CONFIRMS-Studie prospektiv festgelegt und zeigte, dass Febuxostat signifikant wirksamer die Serumharnsäurespiegel auf < 6,0 mg/dl senkte als 300 mg/200 mg Allopurinol bei Patienten, die Gicht und leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkungen hatten (65 % der untersuchten Patienten).

Primärer Endpunkt in der Untergruppe von Patienten mit Serumharnsäurekonzentrationen ≥ 10 mg/dl

Etwa 40 % der Patienten (APEX- und FACT-Studie zusammengenommen) hatten zu Studienbeginn (baseline) eine Serumharnsäurekonzentration von ≥ 10 mg/dl. In dieser Untergruppe wurde mit Febuxostat der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Serumharnsäurekonzentrationen < 6,0 mg/dl bei den letzten 3 Visiten) bei 41 % (80 mg 1 x täglich), 48 % (120 mg 1 x täglich) und 66 % (240 mg 1 x täglich) der Patienten erreicht. In der Gruppe, die Allopurinol 300 mg/100 mg 1 x täglich erhielt, waren dies 9 %, in der Placebo-Gruppe 0 %.

In der CONFIRMS-Studie betrug der Anteil der Patienten, die den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichten (Serumharnsäurekonzentrationen < 6,0 mg/dl bei der letzten Visite) bei Patienten, die zu Studienbeginn (baseline) Serumharnsäurekonzentrationen von ≥ 10 mg/dl hatten nach Behandlung mit 40 mg Febuxostat tgl. 27 % (66/249), mit 80 mg Febuxostat tgl. 49 % (125/254), beziehungsweise mit 300/200 mg Allopurinol tgl. 31 % (72/230).

Klinisches Ergebnis: Anteil der Patienten, die eine Behandlung aufgrund eines Gichtanfalls benötigten

APEX-Studie: Während der 8-wöchigen Prophylaxephase benötigte ein größerer Anteil der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 120 mg Febuxostat (36 %) eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls im Vergleich zu 80 mg Febuxostat (28 %), 300 mg Allopurinol (23 %), und Placebo (20 %). Die Gichtschübe nahmen nach der Prophylaxephase zu und dann nach und nach mit der Zeit ab. Zwischen 46 % und 55 % der Patienten erhielten eine Behandlung wegen akuter Gichtanfälle zwischen Woche 8 und Woche 28. Akute Gichtanfälle während der letzten 4 Wochen der Studie (Wochen 24-28) wurden bei 15 % (80, 120 mg Febuxostat), 14 % (300 mg Allopurinol) und 20 % (Placebo) der Patienten beobachtet.

FACT-Studie: Während der 8-wöchigen Prophylaxephase benötigte ein größerer Anteil der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 120 mg Febuxostat (36 %) eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls im Vergleich zu sowohl der Behandlungsgruppe mit 80 mg Febuxostat (28 %) als auch 300 mg Allopurinol (23 %). Nach der 8-wöchigen Prophylaxephase nahmen die Inzidenzen von

Gichtschüben zu und dann nach und nach mit der Zeit ab (64 % und 70 % der Patienten erhielten eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls in den Wochen 8-52). Akute Gichtanfälle während der letzten 4 Wochen der Studie (Wochen 49-52) wurden bei 6-8 % (80 mg, 120 mg Febuxostat) und 11 % (300 mg Allopurinol) der Patienten beobachtet.

Der Anteil der Patienten, die eine Behandlung eines Gichtanfalls (APEX- und FACT-Studie) benötigten, fiel in den Gruppen, die nach Studienbeginn während der letzten 32 Wochen der Behandlungsphase (Woche 20-24 bis Woche 49-52 Intervalle) einen durchschnittlichen Serumharnsäurespiegel von $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl oder $< 4,0$ mg/dl erreichten, zahlenmäßig geringer aus als in der Gruppe, die nach Studienbeginn lediglich einen durchschnittlichen Serumharnsäurespiegel von $\geq 6,0$ mg/dl erreichte.

Während der CONFIRMS-Studie betrug der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Behandlung wegen akuter Gichtanfälle benötigten (Tag 1 bis Monat 6) 31 % und 25 % für die Gruppen mit 80 mg Febuxostat beziehungsweise 300 mg Allopurinol. Es wurde kein Unterschied bezogen auf den Anteil der Patienten beobachtet, die eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls benötigten zwischen den Gruppen mit 80 mg und 40 mg Febuxostat.

Offene Langzeit-Verlängerungsstudien

EXCEL-Studie (C02-021): Die EXCEL-Studie war eine offene, multizentrische, randomisierte, mit Allopurinol kontrollierte, 3-Jahres-Phase-3-Verlängerungs-Sicherheitsstudie für die Patienten, welche die Phase-3-Pivotalstudien (APEX und FACT) abgeschlossen hatten. Eine Gesamtzahl von 1.086 Patienten wurde eingeschlossen: 80 mg Febuxostat tgl. ($n = 649$), 120 mg Febuxostat tgl. ($n = 292$) und 300/100 mg Allopurinol tgl. ($n = 145$). Etwa 69 % der Patienten benötigten keine Veränderung ihrer Behandlung, um ihre endgültige stabile Behandlung zu erreichen. Patienten, die 3 aufeinander folgende Serumharnsäurespiegel $< 6,0$ mg/dl hatten, wurden ausgeschlossen.

Die Serumharnsäurespiegel wurden über die Zeit beibehalten (d. h. 91 % und 93 % der Patienten, die ursprünglich mit 80 mg beziehungsweise 120 mg Febuxostat behandelt worden waren, hatten Serumharnsäurespiegel < 6 mg/dl in Monat 36).

Die in drei Jahren gesammelten Daten zeigten eine Abnahme der Inzidenz von Gichtanfällen, so dass weniger als 4 % der Patienten in den Monaten 16-24 und in den Monaten 30-36 eine Behandlung gegen einen Gichtschub benötigten (d. h. mehr als 96 % der Patienten benötigten keine Behandlung gegen einen Gichtschub).

46 % und 38 % der Patienten unter bis zum Schluss stabiler Behandlung mit 80 beziehungsweise 120 mg Febuxostat tgl. hatten bei ihrer letzten Visite eine komplette Auflösung der primären erastbaren Tophi, die sie zu Studienbeginn (baseline) gehabt hatten.

Die FOCUS-Studie (TMX-01-005) war eine offene, multizentrische, 5-Jahres-Phase-2-Verlängerungs-Sicherheitsstudie für die Patienten, die 4 Wochen der doppelblinden Dosierungsphase der Studie TMX-00-004 mit Febuxostat abgeschlossen hatten.

116 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten initial 80 mg Febuxostat tgl. 62 % der Patienten benötigten keine Dosisanpassung, um stabile Serumharnsäurekonzentrationen < 6 mg/dl beizubehalten, und 38 % der Patienten benötigten eine Dosisanpassung, um ihre endgültige stabile Dosierung zu erreichen.

Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) bei der letzten Visite war größer als 80 % (81-100 %) bei jeder der Febuxostat-Dosierungen.

Während der klinischen Studien der Phase 3 wurden leichte Leberfunktionstestauffälligkeiten bei mit Febuxostat behandelten Patienten (5,0 %) beobachtet. Diese Raten waren ähnlich wie die Raten, die für Allopurinol (4,2 %) berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Erhöhte TSH-Werte ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) wurden bei Patienten beobachtet, die eine langfristige Behandlung mit Febuxostat (5,5 %) erhielten und auch bei Patienten, die Allopurinol (5,8 %) in den offenen Langzeit-Verlängerungsstudien erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeitstudien nach Erteilung der Zulassung

Die CARES-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich kardiovaskulärer Folgen mit Febuxostat versus Allopurinol bei Patienten mit Gicht und einer schweren kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, darunter Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, koronarer oder zerebraler Revaskularisierung, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt wegen transitorisch ischämischer Attacke, peripherer Gefäßerkrankung oder Diabetes mellitus mit Anzeichen einer mikrovaskulären oder makrovaskulären Erkrankung. Um einen sHS-Wert unter 6 mg/dl zu erreichen, wurde die Dosis von Febuxostat von 40 mg bis 80 mg (unabhängig von der Nierenfunktion) titriert und die Dosis von Allopurinol in 100-mg-Schritten von 300 bis 600 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Niereninsuffizienz und von 200 bis 400 mg bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz titriert.

Der primäre Endpunkt bei CARES war der Zeitpunkt des ersten Auftretens von schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), die sich aus nicht-tödlichem Herzinfarkt (MI), nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und instabiler Angina pectoris mit dringender Koronarrevaskularisation zusammensetzen. Es erfolgte eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT) der primären und sekundären Endpunkte, wobei alle Probanden einbezogen wurden, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation erhalten hatten. Insgesamt 56,6 % der Patienten brachen die Prüfbehandlung vorzeitig ab und 45 % der Patienten erschienen während der Studie nicht zu allen Untersuchungen. Insgesamt wurden 6.190 Patienten im Median 32 Monate lang begleitet, die Behandlungsdauer betrug im Median 728 Tage bei Patienten in der Febuxostat-Gruppe (n = 3098) und 719 Tage in der Allopurinol-Gruppe (n = 3092).

Der primäre MACE-Endpunkt trat mit vergleichbarer Häufigkeit in den Febuxostat- und Allopurinol-Behandlungsgruppen auf (10,8 % versus 10,4 % der Patienten; Hazard Ratio [HR] 1,03; zweiseitiges, wiederholtes 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,89 – 1,21).

Bei der Analyse der einzelnen Faktoren von MACE war die Häufigkeit von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen bei Febuxostat höher als bei Allopurinol (4,3 % versus 3,2 % der Patienten; HR 1,34; 95%-KI 1,03 – 1,73). Die Häufigkeiten der anderen MACE-Ereignisse waren in der Febuxostat- und der Allopurinol-Gruppe vergleichbar, d. h. nicht-tödlicher Herzinfarkt (3,6 % versus 3,8 % der Patienten; HR 0,93; 95%-KI 0,72 – 1,21), nicht-tödlicher Schlaganfall (2,3 % versus 2,3 % der Patienten; HR 1,01; 95%-KI 0,73 – 1,41) und dringende Koronarrevaskularisation wegen instabiler Angina pectoris (1,6 % versus 1,8 % der Patienten; HR 0,86; 95%-KI 0,59 – 1,26). Die Gesamtmortalität war bei Febuxostat ebenfalls höher als bei Allopurinol (7,8 % versus 6,4 % der Patienten; HR 1,22; 95%-KI 1,01 – 1,47), was hauptsächlich auf der höheren Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen in dieser Gruppe beruht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeiten von adjudizierten Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz, von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Arrhythmien, die nicht mit einer Ischämie in Verbindung gebracht wurden, von venösen thromboembolischen Ereignissen und Krankenhausaufenthalten aufgrund von transitorischen ischämischen Attacken waren für Febuxostat und Allopurinol vergleichbar.

Die FAST-Studie war eine prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindetem Endpunkt zum Vergleich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils von Febuxostat mit dem von Allopurinol bei Patienten mit chronischer Hyperurikämie (unter Bedingungen, bei denen es bereits zu Uratablagerungen gekommen war) und mit kardiovaskulären Risikofaktoren (d. h. Patienten ab 60 Jahren und mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor). Die teilnahmeberechtigten Patienten erhielten vor der Randomisierung eine Allopurinol-Behandlung, wobei bei Bedarf Dosisanpassungen entsprechend der klinischen Beurteilung, den EULAR-Empfehlungen und der zugelassenen Dosierung vorgenommen wurden. Am Ende der Allopurinol-Einleitungsphase wurden die Patienten, die einen Serumharnsäurespiegel von $< 0,36$ mmol/l (< 6 mg/dl) aufwiesen oder die die maximal verträgliche Dosis oder die maximal zugelassene Dosis von Allopurinol erhielten, im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Febuxostat oder Allopurinol zu erhalten. Der primäre Endpunkt der FAST-Studie war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus dem zusammengesetzten Endpunkt der Antiplatelet Trialists' Collaborative (APT), welcher Folgendes umfasste: i) Krankenhausaufenthalt wegen eines nicht tödlichen Herzinfarkts/eines Biomarker-positiven akuten Koronarsyndroms (ACS); ii) nicht-tödlicher Schlaganfall; iii) Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Die primäre Analyse basierte auf dem On-Treatment (OT)-Ansatz.

Insgesamt wurden 6128 Patienten randomisiert, 3063 zur Febuxostat- und 3065 zur Allopurinol-Gruppe.

In der primären OT-Analyse war Febuxostat in Bezug auf die Inzidenz des primären Endpunkts Allopurinol nicht unterlegen; dieser trat unter Febuxostat bei 172 Patienten (1,72/100 Patientenjahre) im Vergleich zu 241 Patienten unter Allopurinol (2,05/100 Patientenjahre) auf, mit einer adjustierten HR von 0,85 (95%-KI 0,70 – 1,03), $p < 0,001$. Die OT-Analyse für den primären Endpunkt in der Untergruppe der Patienten mit einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder akuten Koronarsyndroms in der Vorgeschichte zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: Es gab 65 Patienten (9,5 %) mit Ereignissen in der Febuxostat-Gruppe und 83 Patienten (11,8 %) mit Ereignissen in der Allopurinol-Gruppe; adjustierte HR 1,02 (95%-KI: 0,74 – 1,42); $p = 0,202$.

Die Behandlung mit Febuxostat war nicht mit einem Anstieg der kardiovaskulären Todesfälle oder der Todesfälle aufgrund aller Ursachen assoziiert, weder in der Gesamtgruppe noch in der Untergruppe der Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzinfarkt, Schlaganfall oder akutem Koronarsyndrom. Insgesamt gab es in der Febuxostat-Gruppe weniger Todesfälle (62 kardiovaskuläre Todesfälle und 108 Todesfälle aufgrund aller Ursachen) als in der Allopurinol-Gruppe (82 kardiovaskuläre Todesfälle und 174 Todesfälle aufgrund aller Ursachen).

Unter Febuxostat-Behandlung kam es zu einer stärkeren Senkung der Harnsäurespiegel als unter Allopurinol-Behandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden erhöhten sich die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Febuxostat nach Verabreichung einfacher und multipler Dosen von 10 mg bis 120 mg dosisproportional. Für Dosen zwischen 120 mg und 300 mg wird für Febuxostat ein Anstieg der AUC beobachtet, der größer als der dosisproportionale Anstieg ist. Es erfolgt keine erkennbare Akkumulation bei der 1 x täglichen Anwendung von 10 mg bis 240 mg Febuxostat alle 24 Stunden. Febuxostat hat eine scheinbare mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 5 bis 8 Stunden.

Analysen zur Populationspharmakokinetik/-pharmakodynamik wurden bei 211 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt, die mit Febuxostat 40-240 mg 1 x täglich behandelt worden waren. Im Allgemeinen stimmen die durch diese Analysen geschätzten pharmakokinetischen Parameter von Febuxostat mit denen überein, die bei gesunden Probanden erhoben wurden. Dies spricht dafür, dass gesunde Probanden repräsentativ für die pharmakokinetische/pharmakodynamische Bewertung in der Patientenpopulation mit Gicht sind.

Resorption

Febuxostat wird rasch (t_{max} von 1,0-1,5 h) und gut resorbiert (mindestens 84 %). Nach der Einnahme einfacher oder multipler oraler Dosen von 80 und 120 mg 1 x täglich beträgt die C_{max} etwa 2,8-3,2 µg/ml und 5,0-5,3 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit der Formulierung von Febuxostat-Tabletten wurde bislang nicht untersucht.

Nach der Einnahme multipler oraler Dosen von 80 mg 1 x täglich oder einer einmaligen Dosis von 120 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit trat eine Senkung der C_{max} um 49 % bzw. 38 % sowie ein Rückgang der AUC um 18 % bzw. 16 % auf. Jedoch wurde keine klinisch signifikante Veränderung im prozentualen Rückgang der Serumharnsäurekonzentration beobachtet, sofern dies geprüft wurde (multiple Dosen von 80 mg). Demnach kann Febuxostat unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Steady-state-Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von Febuxostat liegt im Bereich von 29 bis 75 l nach Einnahme von Dosen von 10-300 mg. Die Plasmaproteinbindung von Febuxostat beträgt etwa 99,2 % (primäre Bindung an Albumin) und ist über die Konzentrationsbreite, die mit Dosen von 80 und 120 mg erreicht wird, konstant. Die Plasmaproteinbindung der aktiven Metaboliten liegt im Bereich von etwa 82 % bis 91 %.

Biotransformation

Febuxostat wird weitgehend durch Konjugation über das Uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UDPGT)-Enzymsystem sowie durch Oxidation über das Cytochrom P450 (CYP)-System verstoffwechselt. Vier pharmakologisch wirksame Hydroxylmetaboliten wurden ermittelt, von denen drei im menschlichen Plasma nachzuweisen sind. *In-vitro*-Studien bei humanen Lebermikrosomen zeigten, dass diese oxidativen Metaboliten vorwiegend durch CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 oder CYP2C9 gebildet werden, und dass Febuxostatglucuronid hauptsächlich durch UGT 1A1, 1A8 und 1A9 entsteht.

Elimination

Febuxostat wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren eliminiert. Nach Einnahme einer 80-mg-Dosis von ¹⁴C-markiertem Febuxostat fanden sich etwa 49 % der Dosis im Urin als unverändertes Febuxostat (3 %), Acylglucuronid des Wirkstoffs (30 %), dessen bekannte oxidative Metaboliten und ihrer Konjugate (13 %) sowie als weitere unbekannte Metaboliten (3 %) wieder. Neben der Ausscheidung über den Urin fanden sich auch etwa 45 % der Dosis im Stuhl als unverändertes Febuxostat (12 %), Acylglucuronid des Wirkstoffs (1 %), dessen bekannte oxidative Metaboliten und ihrer Konjugate (25 %) sowie als weitere unbekannte Metaboliten (7 %) wieder.

Nierenfunktionseinschränkung

Nach der Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung veränderte sich die C_{max} von Febuxostat nicht im Verhältnis zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere Gesamt-AUC von Febuxostat nahm um etwa das 1,8-Fache von 7,5 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion auf 13,2 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ in der Gruppe mit schwerer Nierendysfunktion zu. Die C_{max} und AUC der aktiven Metaboliten erhöhten sich um das bis zu 2- bzw. 4-Fache. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Nach Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klassifikation A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) Leberfunktionseinschränkung veränderte sich die C_{max} und AUC von Febuxostat und dessen Metaboliten nicht signifikant im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassifikation C) durchgeführt.

Alter

Es wurden keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf die AUC von Febuxostat oder dessen Metaboliten nach Einnahme multipler oraler Dosen von Febuxostat bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden beobachtet.

Geschlecht

Nach Einnahme multipler Dosen von Febuxostat waren die C_{max} und die AUC bei Frauen um 24 % bzw. 12 % höher als bei Männern. Allerdings waren die gewichtskorrigierten C_{max} und AUC für die Geschlechter ähnlich. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wirkungen in nicht-klinischen Studien wurden generell bei Expositionen beobachtet, die über der maximal beim Menschen auftretenden Exposition lagen.

Die pharmakokinetische Modellierung und Simulation von Rattendaten legt nahe, dass die klinische

Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin bei gleichzeitiger Anwendung mit Febuxostat auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis reduziert werden sollte, um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität

Bei männlichen Ratten wurde eine statistisch signifikante Zunahme von Harnblasentumoren (Übergangszellpapillome und Karzinome) nur in Zusammenhang mit Xanthin-Steinen in der hochdosiert behandelten Gruppe, bei etwa dem 11-Fachen der Exposition beim Menschen, gefunden. Weder bei männlichen noch bei weiblichen Mäusen oder Ratten gab es eine signifikante Zunahme einer anderen Tumorart. Diese Befunde werden als Folge einer speziesspezifischen Purinmetabolisierung und Urinzusammensetzung gesehen und für die klinische Anwendung als nicht relevant erachtet.

Eine Standardbatterie von Tests zur Genotoxizität ließ keine biologisch relevanten genotoxischen Wirkungen von Febuxostat erkennen.

Es wurde festgestellt, dass Febuxostat in oralen Dosen von bis zu 48 mg/kg/Tag keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsleistung von männlichen und weiblichen Ratten hat.

Es gab keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität, teratogene Wirkungen oder schädliche Einflüsse auf den Fetus durch Febuxostat. Bei hohen Dosen, die etwa beim 4,3-Fachen der humantherapeutischen Exposition lagen, trat mütterliche Toxizität auf, die einherging mit einer Senkung der Aufzuchtleistung und einer Entwicklungsverzögerung bei den Nachkommen von Ratten. Teratologische Studien bei tragenden Ratten mit Expositionen, die etwa das 4,3-Fache und bei tragenden Kaninchen mit Expositionen, die etwa das 13-Fache der humantherapeutischen Exposition betragen, ergaben keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 oder 84 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 Filmtabletten: EU/1/18/1347/001

28 Filmtabletten: EU/1/18/1347/002

56 Filmtabletten: EU/1/18/1347/003

84 Filmtabletten: EU/1/18/1347/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. März 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07 Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Krka 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 120 mg Febuxostat.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

- Lactose (als Monohydrat): 109 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Bräunlichgelbe, leicht bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Tablettenmaße: ca. 19 mm x 8 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Febuxostat Krka wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis).

Febuxostat Krka wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterziehen.

Febuxostat Krka ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gicht:

Die empfohlene orale Dosis von Febuxostat beträgt 80 mg 1 x täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Wenn der Serumharnsäurespiegel nach 2-4 Wochen immer noch > 6 mg/dl (357 µmol/l) beträgt, kann eine Dosiserhöhung auf 120 mg Febuxostat 1 x täglich in Betracht gezogen werden.

Febuxostat Krka wirkt ausreichend schnell, so dass bereits nach 2 Wochen der Serumharnsäurespiegel erneut getestet werden kann. Therapeutisches Ziel ist die dauerhafte Senkung des Serumharnsäurespiegels auf unter 6 mg/dl (357 µmol/l).

Gegen Gichtanfälle wird eine Prophylaxe von mindestens 6 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Tumorlyse-Syndrom:

Die empfohlene orale Dosis von Febuxostat Krka ist 120 mg 1 x täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die Febuxostat Krka-Behandlung sollte zwei Tage vor der zytotoxischen

Therapie begonnen und mindestens 7 Tage fortgeführt werden. Die Behandlung kann abhängig von der Dauer der Chemotherapie je nach ärztlicher Einschätzung auch auf bis zu 9 Tage verlängert werden.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bislang nicht vollständig untersucht (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat nicht untersucht (Child-Pugh-Klassifikation C).

Gicht: Die empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung beträgt 80 mg. Für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung liegen nur beschränkt Daten vor.

Tumorlyse-Syndrom: In der Phase-3-Zulassungsstudie (FLORENCE) waren nur Probanden mit schwerer Leberfunktionseinschränkung von der Teilnahme ausgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten war keine Dosisanpassung aufgrund der Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Febuxostat Krka bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Febuxostat Krka ist zur oralen Gabe vorgesehen und kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Behandlung der chronischen Hyperurikämie

Bei Patienten mit bestehenden schweren kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina pectoris) wurde während der Entwicklungsphase des Arzneimittels und in einer Studie nach Erteilung der Zulassung (CARES) eine höhere Anzahl von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol beobachtet.

In einer weiteren Studie nach Erteilung der Zulassung (FAST) war Febuxostat in Bezug auf die Inzidenz tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse Allopurinol jedoch nicht unterlegen.

Die Behandlung dieser Patientengruppe sollte mit Vorsicht erfolgen und diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.

Weitere Einzelheiten zur kardiovaskulären Sicherheit von Febuxostat sind in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 zu finden.

Vorbeugung und Behandlung von Hyperurikämie bei Patienten mit einem TLS-Risiko

Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis

hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom unterziehen und mit Febuxostat behandelt werden, sollten wenn klinisch erforderlich bezüglich ihrer Herzfunktion überwacht werden.

Arzneimittelallergie/Arzneimittelüberempfindlichkeit

Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, darunter das lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und akute anaphylaktische Reaktionen/Schock. In den meisten Fällen traten diese Reaktionen während des ersten Monats der Therapie mit Febuxostat auf. Einige, aber nicht alle dieser Patienten berichteten über Nierenfunktionseinschränkungen und/oder vorangegangene Überempfindlichkeit gegen Allopurinol. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), waren in einigen Fällen mit Fieber, hämatologischer, renaler oder hepatischer Beteiligung verbunden.

Die Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen sollten Patienten mitgeteilt werden, außerdem sollten Patienten auf solche Symptome hin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Febuxostat-Behandlung sollte beim Auftreten von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, sofort abgebrochen werden, da ein frühes Absetzen mit einer besseren Prognose assoziiert wird. Wenn beim Patienten allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und einer akuten anaphylaktischen Reaktion/Schock, aufgetreten sind, darf die Febuxostat-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Akute Gichtanfälle (Gichtschub)

Mit der Febuxostat-Behandlung sollte erst nach vollständigem Abklingen des akuten Gichtanfalls begonnen werden. Während des Behandlungsbeginns kann es zu einem akuten Gichtanfall kommen, weil durch die Senkung des Serumharnsäurespiegels zunächst Harnsäureablagerungen im Gewebe mobilisiert werden können (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Bei Beginn der Febuxostat-Behandlung wird daher eine Anfallsprophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR) oder mit Colchicin über mindestens 6 Monate empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn es während der Febuxostat-Behandlung zu einem akuten Gichtanfall kommt, darf die Behandlung nicht abgesetzt werden. Der Gichtanfall sollte mit einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Begleittherapie behandelt werden. Die kontinuierliche Weiterbehandlung mit Febuxostat senkt die Häufigkeit und Intensität von Gichtanfällen.

Xanthinablagerung

Bei Patienten mit stark erhöhter Harnsäurebildungsrate (z. B. bei malignen Erkrankungen und deren Behandlung, Lesch-Nyhan-Syndrom) kann die absolute Konzentration von Xanthin im Urin in seltenen Fällen so weit ansteigen, dass es zu einer Ablagerung im Harntrakt kommt. Dies wurde im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie mit Febuxostat Krka beim Tumorlyse-Syndrom nicht beobachtet. Da zu Febuxostat keine Erfahrungen vorliegen, wird dessen Anwendung bei Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom nicht empfohlen.

Mercaptopurin/Azathioprin

Die Anwendung von Febuxostat wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig mit Mercaptopurin/Azathioprin behandelt werden, da die Hemmung der Xanthinoxidase durch Febuxostat erhöhte Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin/Azathioprin verursachen kann, die zu einer schweren Toxizität führen könnten.

Kann die Kombination nicht vermieden werden, wird eine Reduktion der Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis empfohlen, um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.3).

Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden und die Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin

sollte anschließend auf Grundlage der Bewertung der therapeutischen Wirkung und des Auftretens eventueller toxischer Wirkungen angepasst werden.

Organtransplantatempfänger

Da es bei Organtransplantatempfängern keine Erfahrungen gibt, wird die Anwendung von Febuxostat in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Theophyllin

Die Verabreichung von 80 mg Febuxostat zusammen mit einer Einzeldosis von 400 mg Theophyllin an gesunde Probanden führte zu keinen pharmakokinetischen Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5). 80 mg Febuxostat können bei Patienten, die gleichzeitig Theophyllin erhalten, ohne das Risiko eines Anstiegs der Theophyllinplasmaspiegel angewendet werden. Für 120 mg Febuxostat liegen keine Daten vor.

Lebererkrankungen

In der kombinierten Auswertung der klinischen Studien der Phase 3 wurden leichte Erhöhungen der Leberfunktionswerte bei mit Febuxostat behandelten Patienten beobachtet (5,0 %). Es wird daher empfohlen, vor Beginn der Febuxostat-Behandlung und im weiteren Verlauf je nach klinischem Befund einen Leberfunktionstest durchzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Schilddrüsenerkrankungen

Erhöhte TSH-Werte ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) wurden bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Febuxostat (5,5 %) in offenen Langzeit-Verlängerungsstudien beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Febuxostat bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion zur Anwendung kommen soll (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Febuxostat Krka enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mercaptopurin/Azathioprin

Angesichts der Wirkungsweise von Febuxostat auf die XO-Hemmung wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Die Hemmung der XO durch Febuxostat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Arzneistoffe und somit zu myelotoxischen Wirkungen führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Febuxostat sollte die Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Die Dosisanpassung, welche auf Basis einer Modellierungs- und Simulationsanalyse von Daten aus einer präklinischen Studie an Ratten vorgeschlagen wurde, ist durch die Ergebnisse einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, die 100 mg Azathioprin allein bzw. eine reduzierte Dosis von Azathioprin (25 mg) in Kombination mit Febuxostat (40 oder 120 mg) erhielten, als geeignet bestätigt worden.

Wechselwirkungsstudien zu Febuxostat und einer anderen zytotoxischen Chemotherapie wurden nicht durchgeführt. Im Rahmen der Tumorlyse-Syndrom-Zulassungsstudie wurden 120 mg Febuxostat täglich an Patienten verabreicht, die gleichzeitig verschiedene andere Chemotherapien inklusive monoklonaler Antikörper erhielten. Arzneimittelwechselwirkungen und Arzneimittel-

Krankheitswechselwirkungen wurden in dieser Studie allerdings nicht untersucht. Daher können mögliche Wechselwirkungen mit einem gleichzeitig verabreichten zytotoxischen Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden.

Rosiglitazon/CYP2C8-Substrate

Febuxostat zeigte *in vitro* eine schwache Hemmung der CYP2C8. In einer Studie an gesunden Probanden hatte die Gabe von 120 mg Febuxostat 1 x täglich zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 4 mg Rosiglitazon keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon und seinem Metaboliten N-desmethyl-Rosiglitazon, was darauf hindeutet, dass Febuxostat kein Inhibitor des CYP2C8-Enzyms *in vivo* ist. Daher wird nicht damit gerechnet, dass bei der Verabreichung von Febuxostat zusammen mit Rosiglitazon oder anderen CYP2C8-Substraten eine Dosisanpassung für diese Präparate erforderlich wird.

Theophyllin

Eine Wechselwirkungsstudie mit Febuxostat wurde bei gesunden Probanden durchgeführt um beurteilen zu können, ob die XO-Hemmung, wie bei anderen XO-Hemmern berichtet, zu einem Anstieg des zirkulierenden Theophyllinspiegels führen kann. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Gabe von 80 mg Febuxostat 1 x täglich zusammen mit einer Einzeldosis von 400 mg Theophyllin keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit von Theophyllin hatten. Daher ist keine besondere Vorsicht geboten, wenn 80 mg Febuxostat und Theophyllin zusammen angewendet werden. Für 120 mg Febuxostat liegen keine Daten vor.

Naproxen und sonstige Hemmer der Glucuronidierung

Die Metabolisierung von Febuxostat erfolgt Uridinglucuronosyltransferase (UGT)-Enzym-abhängig. Arzneimittel, die die Glucuronidierung hemmen, wie nichtsteroidale Entzündungshemmer und Probenecid, könnten theoretisch die Elimination von Febuxostat beeinträchtigen. Bei Probanden war die gleichzeitige Gabe von Febuxostat und Naproxen 250 mg 2 x täglich mit einem Anstieg der Febuxostatexposition (C_{max} 28 %, AUC 41 % und $t_{1/2}$ 26 %) assoziiert. In klinischen Studien stand die Anwendung von Naproxen oder anderen NSAR/COX-2-Hemmern nicht in Zusammenhang mit einer klinisch signifikanten Zunahme von unerwünschten Ereignissen.

Febuxostat kann zusammen mit Naproxen angewendet werden, ohne dass für Febuxostat oder Naproxen Dosisanpassungen vorgenommen werden müssen.

Induktoren der Glucuronidierung

Wirkstarke Induktoren der UGT-Enzyme könnten möglicherweise zu einer verstärkten Metabolisierung und herabgesetzten Wirksamkeit von Febuxostat führen. Daher wird 1-2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit einem wirkstarken Induktor der Glucuronidierung eine Kontrolle der Serumharnsäure empfohlen. Umgekehrt kann die Beendigung einer Induktor-Behandlung zu erhöhten Plasmaspiegeln von Febuxostat führen.

Colchicin/Indometacin/Hydrochlorothiazid/Warfarin

Febuxostat kann zusammen mit Colchicin oder Indometacin angewendet werden, ohne dass eine Dosisanpassung für Febuxostat oder den gleichzeitig angewendeten anderen Wirkstoff erforderlich ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid ist für Febuxostat keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Febuxostat ist für Warfarin keine Dosisanpassung erforderlich. Nach Anwendung von Febuxostat (80 mg oder 120 mg einmal täglich) zusammen mit Warfarin war die Pharmakokinetik von Warfarin bei gesunden Probanden unverändert. INR und Faktor-VII-Aktivität wurden ebenfalls nicht von der gleichzeitigen Gabe von Febuxostat und Warfarin

beeinflusst.

Desipramin/CYP2D6-Substrate

Es konnte gezeigt werden, dass Febuxostat *in vitro* ein schwacher CYP2D6-Hemmer ist. In einer Studie mit Probanden bewirkten 120 mg Febuxostat 1 x täglich eine mittlere 22%ige Zunahme der AUC von Desipramin, einem CYP2D6-Substrat, was auf eine mögliche schwache inhibitorische Wirkung von Febuxostat auf das CYP2D6-Enzym *in vivo* hinweist. Demnach wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Febuxostat mit anderen CYP2D6-Substraten eine Dosisanpassung für diese Substanzen erfordert.

Antazida

Es konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Einnahme eines Antazidums, das Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid enthält, die Aufnahme von Febuxostat (um etwa 1 Stunde) verzögert und einen Rückgang der C_{max} um 32 %, jedoch keine signifikante Veränderung der AUC bewirkt. Daher kann Febuxostat ungeachtet einer möglichen Einnahme von Antazida angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine sehr begrenzte Anzahl von exponierten Schwangerschaften lassen nicht auf Nebenwirkungen von Febuxostat auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung oder Geburt schließen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Febuxostat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Febuxostat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben einen Übergang dieses Wirkstoffs in die Muttermilch und eine Beeinträchtigung der Entwicklung der gesäugten Jungtiere gezeigt. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann daher nicht ausgeschlossen werden. Febuxostat sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In Reproduktionsstudien mit Tieren mit bis zu 48 mg/kg/Tag zeigten sich keine dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Febuxostat Krka auf die menschliche Fertilität ist unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie und verschwommenes Sehen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Febuxostat berichtet. Patienten sollten beim Steuern eines Fahrzeuges, Bedienen von Maschinen oder bei der Ausübung gefährlicher Tätigkeiten vorsichtig sein, bis sie sich einigermaßen sicher sein können, dass Febuxostat Krka ihre Leistung nicht nachteilig beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei Gichtpatienten häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (4.072 Patienten, die mit mindestens einer Dosis zwischen 10 mg und 300 mg behandelt wurden), in Sicherheitsstudien nach der Zulassung (FAST-Studie: 3001 Probanden, die mindestens mit einer Dosis zwischen 80 mg und

120 mg behandelt wurden) und durch Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden, sind akute Gichtanfälle, Leberfunktionsstörungen, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Benommenheit, Dyspnoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Ödeme und Abgeschlagenheit. Diese Nebenwirkungen waren vorwiegend leicht oder mittelschwer. Seltene schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat, einige davon im Zusammenhang mit systemischen Symptomen, und seltene Fälle plötzlichen Herztods traten nach Markteinführung auf.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Häufige (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentliche (≥ 1/1 000 bis < 1/100) und seltene (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) Nebenwirkungen, die bei mit Febuxostat behandelten Patienten auftraten, sind nachfolgend aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Studien und Erfahrungen nach Markteinführung bei Gichtpatienten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen (aus kombinierten Studien der Phase 3, Langzeit-Verlängerungsstudien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Erfahrungen nach Markteinführung bei Gichtpatienten)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Selten</u> Panzytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose*, Anämie [#]
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Selten</u> anaphylaktische Reaktion*, Arzneimittelüberempfindlichkeit*
Endokrine Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Thyreotropin im Blut erhöht, Hypothyreose [#]
Augenerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> verschwommenes Sehen <u>Selten</u> Verschluss einer Netzhautarterie [#]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Häufig***</u> Akute Gichtanfälle <u>Gelegentlich</u> Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, verminderter Appetit, Gewichtszunahme <u>Selten</u> Gewichtsabnahme, gesteigerter Appetit, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Verminderte Libido, Schlaflosigkeit <u>Selten</u> Nervosität, depressive Verstimmung [#] , Schlafstörung [#]
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Häufig</u> Kopfschmerzen, Schwindelgefühl/Benommenheit <u>Gelegentlich</u> Parästhesie, Hemiparese, Somnolenz, Lethargie [#] , Geschmacksveränderung, Hypoästhesie, Hyposmie <u>Selten</u> Ageusie [#] , Brennen [#]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Gelegentlich</u> Tinnitus <u>Selten</u> Schwindel [#]

Herzerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Vorhofflimmern, Palpitationen, EKG anomal, Arrhythmie [#] , Linksschenkelblock (siehe Abschnitt Tumorlyse-Syndrom), Sinustachykardie (siehe Abschnitt Tumorlyse-Syndrom) <u>Selten</u> plötzlicher Herztod*
Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Hypertonie, Flush, Hitzewallungen, Blutung (siehe Abschnitt Tumorlyse-Syndrom) <u>Selten</u> Kreislaufkollaps [#]
Erkrankungen der Atemwege	<u>Häufig</u> Dyspnoe <u>Gelegentlich</u> Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege [#] , Husten, Rhinorrhö [#] <u>Selten</u> Pneumonie [#]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig</u> Durchfall**, Übelkeit <u>Gelegentlich</u> Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch [#] , aufgetriebener Bauch, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Verstopfung, hohe Stuhlfrequenz, Flatulenz, gastrointestinale Beschwerden, Mundulzerationen, Schwellung der Lippen [#] , Pankreatitis <u>Selten</u> Gastrointestinale Perforation [#] , Stomatitis [#]
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Häufig</u> Leberfunktionsstörungen** <u>Gelegentlich</u> Cholelithiasis <u>Selten</u> Hepatitis, Ikterus*, Leberschädigung*, Cholezystitis [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> Hautausschlag (darunter verschiedene Arten von Hautausschlag, die mit geringerer Häufigkeit berichtet wurden, siehe unten), Pruritus <u>Gelegentlich</u> Dermatitis, Urtikaria, Hautverfärbung, Hautläsion, Petechien, fleckiger Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Hyperhidrose, Alopezie, Ekzem [#] , Erythem, nächtliche Schweißausbrüche [#] , Psoriasis [#] , Ausschlag mit Juckreiz [#] <u>Selten</u> Toxische epidermale Nekrolyse*, Stevens-Johnson-Syndrom*, Angioödem*, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen*, generalisierter Hautausschlag (schwerwiegend)*, schuppiger Ausschlag, follikulärer Ausschlag, blasiger Hautausschlag, pustulöser Ausschlag, roter konfluierender Ausschlag, masernförmiger Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<u>Häufig</u> Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität [#] <u>Gelegentlich</u> Arthritis, Schmerzen des Stütz- und Halteapparats, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelspannung, Bursitis, Gelenkschwellung [#] , Rückenschmerzen [#] , muskuloskeletale Steifigkeit [#] , Gelenksteife <u>Selten</u> Rhabdomyolyse*, Rotatorensyndrom der Schulter [#] , Polymyalgia rheumatica [#]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Gelegentlich</u> Nierenversagen, Nephrolithiasis, Hämaturie, Pollakisurie, Proteinurie, Harndrang, Harnwegsinfektion [#] <u>Selten</u> tubulo-interstitielle Nephritis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Gelegentlich</u> Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Häufig</u> Ödem, Abgeschlagenheit <u>Gelegentlich</u> Brustkorbschmerz, Brustkorbbeschwerden, Schmerzen [#] , Unwohlsein [#] <u>Selten</u> Durst, Wärmegefühl [#]
Untersuchungen	<u>Gelegentlich</u> Erhöhung der Amylase im Blut, Rückgang der Thrombozytenzahl, Rückgang der Leukozytenzahl im Blut, Rückgang der Lymphozytenzahl im Blut, Erhöhung des Kreatins im Blut, Erhöhung des Kreatinins im Blut, Rückgang des Hämoglobins, Erhöhung des Blutharnstoffs, Erhöhung der Triglyzeride im Blut, Erhöhung des Cholesterins im Blut, Abnahme des Hämatokrits, Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Blut, Erhöhung des Kaliums im Blut, INR erhöht [#] <u>Selten</u> Erhöhung des Blutzuckers, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, Erniedrigung der Erythrozytenzahl, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<u>Gelegentlich</u> <u>Kontusion</u> [#]

* Nebenwirkungen, die aus Erfahrungen nach Markteinführung stammen

** Im Zusammenhang mit der Behandlung auftretender nicht-infektiöser Durchfall und erhöhte Leberfunktionswerte in der kombinierten Auswertung der Phase-3-Studien sind häufiger bei Patienten, die gleichzeitig mit Colchicin behandelt werden.

*** Siehe Abschnitt 5.1 bezüglich der Inzidenzen von akuten Gichtanfällen in den individuellen randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien

[#]Nebenwirkungen, die aus Sicherheitsstudien nach der Zulassung stammen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Markteinführung traten selten schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat auf, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und anaphylaktische Reaktionen/Schock. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse sind gekennzeichnet durch fortschreitende Hautausschläge in Verbindung mit Blasen,

Schleimhautläsionen und Augenreizung. Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat können mit den folgenden Symptomen einhergehen: Hautreaktionen, die durch eine infiltrierte makulo-papulöse Eruption charakterisiert sind, generalisierte oder exfoliative Ausschläge, sowie Hautläsionen, Gesichtsoedem, Fieber, hämatologische Anomalien wie Thrombozytopenie und Eosinophilie, und Einzel- oder Multiorganbeteiligung (Leber und Nieren, einschließlich tubulointerstitieller Nephritis) (siehe Abschnitt 4.4).

Akute Gichtanfälle wurden häufig kurz nach Beginn der Therapie und während der ersten Monate beobachtet. Danach nimmt die Häufigkeit von akuten Gichtanfällen mit zunehmender Dauer der Behandlung ab. Eine Prophylaxe für akute Gichtanfälle wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Tumorlyse-Syndrom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Zulassungsstudie FLORENCE (FLO-01), welche Febuxostat mit Allopurinol bei 346 Patienten mit hämatologischen Malignomen verglich, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterzogen, traten nur bei insgesamt 22 Patienten (6,4 %) Nebenwirkungen auf, nämlich 11 (6,4 %) Patienten in jeder Behandlungsgruppe. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig. Insgesamt zeigte die FLORENCE-Studie zusätzlich zu den bisherigen Erfahrungen mit Febuxostat bei Gicht keinerlei besondere Sicherheitsbedenken auf, mit Ausnahme der folgenden drei Nebenwirkungen (ebenfalls in Tabelle 1 oben aufgeführt).

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Linksschenkelblock, Sinustachykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung sollten symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika, ATC-Code: M04AA03.

Wirkmechanismus

Harnsäure ist beim Menschen das Endprodukt des Purinmetabolismus und entsteht im Rahmen der Reaktionskaskade Hypoxanthin → Xanthin → Harnsäure. Beide Schritte in diesem Reaktionsweg werden durch Xanthinoxidase (XO) katalysiert. Febuxostat ist ein 2-Aryl-Thiazol-Derivat, das seine therapeutische Wirkung über eine selektive XO-Hemmung entfaltet und auf diese Weise den Serumharnsäurespiegel senkt. Febuxostat ist ein wirkstarker, nicht Purin-selektiver Inhibitor der XO (NP-SIXO) mit einem K_i -Wert für die *In-vitro*-Hemmung, der unterhalb des nanomolaren Bereichs liegt. Es konnte gezeigt werden, dass Febuxostat sowohl die oxidierten als auch die reduzierten

Formen von XO wirkstark hemmt. In therapeutischen Konzentrationen hemmt Febuxostat die anderen am Purin- bzw. Pyrimidinmetabolismus beteiligten Enzyme wie Guanindeaminase, Hypoxanthinguaninphosphoribosyltransferase, Orotatphosphoribosyltransferase, Orotidinmonophosphatdecarboxylase oder Purinnucleosidphosphorylase nicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gicht

Die Wirksamkeit von Febuxostat wurde in drei Pivotalstudien der Phase 3 (den beiden Pivotalstudien APEX- und FACT-Studie und der zusätzlichen CONFIRMS-Studie, wie unten beschrieben), die mit 4.101 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt wurden, gezeigt. In jeder Pivotalstudie der Phase 3 zeigte Febuxostat eine gegenüber Allopurinol überlegene Wirksamkeit bezüglich der dauerhaften Senkung des Serumharnsäurespiegels. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in der APEX- und der FACT-Studie der Anteil der Patienten, bei denen die letzten drei monatlich bestimmten Serumharnsäurespiegel < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) waren. In der zusätzlichen Phase-3-Studie CONFIRMS, von der die Ergebnisse erst nach der erstmaligen Erteilung einer Marktzulassung für Febuxostat verfügbar waren, war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil der Patienten deren Serumharnsäurespiegel < 6,0 mg/dl bei der letzten Visite war. In diese Studien wurden keine Patienten aufgenommen, die ein Organtransplantat erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2).

APEX-Studie: Die Allopurinol- und Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsstudie zu Febuxostat (APEX) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 28-wöchige Studie der Phase 3. Eintausendzweiundsiebzig (1.072) Patienten wurden randomisiert: Placebo (n = 134), Febuxostat 80 mg 1 x täglich (n = 267), Febuxostat 120 mg 1 x täglich (n = 269), Febuxostat 240 mg 1 x täglich (n = 134) oder Allopurinol 300 mg 1 x täglich (n = 258) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn (baseline) von ≤ 1,5 mg/dl oder 100 mg 1 x täglich (n = 10) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn von > 1,5 mg/dl und ≤ 2,0 mg/dl. Zweihundertvierzig (240) mg Febuxostat (2 x die empfohlene Höchstdosis) war die Dosis, die zur Bewertung der Sicherheit verabreicht wurde.

Die APEX-Studie zeigte im Hinblick auf die Senkung der Serumharnsäurespiegel unter 6 mg/dl (357 µmol/l) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Febuxostat 80 mg 1 x täglich als auch mit Febuxostat 120 mg 1 x täglich gegenüber der Behandlung mit herkömmlich verwendeten Dosen Allopurinol 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10).

FACT-Studie: Die Febuxostat/Allopurinol-kontrollierte klinische Studie (FACT) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 52-wöchige Studie der Phase 3. Siebenhundertsechzig (760) Patienten wurden randomisiert: Febuxostat 80 mg 1 x täglich (n = 256) oder Febuxostat 120 mg 1 x täglich (n = 251) oder Allopurinol 300 mg 1 x täglich (n = 253).

Die FACT-Studie zeigte im Hinblick auf die dauerhafte Senkung des Serumharnsäurespiegels unter 6 mg/dl (357 µmol/l) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Febuxostat 80 mg 1 x täglich als auch mit Febuxostat 120 mg 1 x täglich gegenüber der Behandlung mit der herkömmlich verwendeten Dosis Allopurinol 300 mg.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes zusammen.

Tabelle 2
Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegel < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
bei den letzten drei monatlichen Arztbesuchen

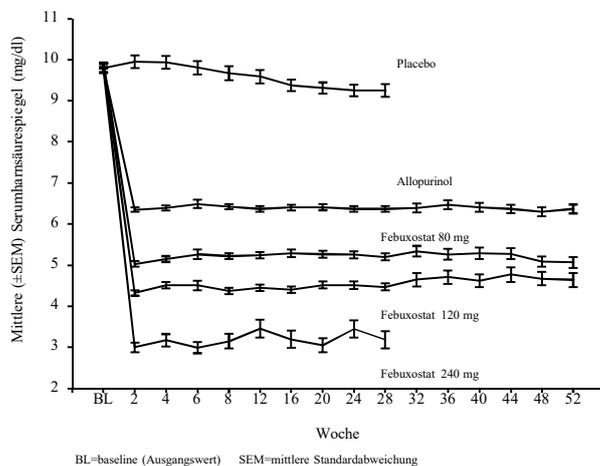
Studie	Febuxostat 80 mg 1 x täglich	Febuxostat 120 mg 1 x täglich	Allopurinol 300 / 100 mg 1 x täglich ¹
APEX (28 Wochen)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)

FACT (52 Wochen)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Kombinierte Ergebnisse	51 %* (n = 517)	63 %* [#] (n = 519)	22 % (n = 519)

¹ Ergebnisse von Patienten, die entweder 100 mg 1 x täglich (n = 10: Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 und ≤ 2,0 mg/dl) oder 300 mg 1 x täglich (n = 509) erhielten, wurden für die Analysen zusammengefasst.
* p < 0,001 versus Allopurinol, [#] p < 0,001 versus 80 mg

Die Fähigkeit von Febuxostat den Serumharnsäurespiegel zu senken, erfolgte unmittelbar und anhaltend. Die Senkung des Serumharnsäurespiegels auf < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) wurde beim Arztbesuch in Woche 2 beobachtet und dauerhaft über die gesamte Behandlung hinweg beibehalten. Abbildung 1 zeigt die mittleren Serumharnsäurespiegel im zeitlichen Verlauf für jede Behandlungsgruppe in den beiden Pivotalstudien der Phase 3.

Abbildung 1: Mittlere Serumharnsäurespiegel in kombinierten Phase-3-Pivotalstudien



Anmerkung: 509 Patienten erhielten Allopurinol 300 mg 1 x täglich; 10 Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 und ≤ 2,0 mg/dl erhielten 100 mg 1 x täglich (10 Patienten von 268 in der APEX-Studie). 240 mg Febuxostat, doppelt so viel wie die empfohlene Höchstdosis, wurden zur Bewertung der Sicherheit von Febuxostat angewendet.

CONFIRMS-Studie: Die CONFIRMS-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, 26-wöchige Phase-3-Studie, mit der die Sicherheit und Wirksamkeit von 40 mg und 80 mg Febuxostat im Vergleich zu 300 mg oder 200 mg Allopurinol bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie bewertet werden sollten. Zweitausendzweihundertneunundsechzig (2.269) Patienten wurden randomisiert: 40 mg Febuxostat tgl. (n = 757), 80 mg Febuxostat tgl. (n = 756) oder 300/200 mg Allopurinol tgl. (n = 756). Wenigstens 65 % der Patienten hatten eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung (mit einer Kreatininclearance von 30-89 ml/min). Eine Prophylaxe gegen akute Gichtanfälle war während der 26-wöchigen Dauer vorgeschrieben. Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) bei der letzten Visite betrug 45 % für 40 mg Febuxostat, 67 % für 80 mg Febuxostat beziehungsweise 42 % für 300/200 mg Allopurinol.

Primärer Endpunkt in der Untergruppe von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Die APEX-Studie bewertete die Wirksamkeit bei 40 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (d. h. Serumkreatinin zu Studienbeginn (baseline) $> 1,5$ mg/dl und $\leq 2,0$ mg/dl). Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, die in die Behandlung mit Allopurinol randomisiert worden waren, wurde die Dosis auf 100 mg 1 x täglich beschränkt. Mit Febuxostat wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt bei 44 % (80 mg 1 x täglich), 45 % (120 mg 1 x täglich) und 60 % (240 mg 1 x täglich) der Patienten erreicht. In den Behandlungsgruppen, die Allopurinol 100 mg 1 x täglich und Placebo erhalten hatten, waren dies 0 % der Patienten.

Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des prozentualen Rückgangs der Serumharnsäurekonzentrationen bei Probanden, ungeachtet ihrer Nierenfunktion (58 % in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion und 55 % in der Gruppe mit schweren Nierenfunktionsstörungen).

Eine Analyse der Patienten mit Gicht und Nierenfunktionseinschränkungen wurde in der CONFIRMS-Studie prospektiv festgelegt und zeigte, dass Febuxostat signifikant wirksamer die Serumharnsäurespiegel auf $< 6,0$ mg/dl senkte als 300 mg/200 mg Allopurinol bei Patienten, die Gicht und leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkungen hatten (65 % der untersuchten Patienten).

Primärer Endpunkt in der Untergruppe von Patienten mit Serumharnsäurekonzentrationen ≥ 10 mg/dl
Etwa 40 % der Patienten (APEX- und FACT-Studie zusammengenommen) hatten zu Studienbeginn (baseline) eine Serumharnsäurekonzentration von ≥ 10 mg/dl. In dieser Untergruppe wurde mit Febuxostat der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Serumharnsäurekonzentrationen $< 6,0$ mg/dl bei den letzten 3 Visiten) bei 41 % (80 mg 1 x täglich), 48 % (120 mg 1 x täglich) und 66 % (240 mg 1 x täglich) der Patienten erreicht. In der Gruppe, die Allopurinol 300 mg/100 mg 1 x täglich erhielt, waren dies 9 %, in der Placebo-Gruppe 0 %.

In der CONFIRMS-Studie betrug der Anteil der Patienten, die den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichten (Serumharnsäurekonzentrationen $< 6,0$ mg/dl bei der letzten Visite) bei Patienten, die zu Studienbeginn (baseline) Serumharnsäurekonzentrationen von ≥ 10 mg/dl hatten nach Behandlung mit 40 mg Febuxostat tgl. 27 % (66/249), mit 80 mg Febuxostat tgl. 49 % (125/254), beziehungsweise mit 300/200 mg Allopurinol tgl. 31 % (72/230).

Klinisches Ergebnis: Anteil der Patienten, die eine Behandlung aufgrund eines Gichtanfalls benötigten

APEX-Studie: Während der 8-wöchigen Prophylaxephase benötigte ein größerer Anteil der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 120 mg Febuxostat (36 %) eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls im Vergleich zu 80 mg Febuxostat (28 %), 300 mg Allopurinol (23 %), und Placebo (20 %). Die Gichtschübe nahmen nach der Prophylaxephase zu und dann nach und nach mit der Zeit ab. Zwischen 46 % und 55 % der Patienten erhielten eine Behandlung wegen akuter Gichtanfälle zwischen Woche 8 und Woche 28. Akute Gichtanfälle während der letzten 4 Wochen der Studie (Wochen 24-28) wurden bei 15 % (80, 120 mg Febuxostat), 14 % (300 mg Allopurinol) und 20 % (Placebo) der Patienten beobachtet.

FACT-Studie: Während der 8-wöchigen Prophylaxephase benötigte ein größerer Anteil der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 120 mg Febuxostat (36 %) eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls im Vergleich zu sowohl der Behandlungsgruppe mit 80 mg Febuxostat (28 %) als auch 300 mg Allopurinol (23 %). Nach der 8-wöchigen Prophylaxephase nahmen die Inzidenzen von Gichtschüben zu und dann nach und nach mit der Zeit ab (64 % und 70 % der Patienten erhielten eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls in den Wochen 8-52). Akute Gichtanfälle während der letzten 4 Wochen der Studie (Wochen 49-52) wurden bei 6-8 % (80 mg, 120 mg Febuxostat) und 11 % (300 mg Allopurinol) der Patienten beobachtet.

Der Anteil der Patienten, die eine Behandlung eines Gichtanfalls (APEX- und FACT-Studie) benötigten, fiel in den Gruppen, die nach Studienbeginn während der letzten 32 Wochen der Behandlungsphase (Woche 20-24 bis Woche 49-52 Intervalle) einen durchschnittlichen Serumharnsäurespiegel von $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl oder $< 4,0$ mg/dl erreichten, zahlenmäßig geringer aus als in der Gruppe, die nach Studienbeginn lediglich einen durchschnittlichen

Serumharnsäurespiegel von $\geq 6,0$ mg/dl erreichte.

Während der CONFIRMS-Studie betrug der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Behandlung wegen akuter Gichtanfälle benötigten (Tag 1 bis Monat 6) 31 % und 25 % für die Gruppen mit 80 mg Febuxostat beziehungsweise 300 mg Allopurinol. Es wurde kein Unterschied bezogen auf den Anteil der Patienten beobachtet, die eine Behandlung wegen eines akuten Gichtanfalls benötigten zwischen den Gruppen mit 80 mg und 40 mg Febuxostat.

Offene Langzeit-Verlängerungsstudien

EXCEL-Studie (C02-021): Die EXCEL-Studie war eine offene, multizentrische, randomisierte, mit Allopurinol kontrollierte, 3-Jahres-Phase-3-Verlängerungs-Sicherheitsstudie für die Patienten, welche die Phase-3-Pivotalstudien (APEX und FACT) abgeschlossen hatten. Eine Gesamtzahl von 1.086 Patienten wurde eingeschlossen: 80 mg Febuxostat tgl. (n = 649), 120 mg Febuxostat tgl. (n = 292) und 300/100 mg Allopurinol tgl. (n = 145). Etwa 69 % der Patienten benötigten keine Veränderung ihrer Behandlung, um ihre endgültige stabile Behandlung zu erreichen. Patienten, die 3 aufeinander folgende Serumharnsäurespiegel $< 6,0$ mg/dl hatten, wurden ausgeschlossen.

Die Serumharnsäurespiegel wurden über die Zeit beibehalten (d. h. 91 % und 93 % der Patienten, die ursprünglich mit 80 mg beziehungsweise 120 mg Febuxostat behandelt worden waren, hatten Serumharnsäurespiegel < 6 mg/dl in Monat 36).

Die in drei Jahren gesammelten Daten zeigten eine Abnahme der Inzidenz von Gichtanfällen, so dass weniger als 4 % der Patienten in den Monaten 16-24 und in den Monaten 30-36 eine Behandlung gegen einen Gichtschub benötigten (d. h. mehr als 96 % der Patienten benötigten keine Behandlung gegen einen Gichtschub).

46 % und 38 % der Patienten unter bis zum Schluss stabiler Behandlung mit 80 beziehungsweise 120 mg Febuxostat tgl. hatten bei ihrer letzten Visite eine komplette Auflösung der primären erastbaren Tophi, die sie zu Studienbeginn (baseline) gehabt hatten.

Die FOCUS-Studie (TMX-01-005) war eine offene, multizentrische, 5-Jahres-Phase-2-Verlängerungs-Sicherheitsstudie für die Patienten, die 4 Wochen der doppelblinden Dosierungsphase der Studie TMX-00-004 mit Febuxostat abgeschlossen hatten.

116 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten initial 80 mg Febuxostat tgl. 62 % der Patienten benötigten keine Dosisanpassung, um stabile Serumharnsäurekonzentrationen < 6 mg/dl beizubehalten, und 38 % der Patienten benötigten eine Dosisanpassung, um ihre endgültige stabile Dosierung zu erreichen.

Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) bei der letzten Visite war größer als 80 % (81-100 %) bei jeder der Febuxostat-Dosierungen.

Während der klinischen Studien der Phase 3 wurden leichte Leberfunktionstestauffälligkeiten bei mit Febuxostat behandelten Patienten (5,0 %) beobachtet. Diese Raten waren ähnlich wie die Raten, die für Allopurinol (4,2 %) berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Erhöhte TSH-Werte ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) wurden bei Patienten beobachtet, die eine langfristige Behandlung mit Febuxostat (5,5 %) erhielten und auch bei Patienten, die Allopurinol (5,8 %) in den offenen Langzeit-Verlängerungsstudien erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeitstudien nach Erteilung der Zulassung

Die CARES-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich kardiovaskulärer Folgen mit Febuxostat versus Allopurinol bei Patienten mit Gicht und einer schweren kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, darunter Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, koronarer oder zerebraler Revaskularisierung, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt wegen transitorisch ischämischer Attacke, peripherer Gefäßerkrankung oder Diabetes mellitus mit Anzeichen einer mikrovaskulären oder makrovaskulären Erkrankung. Um einen sHS-Wert unter 6 mg/dl zu erreichen, wurde die Dosis von Febuxostat von 40 mg bis 80 mg (unabhängig von der Nierenfunktion) titriert und die Dosis von Allopurinol in 100-mg-Schritten von 300 bis 600 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder

leichter Niereninsuffizienz und von 200 bis 400 mg bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz titriert.

Der primäre Endpunkt bei CARES war der Zeitpunkt des ersten Auftretens von schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), die sich aus nicht-tödlichem Herzinfarkt (MI), nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und instabiler Angina pectoris mit dringender Koronarrevaskularisation zusammensetzen. Es erfolgte eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT) der primären und sekundären Endpunkte, wobei alle Probanden einbezogen wurden, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation erhalten hatten. Insgesamt 56,6 % der Patienten brachen die Prüfbehandlung vorzeitig ab und 45 % der Patienten erschienen während der Studie nicht zu allen Untersuchungen. Insgesamt wurden 6.190 Patienten im Median 32 Monate lang begleitet, die Behandlungsdauer betrug im Median 728 Tage bei Patienten in der Febuxostat-Gruppe (n = 3098) und 719 Tage in der Allopurinol-Gruppe (n = 3092). Der primäre MACE-Endpunkt trat mit vergleichbarer Häufigkeit in den Febuxostat- und Allopurinol-Behandlungsgruppen auf (10,8 % versus 10,4 % der Patienten; Hazard Ratio [HR] 1,03; zweiseitiges, wiederholtes 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,89 – 1,21).

Bei der Analyse der einzelnen Faktoren von MACE war die Häufigkeit von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen bei Febuxostat höher als bei Allopurinol (4,3 % versus 3,2 % der Patienten; HR 1,34; 95%-KI 1,03 – 1,73). Die Häufigkeiten der anderen MACE-Ereignisse waren in der Febuxostat- und der Allopurinol-Gruppe vergleichbar, d. h. nicht-tödlicher Herzinfarkt (3,6 % versus 3,8 % der Patienten; HR 0,93; 95%-KI 0,72 – 1,21), nicht-tödlicher Schlaganfall (2,3 % versus 2,3 % der Patienten; HR 1,01; 95%-KI 0,73 – 1,41) und dringende Koronarrevaskularisation wegen instabiler Angina pectoris (1,6 % versus 1,8 % der Patienten; HR 0,86; 95%-KI 0,59 – 1,26). Die Gesamtmortalität war bei Febuxostat ebenfalls höher als bei Allopurinol (7,8 % versus 6,4 % der Patienten; HR 1,22; 95%-KI 1,01 – 1,47), was hauptsächlich auf der höheren Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen in dieser Gruppe beruht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeiten von adjudizierten Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz, von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Arrhythmien, die nicht mit einer Ischämie in Verbindung gebracht wurden, von venösen thromboembolischen Ereignissen und Krankenhausaufenthalten aufgrund von transitorischen ischämischen Attacken waren für Febuxostat und Allopurinol vergleichbar.

Die FAST-Studie war eine prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindetem Endpunkt zum Vergleich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils von Febuxostat mit dem von Allopurinol bei Patienten mit chronischer Hyperurikämie (unter Bedingungen, bei denen es bereits zu Uratablagerungen gekommen war) und mit kardiovaskulären Risikofaktoren (d. h. Patienten ab 60 Jahren und mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor). Die teilnahmeberechtigten Patienten erhielten vor der Randomisierung eine Allopurinol-Behandlung, wobei bei Bedarf Dosisanpassungen entsprechend der klinischen Beurteilung, den EULAR-Empfehlungen und der zugelassenen Dosierung vorgenommen wurden. Am Ende der Allopurinol-Einleitungsphase wurden die Patienten, die einen Serumharnsäurespiegel von $< 0,36$ mmol/l (< 6 mg/dl) aufwiesen oder die die maximal verträgliche Dosis oder die maximal zugelassene Dosis von Allopurinol erhielten, im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Febuxostat oder Allopurinol zu erhalten. Der primäre Endpunkt der FAST-Studie war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus dem zusammengesetzten Endpunkt der Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTIC), welcher Folgendes umfasste: i) Krankenhausaufenthalt wegen eines nicht tödlichen Herzinfarkts/eines Biomarker-positiven akuten Koronarsyndroms (ACS); ii) nicht-tödlicher Schlaganfall; iii) Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Die primäre Analyse basierte auf dem On-Treatment (OT)-Ansatz. Insgesamt wurden 6128 Patienten randomisiert, 3063 zur Febuxostat- und 3065 zur Allopurinol-Gruppe.

In der primären OT-Analyse war Febuxostat in Bezug auf die Inzidenz des primären Endpunkts Allopurinol nicht unterlegen; dieser trat unter Febuxostat bei 172 Patienten (1,72/100 Patientenjahre) im Vergleich zu 241 Patienten unter Allopurinol (2,05/100 Patientenjahre) auf, mit einer adjustierten HR von 0,85 (95%-KI 0,70 – 1,03), $p < 0,001$. Die OT-Analyse für den primären Endpunkt in der Untergruppe der Patienten mit einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder akuten Koronarsyndroms in der Vorgeschichte zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: Es gab 65 Patienten (9,5 %) mit Ereignissen in der Febuxostat-Gruppe und 83 Patienten (11,8 %) mit Ereignissen in der Allopurinol-Gruppe; adjustierte HR 1,02 (95%-KI: 0,74 – 1,42); $p = 0,202$.

Die Behandlung mit Febuxostat war nicht mit einem Anstieg der kardiovaskulären Todesfälle oder der Todesfälle aufgrund aller Ursachen assoziiert, weder in der Gesamtgruppe noch in der Untergruppe der Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzinfarkt, Schlaganfall oder akutem Koronarsyndrom. Insgesamt gab es in der Febuxostat-Gruppe weniger Todesfälle (62 kardiovaskuläre Todesfälle und 108 Todesfälle aufgrund aller Ursachen) als in der Allopurinol-Gruppe (82 kardiovaskuläre Todesfälle und 174 Todesfälle aufgrund aller Ursachen).

Unter Febuxostat-Behandlung kam es zu einer stärkeren Senkung der Harnsäurespiegel als unter Allopurinol-Behandlung.

Tumorlyse-Syndrom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat bei der Vorbeugung und Behandlung des Tumorlyse-Syndroms wurden in der FLORENCE-Studie (FLO-01) evaluiert. Febuxostat zeigte eine überlegene und schnellere Harnsäure-Senkung im Vergleich zu Allopurinol.

FLORENCE war eine randomisierte (1:1), doppelblinde Phase-3-Zulassungsstudie, in der 120 mg Febuxostat 1 x täglich mit 200 bis 600 mg Allopurinol täglich (mittlere tägliche Allopurinol-Dosis [\pm Standardabweichung] 349,7 \pm 112,90 mg) bezüglich der Kontrolle des Serumharnsäurespiegels verglichen wurden. Geeignete Patienten mussten für eine Allopurinol-Therapie infrage kommen oder keinen Zugang zu Rasburicase haben. Die primären Endpunkte waren *Area-Under-the-Curve*-Werte von Serumharnsäure (AUC sHS₀₋₈) und Veränderungen des Kreatinin-Serumspiegels (sC) jeweils an Tag 8 gegenüber Werten zu Studienbeginn (baseline).

Insgesamt waren 346 Patienten mit hämatologischen Malignomen und einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom eingeschlossen, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Die mittlere AUC sHS (mg·h/dl) war mit Febuxostat signifikant niedriger (514,0 \pm 225,71 versus 708,0 \pm 234,42; Differenz der angepassten Mittelwerte: -196,794 [95 % Konfidenzintervall: -238,600; -154,988]; $p < 0,0001$). Darüber hinaus waren die mittleren Serumharnsäurespiegel 24 Stunden nach Febuxostat-Gabe und an allen folgenden Zeitpunkten signifikant verringert. Keinen signifikanten Unterschied gab es zwischen Febuxostat und Allopurinol in Bezug auf eine Veränderung des Kreatinin-Serumspiegels (-0,83 % \pm 26,98 % versus -4,92 % \pm 16,70 %, Differenz der angepassten Mittelwerte: 4,0970 [95 % Konfidenzintervall: -0,6467; 8,8406]; $p=0,0903$). Auch bezüglich der sekundären Endpunkte Auftreten eines über Laborparameter nachweisbaren TLS (*laboratory* TLS: 8,1 % im Febuxostat - bzw. 9,2 % im Allopurinol-Arm; relatives Risiko: 0,875 [95 % Konfidenzintervall: 0,4408; 1,7369], $p=0,8488$) oder klinisch manifesten TLS (*clinical* TLS: 1,7 % im Febuxostat - bzw. 1,2 % im Allopurinol-Arm; relatives Risiko: 0,994 [95 % Konfidenzintervall: 0,9691; 1,0199]; $p=1,0000$) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Gesamthäufigkeit von therapiebedingten Zeichen und Symptomen betrug 67,6 % für Febuxostat versus 64,7 % für Allopurinol, die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen 6,4 % versus 6,4 %. In der FLORENCE Studie zeigte Febuxostat eine überlegene Kontrolle der Serumharnsäurespiegel gegenüber Allopurinol bei Patienten, die für das letztgenannte Arzneimittel vorgesehen waren. Derzeit liegen keine Daten vor, die Febuxostat mit Rasburicase vergleichen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat bei Patienten mit akutem schweren TLS, z. B. wenn bei ihnen andere Harnsäure-senkenden Therapien versagt haben, ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden erhöhten sich die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Febuxostat nach Verabreichung einfacher und multipler Dosen von 10 mg bis 120 mg dosisproportional. Für Dosen zwischen 120 mg und 300 mg wird für Febuxostat ein Anstieg der AUC beobachtet, der größer als der dosisproportionale Anstieg ist. Es erfolgt keine erkennbare Akkumulation bei der 1 x täglichen Anwendung von 10 mg bis 240 mg Febuxostat alle 24 Stunden. Febuxostat hat eine scheinbare mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 5 bis 8 Stunden.

Analysen zur Populationspharmakokinetik/-pharmakodynamik wurden bei 211 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt, die mit Febuxostat 40-240 mg 1 x täglich behandelt worden waren. Im Allgemeinen stimmen die durch diese Analysen geschätzten pharmakokinetischen Parameter von Febuxostat mit denen überein, die bei gesunden Probanden erhoben wurden. Dies

spricht dafür, dass gesunde Probanden repräsentativ für die pharmakokinetische/pharmakodynamische Bewertung in der Patientenpopulation mit Gicht sind.

Resorption

Febuxostat wird rasch (t_{max} von 1,0-1,5 h) und gut resorbiert (mindestens 84 %). Nach der Einnahme einfacher oder multipler oraler Dosen von 80 und 120 mg 1 x täglich beträgt die C_{max} etwa 2,8-3,2 µg/ml und 5,0-5,3 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit der Formulierung von Febuxostat-Tabletten wurde bislang nicht untersucht.

Nach der Einnahme multipler oraler Dosen von 80 mg 1 x täglich oder einer einmaligen Dosis von 120 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit trat eine Senkung der C_{max} um 49 % bzw. 38 % sowie ein Rückgang der AUC um 18 % bzw. 16 % auf. Jedoch wurde keine klinisch signifikante Veränderung im prozentualen Rückgang der Serumharnsäurekonzentration beobachtet, sofern dies geprüft wurde (multiple Dosen von 80 mg). Demnach kann Febuxostat unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Steady-state-Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von Febuxostat liegt im Bereich von 29 bis 75 l nach Einnahme von Dosen von 10-300 mg. Die Plasmaproteinbindung von Febuxostat beträgt etwa 99,2 % (primäre Bindung an Albumin) und ist über die Konzentrationsbreite, die mit Dosen von 80 und 120 mg erreicht wird, konstant. Die Plasmaproteinbindung der aktiven Metaboliten liegt im Bereich von etwa 82 % bis 91 %.

Biotransformation

Febuxostat wird weitgehend durch Konjugation über das Uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UDPGT)-Enzymsystem sowie durch Oxidation über das Cytochrom P450 (CYP)-System verstoffwechselt. Vier pharmakologisch wirksame Hydroxylmetaboliten wurden ermittelt, von denen drei im menschlichen Plasma nachzuweisen sind. *In-vitro*-Studien bei humanen Lebermikrosomen zeigten, dass diese oxidativen Metaboliten vorwiegend durch CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 oder CYP2C9 gebildet werden, und dass Febuxostatglucuronid hauptsächlich durch UGT 1A1, 1A8 und 1A9 entsteht.

Elimination

Febuxostat wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren eliminiert. Nach Einnahme einer 80-mg-Dosis von ^{14}C -markiertem Febuxostat fanden sich etwa 49 % der Dosis im Urin als unverändertes Febuxostat (3 %), Acylglucuronid des Wirkstoffs (30 %), dessen bekannte oxidative Metaboliten und ihrer Konjugate (13 %) sowie als weitere unbekannte Metaboliten (3 %) wieder. Neben der Ausscheidung über den Urin fanden sich auch etwa 45 % der Dosis im Stuhl als unverändertes Febuxostat (12 %), Acylglucuronid des Wirkstoffs (1 %), dessen bekannte oxidative Metaboliten und ihrer Konjugate (25 %) sowie als weitere unbekannte Metaboliten (7 %) wieder.

Nierenfunktionseinschränkung

Nach der Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung veränderte sich die C_{max} von Febuxostat nicht im Verhältnis zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die mittlere Gesamt-AUC von Febuxostat nahm um etwa das 1,8-Fache von 7,5 µg×h/ml in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion auf 13,2 µg×h/ml in der Gruppe mit schwerer Nierendysfunktion zu. Die C_{max} und AUC der aktiven Metaboliten erhöhten sich um das bis zu 2- bzw. 4-Fache. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

Nach Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klassifikation A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) Leberfunktionseinschränkung veränderte sich die C_{\max} und AUC von Febuxostat und dessen Metaboliten nicht signifikant im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassifikation C) durchgeführt.

Alter

Es wurden keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf die AUC von Febuxostat oder dessen Metaboliten nach Einnahme multipler oraler Dosen von Febuxostat bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden beobachtet.

Geschlecht

Nach Einnahme multipler Dosen von Febuxostat waren die C_{\max} und die AUC bei Frauen um 24 % bzw. 12 % höher als bei Männern. Allerdings waren die gewichtskorrigierten C_{\max} und AUC für die Geschlechter ähnlich. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wirkungen in nicht-klinischen Studien wurden generell bei Expositionen beobachtet, die über der maximal beim Menschen auftretenden Exposition lagen.

Die pharmakokinetische Modellierung und Simulation von Rattendaten legt nahe, dass die klinische Dosis von Mercaptopurin/Azathioprin bei gleichzeitiger Anwendung mit Febuxostat auf 20 % oder weniger der zuvor verordneten Dosis reduziert werden sollte, um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität

Bei männlichen Ratten wurde eine statistisch signifikante Zunahme von Harnblasentumoren (Übergangszellpapillome und Karzinome) nur in Zusammenhang mit Xanthin-Steinen in der hochdosiert behandelten Gruppe, bei etwa dem 11-Fachen der Exposition beim Menschen, gefunden. Weder bei männlichen noch bei weiblichen Mäusen oder Ratten gab es eine signifikante Zunahme einer anderen Tumorart. Diese Befunde werden als Folge einer speziesspezifischen Purinmetabolisierung und Urinzusammensetzung gesehen und für die klinische Anwendung als nicht relevant erachtet.

Eine Standardbatterie von Tests zur Genotoxizität ließ keine biologisch relevanten genotoxischen Wirkungen von Febuxostat erkennen.

Es wurde festgestellt, dass Febuxostat in oralen Dosen von bis zu 48 mg/kg/Tag keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsleistung von männlichen und weiblichen Ratten hat.

Es gab keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität, teratogene Wirkungen oder schädliche Einflüsse auf den Fetus durch Febuxostat. Bei hohen Dosen, die etwa beim 4,3-Fachen der humantherapeutischen Exposition lagen, trat mütterliche Toxizität auf, die einherging mit einer Senkung der Aufzuchtleistung und einer Entwicklungsverzögerung bei den Nachkommen von Ratten. Teratologische Studien bei tragenden Ratten mit Expositionen, die etwa das 4,3-Fache und bei tragenden Kaninchen mit Expositionen, die etwa das 13-Fache der humantherapeutischen Exposition betrug, ergaben keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 oder 84 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 Filmtabletten: EU/1/18/1347/005
28 Filmtabletten: EU/1/18/1347/006
56 Filmtabletten: EU/1/18/1347/007
84 Filmtabletten: EU/1/18/1347/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. März 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Krka 80 mg Filmtabletten

Febuxostat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 80 mg Febuxostat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose (als Monohydrat).
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Febuxostat Krka 80 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Krka 120 mg Filmtabletten

Febuxostat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 120 mg Febuxostat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose (als Monohydrat).
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 Filmtabletten: EU/1/18/1347/005

28 Filmtabletten: EU/1/18/1347/006

56 Filmtabletten: EU/1/18/1347/007

84 Filmtabletten: EU/1/18/1347/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Febuxostat Krka 120 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Krka 80 mg Tabletten

Febuxostat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Febuxostat Krka 120 mg Tabletten

Febuxostat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Febuxostat Krka 80 mg Filmtabletten Febuxostat Krka 120 mg Filmtabletten Febuxostat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Febuxostat Krka und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Febuxostat Krka beachten?
3. Wie ist Febuxostat Krka einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Febuxostat Krka aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Febuxostat Krka und wofür wird es angewendet?

Febuxostat Krka Tabletten enthalten den Wirkstoff Febuxostat und werden zur Behandlung von Gicht angewendet, die mit einem Harnsäure (Urat)-Überschuss im Körper zusammenhängt. Bei manchen Menschen häuft sich die Harnsäure im Blut an und kann Konzentrationen erreichen, die so hoch sind, dass Harnsäure unlöslich wird. Wenn dies passiert, können sich in Ihren Gelenken und Nieren sowie deren Umgebung Uratkristalle bilden. Diese Kristalle können plötzlich schwere Schmerzen, Rötung, Wärmegefühl und Gelenkschwellung (bekannt als Gichtanfall) verursachen. Unbehandelt können sich größere Kristallablagerungen, die als Gichtknoten bezeichnet werden, in den Gelenken und deren Umgebung bilden. Diese Gichtknoten können Gelenke und Knochen schädigen.

Febuxostat Krka wirkt, indem es die Harnsäurekonzentration im Blut senkt. Wenn Sie die Harnsäurekonzentration durch die 1 x tägliche Einnahme von Febuxostat Krka niedrig halten, wird die Kristallbildung verhindert und auf diese Weise mit der Zeit eine Minderung der Beschwerden erreicht. Wird die Harnsäurekonzentration über eine ausreichend lange Zeit niedrig gehalten, kann dies auch ein Schrumpfen der Gichtknoten bewirken.

Febuxostat Krka 120 mg Tabletten werden auch angewendet, um hohe Harnsäurekonzentrationen im Blut zu behandeln und ihnen vorzubeugen. Diese können auftreten, wenn Sie mit einer Chemotherapie gegen Blutkrebs beginnen. Bei einer Chemotherapie werden Krebszellen zerstört, woraufhin die Harnsäurekonzentration im Blut steigt, wenn die Bildung von Harnsäure nicht verhindert wird.

Febuxostat Krka ist für Erwachsene bestimmt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Febuxostat Krka beachten?

Febuxostat Krka darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Febuxostat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Febuxostat Krka einnehmen:

- wenn Sie Herzschwäche, Herzprobleme oder Schlaganfall haben oder hatten,
- wenn Sie Nierenfunktionsstörungen und/oder schwerwiegende allergische Reaktionen gegenüber Allopurinol (einem Arzneimittel zur Gichtbehandlung) haben oder hatten,
- wenn Sie Leberfunktionsstörungen oder Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests haben oder hatten,
- wenn Sie aufgrund einer hohen Harnsäurekonzentration in Folge des Lesch-Nyhan-Syndroms (eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich zu viel Harnsäure im Blut befindet) behandelt werden,
- wenn Sie an einem Schilddrüsenproblem leiden.

Sollte bei Ihnen eine allergische Reaktion auf Febuxostat Krka auftreten, beenden Sie sofort die Einnahme dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4). Mögliche Zeichen einer allergischen Reaktion könnten sein:

- Hautausschlag, einschließlich schwerer Formen (z. B. Blasen, Knötchen, juckender, schuppender Hautausschlag), Juckreiz
- Schwellung der Gliedmaßen oder des Gesichts
- Atembeschwerden
- Fieber mit vergrößerten Lymphknoten
- aber auch schwerwiegende, lebensbedrohliche allergische Zustände mit Herz- und Kreislaufstillstand.

Ihr Arzt wird ggf. entscheiden, die Behandlung mit Febuxostat Krka dauerhaft zu beenden.

Selten gab es Berichte über möglicherweise lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom) unter der Anwendung von Febuxostat. Diese erschienen anfänglich als rötliche, zielscheibenähnliche Punkte oder kreisförmige Stellen, oft mit zentraler Blasenbildung am Rumpf. Dazu können auch zählen: Ulzera im Mund, Rachen, Nase und an den Genitalien, sowie eine Bindehautentzündung (rote und geschwollene Augen). Der Hautausschlag kann zu großflächiger Blasenbildung oder Abschälen der Haut fortschreiten.

Wenn es bei Ihnen unter der Anwendung von Febuxostat zu einem Stevens-Johnson-Syndrom gekommen ist, darf die Behandlung mit Febuxostat Krka zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Wenn bei Ihnen ein Hautausschlag oder diese Hautsymptome auftreten, suchen Sie sofort den Rat eines Arztes und informieren Sie ihn, dass Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie im Moment einen Gichtanfall haben (plötzliches Auftreten von schweren Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Rötung, Wärmegefühl und Gelenkschwellung), warten Sie bis der Gichtanfall abgeklungen ist, bevor Sie mit der Behandlung mit Febuxostat Krka beginnen.

Bei manchen Patienten kann es zu einem Gichtanfall kommen, wenn sie mit der Einnahme von bestimmten Arzneimitteln zur Kontrolle der Harnsäurekonzentration beginnen. Das muss nicht bei jedem so sein, könnte aber auch bei Ihnen, insbesondere während der ersten Behandlungswochen oder -monate, auftreten, wenn Sie Febuxostat Krka einnehmen. Auch bei einem Gichtanfall müssen Sie unbedingt Febuxostat Krka weiter einnehmen, da Febuxostat Krka trotzdem wirkt und die Harnsäurekonzentration senkt. Im Laufe der Zeit werden solche Anfälle weniger häufig auftreten und weniger schmerzhaft sein, wenn Sie Febuxostat Krka weiterhin jeden Tag einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihnen bei Bedarf noch andere Arzneimittel verschreiben, um einem Gichtanfall vorzubeugen oder um die damit verbundenen Symptome (wie Schmerzen und Gelenkschwellung) zu behandeln.

Bei Patienten mit sehr hohen Harnsäurespiegeln (z. B. während einer Krebs-Chemotherapie) könnte die Behandlung mit Harnsäure-senkenden Arzneimitteln zur Anreicherung von Xanthin in den Harnwegen führen, möglicherweise mit Entstehung von Steinen. Allerdings wurde dies nicht bei Patienten beobachtet, die mit Febuxostat wegen eines Tumorlyse-Syndroms behandelt wurden.

Ihr Arzt könnte Sie um Bluttests bitten, um zu überprüfen, ob Ihre Leber normal arbeitet.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 18 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen sind.

Einnahme von Febuxostat Krka zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die eine der nachfolgend genannten Substanzen enthalten, da Wechselwirkungen mit Febuxostat Krka auftreten können und Ihr Arzt sich möglicherweise notwendige Maßnahmen überlegen möchte.

- Mercaptopurin (zur Behandlung von Krebs)
- Azathioprin (zur Herabsetzung der Immunabwehr)
- Theophyllin (zur Behandlung von Asthma)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Febuxostat Krka Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Febuxostat Krka sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Es ist nicht bekannt, ob Febuxostat in die Muttermilch übergehen kann. Sie sollten Febuxostat Krka nicht einnehmen, wenn Sie stillen oder planen zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Seien Sie sich bewusst, dass während der Behandlung Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen und Taubheitsgefühl oder Hautprickeln auftreten können. In diesen Fällen sollten Sie nicht selbst fahren oder Maschinen bedienen.

Febuxostat Krka enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie Febuxostat Krka daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Febuxostat Krka einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die übliche Dosis beträgt eine Tablette täglich. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, wenn Sie Schwierigkeiten haben, diese im Ganzen zu schlucken.
- Die Tabletten sind zum Einnehmen. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.

Gicht

Febuxostat Krka ist als 80 mg Tablette oder als 120 mg Tablette erhältlich. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie am besten geeignete Stärke verschreiben.

Führen Sie die tägliche Einnahme von Febuxostat Krka fort, auch wenn bei Ihnen kein Gichtanfall oder Gichtschub auftritt.

Vorbeugung und Behandlung hoher Harnsäurekonzentrationen bei Patienten unter Krebs-Chemotherapie

Febuxostat Krka ist als 120 mg Tablette erhältlich.

Beginnen Sie zwei Tage vor der Chemotherapie mit der Einnahme von Febuxostat Krka und führen Sie die Anwendung entsprechend der Empfehlung Ihres Arztes fort. In der Regel ist die Behandlung kurzzeitig.

Wenn Sie eine größere Menge von Febuxostat Krka eingenommen haben als Sie sollten

Falls Sie unabsichtlich eine Überdosis eingenommen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.

Wenn Sie die Einnahme von Febuxostat Krka vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Febuxostat Krka vergessen haben, holen Sie diese schnellstmöglich nach, es sei denn die nächste Einnahme steht kurz bevor. In diesem Fall lassen Sie die vergessene Tablette aus und nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Febuxostat Krka abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Febuxostat Krka nicht ohne Anweisung Ihres Arztes ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Wenn Sie die Einnahme von Febuxostat Krka abbrechen, kann Ihre Harnsäurekonzentration wieder ansteigen, und Ihre Beschwerden können sich verschlimmern, weil sich neue Uratkristalle in Ihren Gelenken und Nieren sowie deren Umgebung bilden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder suchen Sie eine nahe gelegene Notaufnahme auf, wenn die folgenden seltenen Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) auftreten, da eine schwere allergische Reaktion folgen könnte:

- anaphylaktische Reaktionen, Arzneimittelüberempfindlichkeit (siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- möglicherweise lebensbedrohliche Hautausschläge, die gekennzeichnet sind durch Blasenbildung und Abschälungen von Haut und Schleimhäuten, z. B. von Mund und Genitalien, schmerzhafte Ulzera im Mund und/oder im Genitalbereich, begleitet von Fieber, Halsschmerzen und Müdigkeit (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse), oder durch vergrößerte Lymphknoten, Lebervergrößerung, Hepatitis (bis hin zu Leberversagen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen – DRESS) (siehe Abschnitt 2.)
- Hautausschlag am ganzen Körper

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- auffällige Lebertestwerte
- Durchfall
- Kopfschmerzen
- Hautausschlag (einschließlich verschiedener Arten von Hautausschlag, siehe unten in den Abschnitten „Gelegentliche Nebenwirkungen“ sowie „Seltene Nebenwirkungen“)
- Übelkeit
- Erhöhung der Gichtsymptome
- lokale Schwellung aufgrund von Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem)
- Schwindelgefühl/Benommenheit
- Kurzatmigkeit
- Juckreiz
- Schmerzen in den Extremitäten, Muskel- und Gelenkschmerzen
- Abgeschlagenheit

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht genannt wurden, sind im Folgenden aufgeführt.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- verminderter Appetit, Änderung der Blutzuckerwerte (Diabetes) sowie damit verbundene Symptome wie übermäßiger Durst, erhöhte Blutfettwerte, Gewichtszunahme
- Herabsetzung des Geschlechtstriebes
- Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit
- Taubheitsgefühl, Hautprickeln, vermindertes oder verändertes Tastempfinden (Hypoästhesie, Hemiparese oder Parästhesie), veränderter Geschmackssinn, verminderter Geruchssinn (Hyposmie)
- Auffälligkeiten im EKG (Elektrokardiogramm), unregelmäßiger oder schneller Herzschlag, Herzklopfen (Palpitation)
- Hitzewallungen oder Flush (z. B. Rötung des Gesichts oder Halses), erhöhter Blutdruck, Blutungen (wurden nur bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie gegen Blutkrankheiten erhielten)
- Husten, Beschwerden oder Schmerzen des Brustkorbs, Entzündungen der Nasengänge und/oder des Halses (Infektionen der oberen Atemwege), Bronchitis, Infektionen der unteren Atemwege
- Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Blähungen, Schmerzen im Oberbauch, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, häufigerer Stuhlgang, Erbrechen, Magenbeschwerden
- juckender Hautausschlag, Nesselsucht, Hautentzündung, Hautverfärbung, kleine rote oder violette Punkte auf der Haut, kleine, flache rote Punkte auf der Haut, flache rote Zone auf der Haut, die bedeckt ist mit kleinen, zusammenfließenden Unebenheiten, Hautausschlag, rote Zonen und Punkte auf der Haut, vermehrtes Schwitzen, nächtliches Schwitzen, Haarausfall, Hautrötungen (Erythem), Schuppenflechte (Psoriasis), Ekzem, sonstige Hauterkrankungen
- Muskelkrampf, Muskelschwäche, Schleimbeutelentzündung oder Arthritis (Gelenkentzündung, die üblicherweise von Schmerz, Schwellung und/oder Steifheit begleitet ist), Rückenschmerzen, Muskelanspannung, Muskel- und/oder Gelenksteifheit
- Blut im Urin, auffällig häufiges Wasserlassen, auffällige Urintestwerte (erhöhte Proteinwerte im Urin), Funktionsstörungen der Nieren, Harnwegsinfektion
- Brustkorbschmerzen, Brustkorbbeschwerden
- Steine in der Gallenblase oder in den Gallengängen (Cholelithiasis)
- Erhöhung der Blutspiegel von Schilddrüsen-stimulierendem Hormon (TSH)
- veränderte Blutwerte oder Menge an Blutzellen oder Blutplättchen (auffälliger Bluttest)
- Nierensteine
- Erektionsprobleme
- erniedrigte Aktivität der Schilddrüse
- verschwommenes Sehen, verändertes Sehen
- Ohrenklingeln
- laufende Nase
- Mundulcerationen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse: häufige Symptome sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
- Harndrang
- Schmerzen
- Unwohlsein
- INR-Blutgerinnungswert erhöht
- Quetschung
- Schwellung der Lippen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Muskelschädigung, die in seltenen Fällen schwerwiegend sein kann. Dies kann zu Muskelbeschwerden führen und kann, insbesondere, wenn Sie sich zur gleichen Zeit unwohl fühlen oder eine erhöhte Temperatur haben, durch einen krankhaften Muskelabbau bedingt sein. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Muskelschmerzen, -druckempfindlichkeit oder -schwäche auftreten.
- ausgeprägte Schwellungen von tieferen Hautschichten, insbesondere um die Augen, an den

- Genitalien, Händen, Füßen oder der Zunge, möglicherweise einhergehend mit plötzlichen Atembeschwerden
- hohes Fieber in Verbindung mit masernähnlichem Hautausschlag, vergrößerte Lymphknoten, Lebervergrößerung, Hepatitis (bis hin zu Leberversagen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozytose, mit oder ohne Eosinophilie)
 - verschiedene Hautausschläge (z. B. mit weißen Punkten, mit Bläschen, mit eitrigen Bläschen, mit Hautabschuppungen, masernähnliche Ausschläge), großflächige Hautrötung, Nekrose und blasige Ablösung der Oberhaut und Schleimhäute, in der Folge Abschälung (Exfoliation) und mögliche Sepsis (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse)
 - Nervosität
 - Durstgefühl
 - Gewichtsabnahme, verstärkter Appetit, unkontrollierter Verlust des Appetits (Anorexie)
 - Anormal niedrige Anzahl von Blutzellen (weiße oder rote Blutzellen oder Blutplättchen)
 - Veränderung oder Verringerung der Urinmenge aufgrund einer Entzündung der Nieren (tubulo-interstitielle Nephritis)
 - Entzündung der Leber (Hepatitis)
 - Gelbfärbung der Haut (Ikterus)
 - Entzündung der Gallenblase
 - Leberschädigung
 - Erhöhung der Blutspiegel von Kreatinphosphokinase (dies weist auf eine Muskelschädigung hin)
 - plötzlicher Herztod
 - geringe Anzahl von roten Blutzellen (Blutarmut)
 - Niedergeschlagenheit
 - Schlafstörung
 - Geschmacksverlust
 - Brennendes Gefühl
 - Schwindel
 - Kreislaufkollaps
 - Lungenentzündung (Pneumonie)
 - Wunden im Mund, Entzündung der Mundschleimhaut
 - Magen-Darm-Durchbruch
 - Rotatoren-Manschetten-Syndrom
 - Rheumatische Polymyalgie
 - Wärmegefühl
 - plötzlicher Sehverlust aufgrund der Verstopfung einer Arterie im Auge

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Field Code Changed

5. Wie ist Febuxostat Krka aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der

Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Febuxostat Krka enthält

- Der Wirkstoff ist Febuxostat.
Jede Filmtablette enthält 80 mg Febuxostat.
Jede Filmtablette enthält 120 mg Febuxostat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) im Tablettenkern und Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E 171), Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172) – nur für die 80 mg Filmtabletten, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) – nur für die 120 mg Filmtabletten im Filmüberzug.
Siehe Abschnitt 2 "Febuxostat Krka enthält Lactose und Natrium".

Wie Febuxostat Krka aussieht und Inhalt der Packung

Febuxostat Krka 80 mg Filmtabletten (Tabletten) sind rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Tablettenmaße: ca. 16 mm x 8 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Febuxostat Krka 120 mg Filmtabletten (Tabletten) sind bräunlichgelbe, leicht bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Tablettenmaße: ca. 19 mm x 8 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Febuxostat Krka ist in Packungen zu 14, 28, 56 oder 84 Filmtabletten in Blisterpackungen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Field Code Changed