

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Krka 80 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

### Pomocná látka so známym účinkom

- laktóza: 73 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružovkasté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Rozmery tablety: približne 16 mm × 8 mm. Deliaci ryha slúži len na rozdelenie tablety pre ľahšie prehĺtanie a nie na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

Febuxostat Krka je určený dospelým.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

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

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

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

#### *Starší ľudia*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

Úpraviť dávku nie je potrebné pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu sa neštudovala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C).

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Kardiovaskulárne poruchy

U pacientov s už existujúcimi závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárnych príhod pri febuxostáte v porovnaní s alopurinolom.

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

Liečba tejto skupiny pacientov sa má vykonávať opatrne a pacienti sa majú pravidelne sledovať. Ďalšie podrobnosti o kardiovaskulárnej bezpečnosti febuxostátu nájdete v časti 4.8 a časti 5.1.

#### Alergia na lieky/precitlivosť

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

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

#### Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

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

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

### Ukladanie xantínu

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

### Meraptopurín/azatioprín

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

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

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

### Príjemcovia orgánových transplantátov

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

### Teofylín

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

### Poruchy funkcie pečene

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

### Poruchy štítnej žľazy

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

### Pomocné látky

Febuxostat Krka obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Merkaptopurín/azatioprín

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

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

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

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

### Rosiglitazón/substráty CYP2C8

In vitro sa preukázalo, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2C8. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podanie perorálnej dávky 120 mg febuxostátu raz denne s jednou dávkou 4 mg perorálne podaného rosiglitazónu nemalo účinok na farmakokinetiku rosiglitazónu a jeho metabolit Ndemetyl rosiglitazón, febuxostát nie je inhibítorom enzýmu CYP2C8 in vivo. Súbežné podanie febuxostátu s rosiglitazónom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky pre tieto liečivá.

### Teofylín

Interakčná štúdia so zdravými dobrovoľníkmi bola vykonaná s febuxostátom na zhodnotenie, či inhibícia xantínoxidázy (XO) môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii, ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov XO. Výsledky štúdie preukázali, že súčasné podanie 80 mg febuxostátu raz denne s teofylínom 400 mg v jednej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Osobitná opatrnosť pri súčasnom podávaní teofylínu a febuxostátu preto nie je potrebná. Nie sú dostupné údaje pre febuxostát 120 mg.

### Naproxén a iné inhibítory glukuronidácie

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

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

### Induktory glukuronidácie

Silné induktory enzýmu UGT by mohli viesť k zvýšenému metabolizmu a zníženej účinnosti febuxostátu. Monitorovanie kyseliny močovej v sére sa preto odporúča 1 - 2 týždne po začatí liečby silným induktorom glukuronidácie. Naopak, skončenie liečby induktorom by mohlo viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám febuxostátu.

### Kolchicín/indometacín/hydrochlorotiazid/warfarín

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

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

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

#### Dezipramín/substráty CYP2D6

Pri pokusoch *in vitro* sa preukázalo, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2D6. V štúdií so zdravými osobami spôsobilo 120 mg febuxostátu QD priemerne 22 % nárast AUC dezipramínu, substrátu CYP2D6, čo naznačuje možný slabý inhibičný účinok febuxostátu na enzým CYP2D6 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že súbežné podávanie febuxostátu s inými substrátmi CYP2D6 bude vyžadovať upravenie dávky pre tieto liečivá.

#### Antacidá

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

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

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa febuxostát vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie tohto liečiva do mlieka a zhoršený vývin dojčených mláďat. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Febuxostát sa nesmie používať počas dojčenia.

#### Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pri užívaní febuxostátu boli hlásené ospalivosť, závraty, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti by mali dbať na opatrnosť pred tým, ako budú viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, ak nie sú ubezpečení, že Febuxostat Krka nemá nežiaduci vplyv na ich výkonnosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách (4 072 osôb liečených dávkou od najmenej 10 mg do 300 mg), postregistračných štúdiách bezpečnosti (štúdia FAST: 3001 subjektov liečených dávkou najmenej 80 mg do 120 mg) a počas obdobia po uvedení lieku na trh sú vzplanutia

dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, **závraty**, **dyspnoe**, vyrážka, **pruritus**, **atralgia**, **myalgia**, **bolesť v končatinách**, **edém** a **únava**. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostát, z ktorých niektoré boli spojené so systémovými príznakmi a zriedkavé prípady náhleho srdcového úmrtia, sa vyskytli po uvedení lieku na trh.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie sú uvedené časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali u pacientov liečených febuxostátom. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Zriedkavé</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, <b>anémia</b> <sup>#</sup>
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u> Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, <b>hypotyreóza</b> <sup>#</sup>
Poruchy oka	<u>Menej časté</u> Rozmazané videnie <u>Zriedkavé</u> <b>Oklúzia sietnicovej artérie</b> <sup>#</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Časté</u> *** Vzplanutie dny <u>Menej časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti <u>Zriedkavé</u> Zníženie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, anorexia
Psychické poruchy	<u>Menej časté</u> Znížené libido, nespavosť <u>Zriedkavé</u> Nervozita, <b>depresívna nálada</b> <sup>#</sup> , <b>poruchy spánku</b> <sup>#</sup>
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolesť hlavy, <b>závraty</b> <u>Menej časté</u> <b>Parestézia</b> , hemiparéza, <b>letargia</b> <sup>#</sup> , ospalivosť, zmenená chuť, hypestézia, hyposmia <u>Zriedkavé</u> <b>Ageúzia</b> <sup>#</sup> , <b>pocit pálenia</b> <sup>#</sup>
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Menej časté</u> Tinitus <u>Zriedkavé</u> <b>Vertigo</b> <sup>#</sup>
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Fibrilácia predsieni, palpitácie, <b>abnormálne EKG</b> , <b>arytmia</b> <sup>#</sup> <u>Zriedkavé</u> Náhle srdcové úmrtie*
Cievne poruchy	<u>Menej časté</u>

	Hypertenzia, <b>sčervenanie</b> , návaly tepla <b>Zriedkavé</b> <b>Obehový kolaps<sup>#</sup></b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<b>Časté</b> Dyspnoe <b>Menej časté</b> Bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, <b>infekcia dolných dýchacích ciest<sup>#</sup></b> , kašeľ, <b>rinorea<sup>#</sup></b> <b>Zriedkavé</b> <b>Pneumónia<sup>#</sup></b>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<b>Časté</b> Hnačka**, nevoľnosť <b>Menej časté</b> Bolesti brucha, <b>bolesť brucha v hornej časti<sup>#</sup></b> , distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, vracanie, suchosť v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti, <b>vredy v ústach, opuch pier<sup>#</sup></b> , <b>pankreatitída</b> <b>Zriedkavé</b> <b>Gastrointestinálna perforácia<sup>#</sup>, stomatitída<sup>#</sup></b>
Poruchy pečene a žlčových ciest	<b>Časté</b> Abnormálna funkcia pečene** <b>Menej časté</b> Žlčové kamene <b>Zriedkavé</b> Hepatitída, žltacka*, poškodenie pečene*, <b>cholecystitída<sup>#</sup></b>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<b>Časté</b> Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie), <b>pruritus</b> <b>Menej časté</b> Dermatitída, urtikária, poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, <b>hyperhidróza, alopecia, ekzém<sup>#</sup>, erytém, nočné potenie<sup>#</sup>, psoriáza<sup>#</sup>, svrbivá vyrážka<sup>#</sup></b> <b>Zriedkavé</b> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov- Johnsonov syndróm*, angioedém*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, morbilliformná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<b>Časté</b> <b>Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách<sup>#</sup></b> <b>Menej časté</b> <b>Artritída, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť,</b> <b>svalové spazmy, napätie svalov, burzitída, opuch</b> <b>kĺbov<sup>#</sup>, bolesť chrbta<sup>#</sup>, muskuloskeletálna</b> <b>stuhnutosť<sup>#</sup>, stuhnutosť kĺbov</b> <b>Zriedkavé</b> Rabdomyolýza*, <b>syndróm rotátorovej manžety<sup>#</sup>,</b> <b>reumatická polymyalgia<sup>#</sup></b>



Poruchy obličiek a močovej sústavy	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematúria, polakisúria, proteinúria, <b>nutkanie na močenie</b> , <b>infekcia močových ciest<sup>#</sup></b> <u>Zriedkavé</u> Tubulointerstiálna nefritída*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém, <b>únava</b> <u>Menej časté</u> <b>Bolesť na hrudi, dyskomfort na hrudi, bolesť<sup>#</sup>, malátnosť<sup>#</sup></b> <u>Zriedkavé</u> Smäd, <b>pocit horúčavy<sup>#</sup></b>
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie WBC, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátovaj dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, <b>zvýšená hodnota INR<sup>#</sup></b> <u>Zriedkavé</u> Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi*
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	<u>Menej časté</u> <b>Kontúzia<sup>#</sup></b>

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

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

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

**# Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postregistračných štúdií bezpečnosti.**

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### 4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

##### Mechanizmus účinku

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

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť febuxostátu bola preukázaná v troch pivotných štúdiách fázy 3 (dve pivotné štúdie APEX a FACT, a v ďalšej štúdií CONFIRMS popísaných nižšie), ktoré boli uskutočnené na 4 101 pacientoch s hyperurikémiou a dnou. V každej pivotnej štúdií fázy 3 preukázal febuxostát lepšiu schopnosť znížiť a udržať sérové koncentrácie kyseliny močovej v porovnaní s alopurinolom. Primárny cieľový parameter účinnosti v štúdiách APEX a FACT predstavoval podiel pacientov, ktorí mali sérové koncentrácie kyseliny močovej za posledné 3 mesiace < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). V ďalšej štúdií CONFIRMS vo fáze 3, ktorej výsledky boli prvýkrát dostupné po vydaní prvého rozhodnutia o registrácii febuxostátu, primárnym cieľovým parametrom účinnosti bol podiel pacientov, ktorých sérová koncentrácia urátov bola < 6,0 mg/dl na záverečnom vyšetrení. Do týchto štúdií neboli zahrnutí pacienti s orgánovými transplantáciami (pozri časť 4.2).

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

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

*Štúdia FACT:* Štúdia kontrolovaná febuxostátom a alopurinolom (FACT) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 52 týždňov. Sedemstošesťdesiat pacientov (760) bolo

randomizovaných na: febuxostát 80 mg raz denne (n = 256), febuxostát 120 mg raz denne (n = 251) alebo alopurinol 300 mg raz denne (n = 253).

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

V tabuľke 2 sú výsledky primárneho cieľového parametra účinnosti:

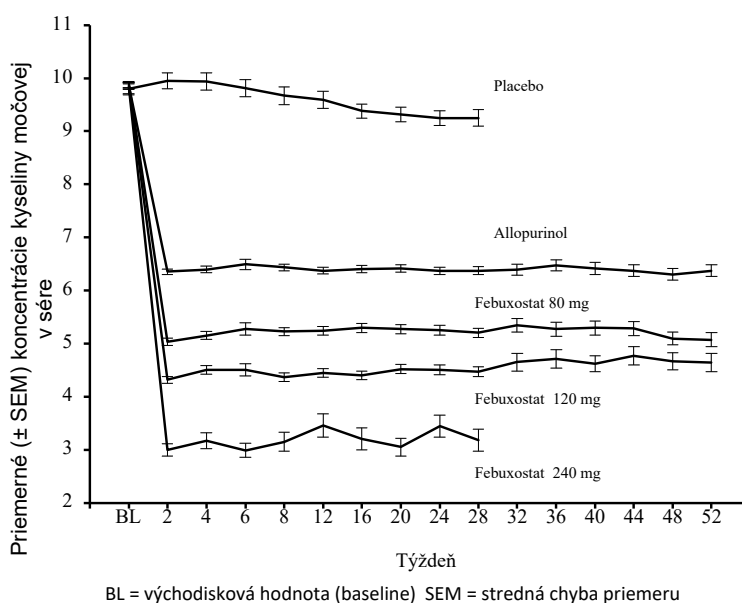
**Tabuľka 2**  
**Percento pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Posledné tri mesačné návštevy**

Štúdia	febuxostát 80 mg QD	febuxostát 120 mg QD	alopurinol 300/100 mg QD <sup>1</sup>
APEX (28 týždňov)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 týždňov)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Kombinované výsledky	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

<sup>1</sup>výsledky od subjektov, ktorým bolo podávané buď 100 mg QD (n = 10: pacienti so sérovým kreatinínom > 1,5 and ≤ 2,0 mg/dl) alebo 300 mg QD (n = 509) boli kvôli analýzám zoskupené.  
\* p < 0,001 vs alopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

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

**Obrázok 1**  
**Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v kombinácii pivotných štúdií fázy 3**



Poznámka: 509 pacientov užívalo alopurinol v dávke 300 mg raz denne; 10 pacientov so sérovým

kreatinínom  $> 1,5$  a  $\leq 2,0$  mg/dl dostávalo 100 mg raz denne. (10 pacientov z 268 v štúdií APEX). Na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostátu sa použilo 240 mg febuxostátu, čo je dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka.

Štúdia CONFIRMS: štúdia CONFIRMS bola randomizovaná kontrolovaná 26-týždňová štúdia fázy 3, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostátu 40 mg a 80 mg v porovnaní s alopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. Dvetisíc dvestošesťdesiatdeväť (2 269) pacientov bolo randomizovaných medzi febuxostát 40 mg raz denne ( $n = 757$ ), febuxostát 80 mg raz denne ( $n = 756$ ) alebo alopurinol 300/200 mg raz denne ( $n = 756$ ). Najmenej 65 % pacientov malo miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (s klírensom kreatinínu 30 - 89 ml/min). Profylaxia pred opätovným vzplanutím dny bola povinná po dobu 26 týždňov.

Podiel pacientov, ktorí pri záverečnej návšteve mali sérové koncentrácie urátov  $< 6,0$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ), bol 45 % pri 40 mg febuxostátu, 67 % pri 80 mg febuxostátu a 42 % pri 300/200 mg alopurinolu.

#### *Primárny cieľový parameter v podskupine pacientov s poruchou funkcie obličiek*

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

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

V štúdií CONFIRMS bola prospektívne definovaná analýza pacientov s dnou a s poruchou funkcie obličiek, ktorá preukázala, že u pacientov s dnou a miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (65 % študovaných pacientov) bol na zníženie sérových koncentrácií urátov pod 6 mg/dl významne účinnejší febuxostát ako alopurinol 300/200 mg.

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

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

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

#### *Klinické výsledky: percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnového záchvatu*

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

Štúdia FACT: počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť osôb (36 %) v skupine liečenej febuxostátom 120 mg vyžadovala liečbu dnových záchvatov ako v skupine s febuxostátom 80 mg (22 %) a alopurinolom 300 mg (21 %). Po 8-týždňovom období profylaxie sa incidencia záchvatov

zvýšila a postupne v priebehu času klesla (64 % a 70 % osôb dostalo liečbu dnových záchvatov od 8. Do 52. týždňa). Záchvaty dny počas posledných 4 týždňov štúdie (49. - 52. týždeň) sa pozorovali u 6 - 8 % (febuxostát 80 mg, 120 mg) a 11 % (alopurinol 300 mg) osôb.

Percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnového záchvatu (štúdia APEX a FACT) bolo číselne nižšie v skupinách, ktoré dosiahli priemerné koncentrácie urátov v sére oproti východiskovej hodnote < 6,0 mg/dl; < 5,0 mg/dl alebo < 4,0 mg/dl v porovnaní so skupinou, ktorá dosiahla priemerné koncentrácie urátov v sére oproti východiskovej hodnote  $\geq$  6,0 mg/dl počas posledných 32 týždňov obdobia liečby (intervaly 20. týždeň - 24. týždeň až 49. - 52. týždeň).

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

#### *Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie*

Štúdia EXCEL (C02-021): Štúdia EXCEL bola trojročná, otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy 3, alopurinolom kontrolovaná bezpečnostná rozšírená štúdia u pacientov, ktorí dokončili pivočné štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Do štúdie bolo zaradených celkom 1 086 pacientov: febuxostát 80 mg raz denne (n = 649), febuxostát 120 mg raz denne (n = 292) a alopurinol 300 mg/100 mg raz denne (n = 145). Okolo 69 % pacientov nevyžadovalo na dosiahnutie stabilnej liečby žiadnu zmenu liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny sUA > 6,0 mg/dl, boli vyradení. Sérové koncentrácie urátov boli v priebehu času zachované (t.j. 91 % pacientov so začiatočnou dávkou febuxostátu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostátu 120 mg mali sUA < 6 mg/dl v 36. mesiaci). Údaje získané počas troch rokov ukázali, že sa znížil výskyt dnových záchvatov a menej ako 4 % pacientov vyžadovalo liečbu záchvatu (t.j. viac než 96 % pacientov nevyžadovalo liečbu záchvatu) v 16. až 24. a v 30. až 36. mesiaci.

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

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

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

Pomer pacientov so sérovými koncentraciami urátov < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80 % (81 - 100 %) pre každú dávku febuxostátu.

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

#### *Postmarketingové dlhodobé štúdie*

Štúdia CARES bola multicentrickým, randomizovaným, dvojito zaslepeným, non-inferiority skúšaním porovnávajúcim kardiovaskulárne (KV) výstupy s febuxostátom v porovnaní s alopurinolom u pacientov s dnou a závažným kardiovaskulárnym (KV) ochorením v anamnéze, vrátane infarktu myokardu (IM), hospitalizácie pre nestabilnú angínu, koronárnej alebo cerebrálnej revaskularizácie, mozgovej príhody, prechodného ischemického záchvatu s hospitalizáciou, periférneho cievneho ochorenia alebo *diabetes mellitus* s evidentným mikrovaskulárnym alebo makrovaskulárnym ochorením. Pre dosiahnutie sUA menej ako 6

mg/dl bola dávka febuxostátu titrovaná od 40 mg do 80 mg (bez ohľadu na funkčnosť obličiek) a dávka alopurinolu bola titrovaná so 100 mg prírastkom od 300 do 600 mg u pacientov s normálnou funkciou a miernym poškodením obličiek a od 200 do 400 mg u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek.

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

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

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

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

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

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

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

Štúdia FAST bola prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným koncovým ukazovateľom porovnávajúca KV bezpečnostný profil febuxostátu oproti alopurinolu u pacientov s chronickou hyperurikémiou (pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov) a rizikovými KV faktormi (t. j. pacienti vo veku 60 rokov resp. starší a s aspoň jedným ďalším rizikovým KV faktorom). Vhodní pacienti dostali pred randomizáciou liečbu alopurinolom, u ktorých sa v prípade potreby vyžadovala úprava dávky podľa klinického posúdenia, odporúčaní EULAR a schváleného dávkovania. Na konci úvodnej fázy s alopurinolom boli pacienti s hladinou sUA < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) alebo dostávajúci maximálnu tolerovanú dávku alebo maximálnu povolenú dávku alopurinolu randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu febuxostátom alebo alopurinolom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie FAST bol čas do prvého výskytu akejkoľvek udalosti zaradenej do zloženého koncového ukazovateľa z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCL), ktorý zahŕňal: i) hospitalizáciu pre nefatálny infarkt myokardu/akútny koronárny syndróm (AKS) s pozitívnym biomarkerom; ii) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu; iii) smrť v dôsledku kardiovaskulárnej príhody. Primárna analýza bola založená na prístupe podľa skutočne prijatej liečby (on-treatment, OT). Celkovo bolo randomizovaných 6 128 pacientov, 3 063 na febuxostát a 3 065 na alopurinol. V primárnej OT analýze febuxostát nebol horší ako alopurinol vo výskyte primárneho koncového ukazovateľa, ktorý sa vyskytol u 172 pacientov (1,72/100 pacientorokov) na febuxostáte v porovnaní s 241 pacientmi (2,05/100 pacientorokov) na alopurinole, s upraveným HR 0,85 (95 % IS: 0,70 - 1,03),  $p < 0,001$ . OT analýza pre primárny koncový ukazovateľ v podskupine pacientov s IM, cievnu mozgovou príhodou alebo AKS v anamnéze nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi liečebnými skupinami: v skupine s febuxostátom bolo 65 (9,5 %) pacientov s príhodami a 83 (11,8 %) pacientov s príhodami bolo v skupine s alopurinolom; upravené HR 1,02 (95 % IS: 0,74 - 1,42);  $p = 0,202$ . Liečba febuxostátom nebola spojená s nárastom KV úmrtí alebo úmrtí zo všetkých príčin, celkovo ani v podskupine pacientov s anamnézou IM, cievnej mozgovej príhody alebo AKS. Celkovo bolo v skupine s febuxostátom menej úmrtí (62 KV úmrtí a 108 úmrtí zo všetkých príčin) ako v skupine s alopurinolom (82 KV úmrtí a 174 úmrtí zo všetkých príčin).

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

### Absorpcia

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

Po opakovaných perorálnych dávkach 80 mg podávaných raz denne alebo jednorazovej dávke 120 mg s jedlom obsahujúcim vysoký podiel tukov došlo k 49 % a 38 % zníženiu  $C_{max}$  a 18 % a 16 % zníženiu AUC. V testovaných prípadoch však nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena v percente zníženia koncentrácie kyseliny močovej v sére (opakovaná dávka 80 mg). Febuxostát sa preto môže užívať nezávisle od jedla.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Febuxostát sa vylučuje pečeňou aj obličkami. Po podaní perorálnej dávky 80 mg  $^{14}\text{C}$  – značeného febuxostátu sa približne 49 % dávky objavilo v moči ako nezmenený febuxostát (3 %), acylglukuronid liečiva (30 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13 %) a iné neznáme metabolity (3 %). Okrem vylučovania obličkami sa približne 45 % dávky objavilo v stolici ako nezmenený febuxostát (12 %), acylglukuronid liečiva (1 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (25 %) a iné neznáme metabolity (7 %).

### Porucha funkcie obličiek

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

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Vek

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

#### Pohlavie

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

#### Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

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

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

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

Neboli zistené žiadne dôkazy o poruche plodnosti, teratogénnych účinkoch alebo poškodení plodu spôsobených febuxostátom. Pri vysokých dávkach sa objavila maternálna toxicita súvisiaca so



znížením indexu odstavenia a znížením vývinu potomstva asi pri 4,3-násobnej expozícii u človeka. Štúdie teratogenity uskutočnené na brezivých potkanoch asi pri 4,3-násobne a na brezivých králikoch asi pri 13-násobnej expozícii u človeka, neodhalili žiadne teratogénne účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Monohydrát laktózy  
Mikrokryštalická celulóza  
Hydroxypropylcelulóza  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý  
Stearát horečnatý

#### Obalová vrstva

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastenec  
Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

14 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/001

28 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/002  
56 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/003  
84 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/004

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. marec 2019

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Krka 120 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

### Pomocná látka so známym účinkom

- laktóza: 109 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Hnedasto žlté, mierne bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na obidvoch stranách. Rozmer tablety: približne 19 mm × 8 mm. Deliaci ryha slúži len na rozdelenie tablety na ľahšie prehltnutie a nie na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Febuxostat Krka je určený pre dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Dna:* Odporúčaná perorálna dávka Febuxostatu Krka je 80 mg raz denne bez ohľadu na jedlo. Ak je po 2 - 4 týždňoch koncentrácia kyseliny močovej v sére > 6 mg/dl (357 μmol/l), môže sa zväziť podávanie Febuxostatu Krka 120 mg raz denne.

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

Odporúča sa profylaxia pred vzplanutím dnového záchvatu po dobu minimálne 6 mesiacov (pozri časť 4.4).

#### *Syndróm rozpadu nádoru*

Odporúčaná perorálna dávka Febuxostatu Krka je 120 mg raz denne bez ohľadu na jedlo.

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

### *Starší ľudia*

Starším pacientom nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

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

Upraviť dávku nie je potrebné pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

### *Porucha funkcie pečene*

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu sa neštudovala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C).

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

Syndróm rozpadu nádoru: v kľúčovej štúdii tretej fázy (FLORENCE) boli z účasti zo štúdie vylúčení iba pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov zaradených do štúdie nebola požadovaná úprava dávky na základe funkcie pečene.

### *Pediatrická populácia*

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

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

## **4.3 Kontraindikácie**

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

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Kardiovaskulárne poruchy

#### *Liečba chronickej hyperurikémie*

U pacientov s už existujúcimi závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárných príhod pri febuxostáte v porovnaní s alopurinolom.

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

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

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

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

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

### Alergia na lieky/precitlivosť

Počas skúseností po uvedení lieku na trh boli zhromaždené zriedkavé hlásenia závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane život ohrozujúceho Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku. Vo väčšine

prípadoch sa tieto reakcie vyskytli počas prvého mesiaca liečby febuxostátom. Niektorí z týchto pacientov, ale nie všetci, hlásili poškodenie obličiek a/alebo predchádzajúcu hypersenzitivitu na alopurinol. Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane liekom vyvolaných vyrážok s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm) boli v niektorých prípadoch spojené s horúčkou, hematologickými zmenami a postihnutím obličiek alebo pečene.

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

#### Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

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

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

#### Ukladanie xantínu

Pacientom, ktorí majú významne zvýšenú rýchlosť tvorby urátov (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm), sa môže absolútna koncentrácia xantínu v moči v ojedinelých prípadoch zvýšiť natolko, že sa bude ukladať v močovom trakte. To nebolo pozorované v kľúčovej štúdii s febuxostátom pri syndróme rozpadu nádoru. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostátu, jeho užívanie u pacientov s Leschov-Nyhanovým syndrómom sa neodporúča.

#### Meraptopurín/azatioprín

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

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

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

#### Príjemcovia orgánových transplantátov

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

#### Teofylín

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

### Poruchy funkcie pečene

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

### Poruchy štítnej žľazy

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

### Pomocné látky

Febuxostat Krka obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Merkaptopurín/azatioprín

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

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

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

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

### Rosiglitazón/substráty CYP2C8

In vitro sa preukázalo, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2C8. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podanie perorálnej dávky 120 mg febuxostátu raz denne s jednou dávkou 4 mg perorálne podaného rosiglitazónu nemalo účinok na farmakokinetiku rosiglitazónu a jeho metabolit N-desmetyl rosiglitazón, febuxostát nie je inhibítorom enzýmu CYP2C8 *in vivo*. Súbežné podanie febuxostátu s rosiglitazónom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky pre tieto liečivá.

### Teofylín

Interakčná štúdia so zdravými dobrovoľníkmi bola vykonaná s febuxostátom na zhodnotenie, či inhibícia xantínoxidázy (XO) môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov XO. Výsledky štúdie preukázali, že súbežné podanie 80 mg febuxostátu raz denne s teofylínom 400 mg v jednej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Osobitná opatrnosť pri súčasnom podávaní teofylínu a febuxostátu preto nie je

potrebná. Nie sú dostupné údaje pre febuxostát 120 mg.

#### Naproxén a iné inhibítory glukuronidácie

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

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

#### Induktory glukuronidácie

Silné induktory enzýmu UGT by mohli viesť k zvýšenému metabolizmu a zníženej účinnosti febuxostátu. Monitorovanie kyseliny močovej v sére sa preto odporúča 1 - 2 týždne po začatí liečby silným induktorom glukuronidácie. Naopak, skončenie liečby induktorom by mohlo viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám febuxostátu.

#### Kolchicín/indometacín/hydrochlorotiazid/warfarín

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

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

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

#### Dezipramín/ substráty CYP2D6

Pri pokusoch *in vitro* sa preukázalo, že febuxostát je slabým inhibítorom CYP2D6. V štúdiu so zdravými osobami spôsobilo 120 mg febuxostátu raz denne priemerne 22 % nárast AUC dezipramínu, substrátu CYP2D6, čo naznačuje možný slabý inhibičný účinok febuxostátu na enzým CYP2D6 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že súbežné podávanie febuxostátu s inými substrátmi CYP2D6 bude vyžadovať upravenie dávky pre tieto liečivá.

#### Antacidá

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

### **4.6 Fertility, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

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

## Dojčenie

Nie je známe, či sa febuxostát vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie tohto liečiva do mlieka a zhoršený vývin dojčených mláďat. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Febuxostát sa nesmie používať počas dojčenia.

## Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pri užívaní febuxostátu boli hlásené ospalivosť, závraty, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti by mali dbať na opatrnosť pred tým, ako budú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, ak nie sú ubezpečení, že Febuxostat Krka nemá nežiaduci vplyv na ich výkonnosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie sú uvedené časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali u pacientov liečených febuxostátom. Frekvencie výskytu sú stanovené na základe štúdií a postmarketingových skúseností u pacientov s dnou.

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, anémia <sup>#</sup>
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé Anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita na liek*
Poruchy endokrinného systému	Menej časté Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreóza <sup>#</sup>
Poruchy oka	Menej časté Rozmazané videnie Zriedkavé Oklúzia sietnicovej artérie <sup>#</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté*** Vzplanutie dny



	<p><u>Menej časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti</p> <p><u>Zriedkavé</u> Zníženie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, anorexia</p>
Psychické poruchy	<p><u>Menej časté</u> Znížené libido, nespavosť</p> <p><u>Zriedkavé</u> Nervozita, <b>depresívna nálada<sup>#</sup></b>, <b>poruchy spánku<sup>#</sup></b></p>
Poruchy nervového systému	<p><u>Časté</u> Bolesť hlavy, <b>závraty</b></p> <p><u>Menej časté</u> Parestézia, hemiparéza, ospalivosť, <b>letargia<sup>#</sup></b>, zmenená chuť, hypestézia, hyposmia</p> <p><u>Zriedkavé</u> <b>Ageúzia<sup>#</sup></b>, <b>pocit pálenia<sup>#</sup></b></p>
Poruchy ucha a labyrintu	<p><u>Menej časté</u> <b>Tinitus</b></p> <p><u>Zriedkavé</u> <b>Vertigo<sup>#</sup></b></p>
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	<p><u>Menej časté</u> Fibrilácia predsiení, palpitácie (búšenie srdca), abnormálne EKG, blok ľavého ramienka (pozri časť Syndróm rozpadu nádoru), sínusová tachykardia (pozri časť Syndróm rozpadu nádoru), <b>arytmia<sup>#</sup></b></p> <p><u>Zriedkavé</u> <b>Náhle srdcové úmrtie*</b></p>
Cievne poruchy	<p><u>Menej časté</u> Hypertenzia, sčervensnie, návaly tepla, hemorágia (pozri časť Syndróm rozpadu nádoru)</p> <p><u>Zriedkavé</u> <b>Obehový kolaps<sup>#</sup></b></p>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p><u>Časté</u> Dyspnoe</p> <p><u>Menej časté</u> Bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, <b>infekcia dolných dýchacích ciest<sup>#</sup></b>, kašeľ, <b>rinorea<sup>#</sup></b></p> <p><u>Zriedkavé</u> <b>Pneumónia<sup>#</sup></b></p>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p><u>Časté</u> Hnačka**, nevoľnosť</p> <p><u>Menej časté</u> Bolesti brucha, <b>bolesť brucha v hornej časti<sup>#</sup></b>, distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, vracanie, suchosť v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti, <b>vredy v ústach, opuch pier<sup>#</sup></b>, <b>pankreatitída</b></p> <p><u>Zriedkavé</u> <b>Gastrointestinálna perforácia<sup>#</sup></b>, <b>stomatitída<sup>#</sup></b></p>
Poruchy pečene a žlčových ciest	<p><u>Časté</u> Abnormálna funkcia pečene**</p> <p><u>Menej časté</u> Žlčové kamene</p> <p><u>Zriedkavé</u></p>

	Hepatitída, žltáčka*, poškodenie pečene*, cholecystitída#
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie), pruritus <u>Menej časté</u> Dermatitída, urtikária, poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, hyperhidróza, alopecia, ekzém#, erytém, nočné potenie#, psoriáza#, svrbivá vyrážka# <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevenson-Johnsonov syndróm*, angioedém*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, morbilliformná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Časté</u> Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách# <u>Menej časté</u> Artritída, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída, opuch kĺbov#, bolesť chrbta#, muskuloskeletálna stuhnutosť#, stuhnutosť kĺbov <u>Zriedkavé</u> Rabdomyolýza*, syndróm rotátorovej manžety#, reumatická polymyalgia#
Poruchy obličiek a močovej sústavy	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematúria, polakisúria, proteinúria, nutkanie na močenie, infekcia močových ciest# <u>Zriedkavé</u> Tubulointerstiálna nefritída*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém, únava <u>Menej časté</u> Bolesť na hrudi, dyskomfort na hrudi, bolesť#, malátnosť# <u>Zriedkavé</u> Smäd, pocit horúčavy#
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie WBC, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátovaj dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, zvýšená hodnota INR# <u>Zriedkavé</u>

	Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté Kontúzia

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

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

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

# Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postregistračných štúdií bezpečnosti.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

### Syndróm rozpadu nádoru

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: blok ľavého ramienka, sínusová tachycardia

Poruchy ciev:

Menej časté: hemorágia

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Dna

Účinnosť febuxostátu bola preukázaná v troch kľúčových štúdiách fázy 3 (v dvoch kľúčových štúdiách APEX a FACT a v pridanej CONFIRMS štúdii popísaných nižšie), ktoré boli uskutočnené na 4101 pacientoch s hyperurikémiou a dnou. V každej kľúčovej štúdii fázy 3 preukázal febuxostát vynikajúcu schopnosť znížiť a udržať koncentrácie kyseliny močovej v sére porovnateľnú s alopurinolom. Primárny parameter účinnosti v APEX a FACT štúdiách predstavoval podiel pacientov, u ktorých boli koncentrácie kyseliny močovej v sére za posledné 3 mesiace < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). V pridanej fáze 3 štúdie CONFIRMS, ktorej výsledky boli prvýkrát dostupné po registrácii febuxostátu, primárnym parametrom účinnosti bola časť pacientov, ktorých hladina urátov v sére bola < 6,0 mg/dl na poslednom vyšetrení. Do týchto štúdií neboli zahrnutí pacienti s orgánovými transplantáciami (pozri časť 4.2).

*Štúdia APEX:* Štúdia účinnosti febuxostátu kontrolovaná na základe alopurinolu a placebo (APEX) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 28 týždňov. Randomizovaných bolo tisíc sedemdesiat dva pacientov (1072): placebo (n = 134), febuxostát 80 mg QD (n = 267), febuxostát 120 mg QD (n = 269), febuxostát 240 mg QD (n = 134) alebo alopurinol (300 mg QD [n = 258] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére  $\leq$  1,5 mg/dl alebo 100 mg QD [n = 10] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére  $>$  1,5 mg/dl a  $\leq$  2,0 mg/dl). Dvestoštyridsať mg febuxostátu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

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

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

Štúdia FACT ukázala štatisticky významnú superioritu v oboch liečených skupinách s febuxostátom 80 mg a febuxostátom 120 mg raz denne oproti liečenej skupine s konvenčne

používanou dávkou alopurinolu 300 mg v znížení kyseliny močovej a udržovaní jej hodnoty pod 6 mg/dl (357 µmol/l).

V tabuľke 2 sú výsledky primárneho cieľového parametra účinnosti:

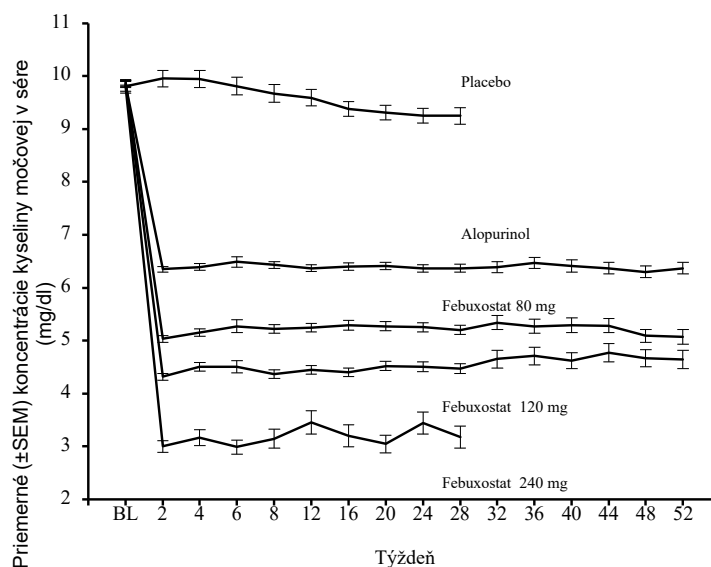
**Tabuľka 2**  
**Percento pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére <6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Poslední mesičné návštevy**

Štúdia	febuxostát 80 mg QD	febuxostát 120 mg QD	alopurinol 300 / 100 mg QD <sup>1</sup>
APEX (28 týždňov)	48 %* (n = 262)	65 %* <sup>#</sup> (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 týždňov)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Kombinované výsledky	51 %* (n = 517)	63 %* <sup>#</sup> (n = 519)	22 % (n = 519)

<sup>1</sup> výsledky od subjektov, ktorým bolo podávané buď 100 mg QD (n = 10: pacienti so sérovým kreatinínom > 1,5 a ≤ 2,0 mg/dl) alebo 300 mg QD (n = 509) boli kvôli analýzám zoskupené.  
 \* p < 0,001 oproti allopurinolu, # p < 0,001 oproti 80 mg

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

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



BL = východisková hodnota (baseline) SEM = stredná chyba priemeru

**Poznámka:** 509 pacientov užívalo alopurinol v dávke 300 mg raz denne; 10 pacientov so sérovým kreatinínom > 1,5 a ≤ 2,0 mg/dl dostávalo 100 mg raz denne. (10 pacientov z 268 v štúdiu APEX). Na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostátu sa použilo 240 mg febuxostátu, čo je dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka.

Štúdiá CONFIRMS: štúdiá CONFIRMS bola randomizovaná kontrolovaná 26-týždňová štúdiá fázy 3, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostátu 40 mg a 80 mg v porovnaní s alopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. Dvetisíc dvestošesťdesiatdeväť (2 269) pacientov bolo randomizovaných medzi febuxostát 40 mg raz denne (n = 757), febuxostát 80 mg raz denne (n = 756) alebo alopurinol 300/200 mg raz denne (n = 756). Najmenej 65 % pacientov malo miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (s klírensom kreatinínu 30 - 89 ml/min). Profylaxia pred opätovným vzplanutím dny bola povinná po dobu 26 týždňov.

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

*Primárny cieľový parameter v podskupine pacientov s poruchou funkcie obličiek*

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

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

V štúdií CONFIRMS bola prospektívne definovaná analýza pacientov s dnou a s poruchou funkcie obličiek, ktorá preukázala, že u pacientov s dnou a miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (65 % študovaných pacientov) bol na zníženie sérových koncentrácií urátov pod 6 mg/dl významne účinnejší febuxostát ako alopurinol 300/200 mg.

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

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

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

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

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

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

Percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnového záchvatu (štúdia APEX a FACT) bolo číselne nižšie v skupinách, ktoré dosiahli priemerné koncentrácie urátov v sére oproti východiskovej hodnote < 6,0 mg/dl; < 5,0 mg/dl alebo < 4,0 mg/dl v porovnaní so skupinou, ktorá dosiahla priemerné koncentrácie urátov v sére oproti východiskovej hodnote  $\geq$  6,0 mg/dl počas posledných 32 týždňov obdobia liečby (intervaly 20. týždeň - 24. týždeň až 49. - 52. týždeň).

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

#### *Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie*

Štúdia EXCEL (C02-021): Štúdia EXCEL bola trojročná, otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy 3, alopurinolom kontrolovaná bezpečnostná rozšírená štúdia u pacientov, ktorí dokončili pivočné štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Do štúdie bolo zaradených celkom 1 086 pacientov: febuxostát 80 mg raz denne (n = 649), febuxostát 120 mg raz denne (n = 292) a alopurinol 300 mg/100 mg raz denne (n = 145). Okolo 69 % pacientov nevyžadovalo na dosiahnutie stabilnej liečby žiadnu zmenu liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny sUA > 6,0 mg/dl, boli vyradení. Sérové koncentrácie urátov boli v priebehu času zachované (t.j. 91 % pacientov so začiatočnou dávkou febuxostátu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostátu 120 mg mali sUA < 6 mg/dl v 36. mesiaci). Údaje získané počas troch rokov ukázali, že sa znížil výskyt dnových záchvatov a menej ako 4 % pacientov vyžadovalo liečbu záchvatu (t.j. viac než 96 % pacientov nevyžadovalo liečbu záchvatu) v 16. až 24. a v 30. až 36. mesiaci.

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

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

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

Pomer pacientov so sérovými koncentraciami urátov < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80 % (81 - 100 %) pre každú dávku febuxostátu.

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

#### *Postmarketingové dlhodobé štúdie*

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiu CARES bol čas do prvého výskytu MACE (Major

adverse cardiovascular event), kompozit nefatálneho IM, nefatálnej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia a nestabilnej angíny s urgentnou koronárnou revaskularizáciou. Cieľové ukazovatele (primárne a sekundárne) sa hodnotili podľa analýzy s úmyslom liečiť (intention-to-treat - ITT) zahŕňajúcej všetkých účastníkov klinického skúšania, ktorí boli randomizovaní a dostali aspoň jednu dávku dvojito zaslepeného lieku štúdie.

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

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

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

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

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

Štúdia FAST bola prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným koncovým ukazovateľom porovnávajúca KV bezpečnostný profil febuxostátu oproti alopurinolu u pacientov s chronickou hyperurikémiou (pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov) a rizikovými KV faktormi (t. j. pacienti vo veku 60 rokov resp. starší a s aspoň jedným ďalším rizikovým KV faktorom). Vhodní pacienti dostali pred randomizáciou liečbu alopurinolom, u ktorých sa v prípade potreby vyžadovala úprava dávky podľa klinického posúdenia, odporúčaní EULAR a schváleného dávkovania. Na konci úvodnej fázy s alopurinolom boli pacienti s hladinou sUA < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) alebo dostávajúci maximálnu tolerovanú dávku alebo maximálnu povolenú dávku alopurinolu randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu febuxostátom alebo alopurinolom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie FAST bol čas do prvého výskytu akejkoľvek udalosti zaradenej do zloženého koncového ukazovateľa z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCL), ktorý zahŕňal: i) hospitalizáciu pre nefatálny infarkt myokardu/akútny koronárny syndróm (AKS) s pozitívnym biomarkerom; ii) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu; iii) smrť v dôsledku kardiovaskulárnej príhody. Primárna analýza bola založená na prístupe podľa skutočne prijatej liečby (on-treatment, OT). Celkovo bolo randomizovaných 6 128 pacientov, 3 063 na febuxostát a 3 065 na alopurinol. V primárnej OT analýze febuxostát nebol horší ako alopurinol vo výskyte primárneho koncového ukazovateľa, ktorý sa vyskytol u 172 pacientov (1,72/100 pacientorokov) na febuxostáte v porovnaní s 241 pacientmi (2,05/100 pacientorokov) na alopurinole, s upraveným HR 0,85 (95 % IS: 0,70 - 1,03),  $p < 0,001$ . OT analýza pre primárny koncový ukazovateľ v podskupine pacientov s IM, cievnu mozgovou príhodou alebo AKS v anamnéze nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi liečebnými skupinami: v skupine s febuxostátom bolo 65 (9,5 %) pacientov s príhodami a 83 (11,8 %) pacientov s príhodami bolo v skupine s alopurinolom; upravené HR 1,02 (95 % IS: 0,74 - 1,42);  $p = 0,202$ . Liečba febuxostátom nebola spojená s nárastom KV úmrtí alebo úmrtí zo všetkých príčin, celkovo ani v podskupine pacientov s anamnézou IM, cievnej mozgovej príhody alebo AKS. Celkovo bolo v skupine s febuxostátom menej úmrtí (62 KV úmrtí a 108 úmrtí zo všetkých príčin) ako v skupine s alopurinolom (82 KV úmrtí a 174 úmrtí zo všetkých príčin). Pri liečbe febuxostátom došlo k výraznejšiemu zníženiu hladín kyseliny močovej v porovnaní s liečbou alopurinolom.

### Syndróm rozpadu nádoru

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu v prevencii a liečbe syndrómu rozpadu nádoru skúmala štúdia



FLORENCE (FLO-01). Febuxostát C preukázal vyšší a rýchlejší účinok v znižovaní urátov v porovnaní s alopurinolom.

FLORENCE bola randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená, pivotná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala febuxostát v dávke 120 mg raz denne s alopurinolom v dávke 200 až 600 mg denne (priemerná denná dávka [ $\pm$  štandardná odchýlka]:  $349,7 \pm 112,90$  mg) v kontrole hladiny kyseliny močovej v sére.

Vybraní pacienti boli kandidátmi na liečbu alopurinolom alebo nemali prístup k rasburikáze. Primárne cieľové parametre boli plocha pod krivkou kyseliny močovej v sére (AUC sUA1-8) a zmena hladiny sérového kreatinínu (sC), v oboch prípadoch z východiskovej hodnoty do 8. dňa.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 346 pacientov s hematologickými malignitami podstupujúcich chemoterapiu a so stredným až vysokým rizikom syndrómu rozpadu nádoru. Priemerná AUC sUA1-8 (mgxh/dl) bola významne nižšia pri febuxostáte ( $514,0 \pm 225,71$  verzus  $708,0 \pm 234,42$ ; rozdiel metódou najmenších štvorcov:  $-196,794$  [95 % interval spoľahlivosti:  $-238,600$ ;  $-154,988$ ];  $p < 0,0001$ ). Okrem toho priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére boli významne nižšie pri febuxostáte od prvých 24 hodín liečby aj kedykoľvek v následných časových bodoch. Medzi febuxostátom a alopurinolom sa neobjavil žiadny významný rozdiel v zmene strednej hodnoty kreatinínu v sére (%) ( $-0,83 \pm 26,98$  vs  $-4,92 \pm 16,70$ ; rozdiel metódou najmenších štvorcov:  $4,0970$  [95 % interval spoľahlivosti:  $-0,6467$ ;  $8,8406$ ];  $p = 0,0903$ ). Čo sa týka sekundárnych parametrov neboli zaznamenané významné rozdiely v incidencii laboratórneho syndrómu rozpadu nádoru (8,1 % a 9,2 % pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí; relatívne riziko:  $0,875$  [95 % interval spoľahlivosti:  $0,4408$ ;  $1,7369$ ];  $p = 0,8488$ ) ani klinického TLS (1,7 % a 1,2 % pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí; relatívne riziko:  $0,994$  [95 % interval spoľahlivosti:  $0,9691$ ;  $1,0199$ ];  $p = 1,0000$ ). Incidencia celkových liečbu vyžadujúcich prejavov a príznakov a nežiaducich reakcií bola 67,6 % versus 64,7 % a 6,4 % versus 6,4 % pri febuxostáte a alopurinole v uvedenom poradí. V štúdiu FLORENCE preukázal febuxostát vyššiu kontrolu sérových koncentrácií kyseliny močovej v porovnaní s alopurinolom u pacientov s indikáciou na liečbu alopurinolom. V súčasnosti nie sú dostupné údaje porovnávajúce febuxostát s rasburikázou. Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu neboli stanovené u pacientov s akútnym závažným TLS, napr. u pacientov, u ktorých zlyhala iná liečba na zníženie urátov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

### Absorpcia

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

Po opakovaných perorálnych dávkach 80 mg podávaných raz denne alebo jednorazovej dávke 120 mg s jedlom obsahujúcim vysoký podiel tukov došlo k 49 % a 38 % zníženiu  $C_{max}$  a 18 % a 16 % zníženiu AUC. V testovaných prípadoch však nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena v percente zníženia koncentrácie kyseliny močovej v sére (opakovaná dávka 80 mg). Febuxostát sa preto môže užívať nezávisle od jedla.

## Distribúcia

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

## Biotransformácia

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

## Eliminácia

Febuxostát sa vylučuje pečeňou aj obličkami. Po podaní perorálnej dávky 80 mg  $^{14}\text{C}$  – značeného febuxostátu sa približne 49 % dávky objavilo v moči ako nezmenený febuxostát (3 %), acylglukuronid liečiva (30 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13 %) a iné neznáme metabolity (3 %). Okrem vylučovania obličkami sa približne 45 % dávky objavilo v stolici ako nezmenený febuxostát (12 %), acylglukuronid liečiva (1 %), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (25 %) a iné neznáme metabolity (7 %).

## Porucha funkcie obličiek

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

## Porucha funkcie pečene

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

## Vek

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

## Pohlavie

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

#### Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Monohydrát laktózy  
Mikrokryštalická celulóza  
Hydroxypropylcelulóza  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý  
Stearát horečnatý

#### Obalová vrstva

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastenec  
Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

14 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/005

28 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/006

56 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/007

84 filmom obalených tabliet: EU/1/18/1347/008

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2019

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Krka 80 mg filmom obalené tablety

febuxostát

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

14 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/001

28 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/002

56 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/003

84 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Febuxostat Krka 80 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Krka 120 mg filmom obalené tablety

febuxostát

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

14 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/005

28 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/006

56 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/007

84 filmom obalené tablety: EU/1/18/1347/008

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Febuxostat Krka 120 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Alu)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Febuxostat Krka 80 mg tablety

febuxostát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Alu)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Febuxostat Krka 120 mg tablety

febuxostát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Febuxostat Krka 80 mg filmom obalené tablety Febuxostat Krka 120 mg filmom obalené tablety febuxostát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Febuxostat Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Febuxostat Krka
3. Ako užívať Febuxostat Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Febuxostat Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Febuxostat Krka a na čo sa používa

Tablety Febuxostat Krka obsahujú liečivo febuxostát a používajú sa na liečbu dny, ktorá je spojená s nadbytkom látky nazývanej kyselina močová (urát) v tele. U niektorých ľudí sa množstvo kyseliny močovej nahromadí v krvi a môže sa zvýšiť natolko, že prestane byť rozpustná. Keď sa to stane, môžu sa v kĺboch a obličkách a okolo nich vytvoriť kryštáliky urátov. Tieto kryštály môžu spôsobiť náhlu, ostrú bolesť, začervenenie, pocit tepla a opuchnutie kĺbu (tieto príznaky sú známe ako akútny dnový záchvat). Ak sa dna nelieči, môžu sa v kĺboch a okolo nich vytvárať usadeniny, takzvané tofy (dnové uzly). Tieto tofy môžu spôsobiť poškodenie kĺbu a kosti.

Febuxostat Krka účinkuje prostredníctvom zníženia koncentrácie kyseliny močovej. Udržiavanie nízkych koncentrácií kyseliny močovej pomocou užívania Febuxostatu Krka raz denne zastaví vytváranie kryštálikov, a v dlhšom časovom období zmierňuje symptómy. Pri udržiavaní dostatočne nízkych koncentrácií kyseliny močovej počas dostatočne dlhého času sa môžu tiež zmenšiť tofy.

Febuxostat Krka 120 mg tablety sa tiež používa na liečbu a prevenciu vysokej hladiny kyseliny močovej v krvi, ktorá môže nastať po začatí chemoterapie rakoviny krvi. Pri chemoterapii sú ničené rakovinové bunky a preto sa súčasne zvyšuje hladina kyseliny močovej v krvi, ak sa nepôsobí preventívne proti jej tvorbe.

Febuxostat Krka je pre dospelých.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Febuxostat Krka

**Neužívajte Febuxostat Krka**

- ak ste alergický na febuxostát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Febuxostat Krka, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte alebo ste mali problém so zlyhávaním srdca, problémy so srdcom alebo mŕtvicu



- ak máte alebo ste mali ochorenie obličiek a/alebo závažnú alergickú reakciu na alopurinol (liek používaný na liečbu dny)
- ak máte alebo ste mali ochorenie pečene alebo abnormálne výsledky testov pečeneových funkcií
- ak ste liečený na vysoké koncentrácie kyseliny močovej v dôsledku Leschovho-Nyhanovho syndrómu (zriedkavé dedičné ochorenie, pri ktorom je hladina kyseliny močovej v krvi príliš vysoká)
- ak máte problémy so štítnou žľazou.

Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie na Febuxostat Krka, prestaňte užívať tento liek (pozri tiež časť 4). Možné príznaky alergických reakcií môžu byť:

- vyrážka, vrátane závažných foriem (napr. pľuzgier, uzlíky, svrbivá, exfoliatívna vyrážka), svrbenie
- opuch končatín alebo tváre
- problémy s dýchaním
- horúčka so zväčšenými lymfatickými uzlinami
- ale aj závažné život ohrozujúce alergické stavy so zástavou srdca a obehovou zástavou.

Váš lekár sa môže rozhodnúť natrvalo ukončiť liečbu Febuxostatom Krka.

S používaním febuxostátu boli zriedkavo hlásené potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm), ktoré sa na začiatku objavili ako začervenanie bodky alebo kruhové škvrny často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe. Taktiež môžu zahŕňať vredy v ústach, v hrdle, v nose, na genitáliách alebo zápal spojiviek (červené a opuchnuté oči). Vyrážka sa môže vyvinúť do rozsiahlych pľuzgierov alebo odlupovania kože.

Ak sa u vás pri užívaní febuxostátu vyvinul Stevensov-Johnsonov syndróm, nesmie sa u vás znovu začať liečba febuxostátom. Ak sa u vás objaví vyrážka alebo tieto kožné príznaky, ihneď sa poraďte s lekárom a oznámte mu, že užívate tento liek.

Ak máte v súčasnosti akútny dnový záchvat (náhly nástup ostrej bolesti, bolestivosť, začervenanie, pocit tepla a opuchnutie kĺbu), počkajte, kým akútny dnový záchvat odznie predtým, než začnete prvýkrát užívať Febuxostat Krka.

U niektorých ľudí môžu akútne dnové záchvaty prepuknúť pri začatí užívania niektorých liekov, ktoré kontrolujú koncentrácie kyseliny močovej. Záchvat neprepukne u každého pacienta, ale môže vzplanúť dokonca aj počas užívania Febuxostatu Krka, a to najmä počas prvých týždňov alebo mesiacov užívania. Je dôležité, aby ste v užívaní Febuxostatu Krka pokračovali aj počas záchvatu, pretože Febuxostat Krka naďalej pracuje na znížení kyseliny močovej. Ak budete Febuxostat Krka užívať každý deň, v dlhšom časovom období sa budú dnové záchvaty vyskytovať zriedkavejšie a budú menej bolestivé.

Ak je to potrebné, doktor vám často predpíše ďalšie lieky, ktoré pomôžu pri prevencii alebo liečbe symptómov záchvatu (ako je napríklad bolesť a opuchnutie kĺbu).

U pacientov s veľmi vysokou hladinou urátov (napr. u tých, ktorí podstupujú chemoterapiu rakovinového ochorenia), liečba liekmi znižujúcimi hladinu kyseliny močovej môže viesť ku tvorbe xantínu v močovom trakte s možnou tvorbou kameňov. Avšak toto nebolo pozorované u pacientov liečených na syndróm rozpadu nádoru febuxostátom.

Doktor vás môže požiadať o krvné vyšetrenia, ktoré umožnia skontrolovať, či vaša pečeň funguje normálne.

### **Deti a dospievajúci**

Tento liek sa nesmie podávať deťom do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

### **Iné lieky a Febuxostat Krka**

Ak užívate, ak ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Obzvlášť dôležité je, aby ste oznámili svoju lekárovi alebo lekárnikovi, či užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich látok, pretože sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Febuxostatom Krka a váš lekár pravdepodobne uskutoční potrebné opatrenia:

- Merkaptopurín (používa sa na liečbu rakovinového ochorenia)
- Azatioprin (používa sa na zníženie imunitnej odpovede)
- Teofylín (používa sa na liečbu astmy).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či môže Febuxostat Krka ublížiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Febuxostat Krka sa nesmie užívať počas tehotenstva. Nie je známe, či Febuxostat Krka prechádza do mlieka dojčiacej matky. V prípade, že dojčíte, alebo plánujete dojčiť, nesmiete užívať Febuxostat Krka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Uvedomte si, že počas liečby môžete pociťovať závraty, ospalosť, rozmazané videnie a pocit necitlivosti alebo mravčenia, a v prípade, že budete mať tieto príznaky, nesmiete šoférovať ani obsluhovať stroje.

### **Febuxostat Krka obsahuje laktózu a sodík**

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa so svojim lekárom skôr ako začnete užívať tento liek.

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

## **3. Ako užívať Febuxostat Krka**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Deliaci ryha slúži len na ľahšie rozlomenie tablety, ak máte problém s prehĺtnutím celej tablety.
- Tablety je potrebné užívať ústami a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

### *Dna*

Febuxostat Krka je k dispozícii ako 80 mg tableta alebo ako 120 mg tableta. Váš lekár vám predpísal dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia.

Pokračujte v užívaní Febuxostatu Krka každý deň aj v prípade, že sa u vás neprejavuje akútny dnový záchvat.

### *Prevenia a liečba vysokej hladiny kyseliny močovej u pacientov podstupujúcich chemoterapiu rakovinového ochorenia*

Febuxostat Krka je dostupný ako 120 mg tablety.

Začnite užívať Febuxostat Krka dva dni pred chemoterapiou a pokračujte v liečbe podľa pokynov lekára. Liečba je zvyčajne krátkodobá.

### **Ak užijete viac Febuxostatu Krka, ako máte**

V prípade náhodného predávkovania sa poraďte so svojim lekárom alebo sa obráťte na najbližšie oddelenie pohotovostnej služby.

### **Ak zabudnete užiť Febuxostat Krka**

Ak vynecháte dávku Febuxostatu Krka, užite ju čo najskôr, keď si spomeniete, pokiaľ nie je blízko čas užitia ďalšej dávky. V tom prípade vynechajte zabudnutú dávku a užite ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Febuxostat Krka**

Neprestaňte užívať Febuxostat Krka bez odporúčania od vášho lekára, dokonca ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Ak prestanete užívať Febuxostat Krka, môžu koncentrácie kyseliny močovej začať narastať a vaše symptómy sa môžu zhoršiť vzhľadom na tvorbu nových kryštálikov urátov v kĺboch a obličkách a okolo nich.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri výskyte nasledujúcich zriedkavých (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov) vedľajších účinkov, prestaňte užívať tento liek a ihneď vyhľadajte lekára, alebo choďte na pohotovosť pretože môže nasledovať závažná alergická reakcia:

- anafylaktické reakcie, precitlivosť na liek (pozri tiež časť 2 “Upozornenia a opatrenia“)
- potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky charakterizované tvorbou pľuzgierov a odlupovaním kože a vnútorných povrchov telových dutín, napr. úst a genitálií, bolestivé vredy v ústach a/alebo v oblasti genitálií, ktoré sú sprevádzané horúčkou, bolesťou v hrdle a únavou (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) alebo zväčšením lymfatických uzlín, zväčšením pečene, hepatitídou (až zlyhaním pečene), zvýšením počtu bielych krviniek v krvi (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami – DRESS) (pozri časť 2)
- generalizované kožné vyrážky.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

- abnormálne výsledky pečeňových testov
- hnačka
- bolesti hlavy
- vyrážka (vrátane rôznych typov vyrážky, pozri nižšie v častiach “menej časté“ a “zriedkavé“)
- nevoľnosť
- nárast dnových **príznakov**
- lokalizovaný opuch spôsobený zadržiavaním tekutín v tkanivách (edém)
- **závraty**
- **dýchavičnosť**
- **svrbenie**
- **bolesť v končatinách, bolesť v svaloch/kĺboch**
- **únava.**

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré nie sú spomenuté vyššie, sú uvedené nižšie.

**Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:

- znížená chuť do jedla, zmena koncentrácií cukru v krvi (diabetes), ktorej príznakom môže byť nadmerný smäd, zvýšené hodnoty tukov v krvi, zvýšenie hmotnosti
- strata sexuálneho apetítu
- problémy so spánkom, ospalosť
- pocit necitlivosti, mravčenie, zníženie alebo zmenenie dotykových vnemov (hypestézia, hemiparéza alebo parestézia), zmenené chuťové vnemy, znížené vnímanie čuchových podnetov (hyposmia)
- zachytenie abnormálneho EKG, nepravidelný alebo rýchly pulz, pocit búšenia srdca (palpitácia)
- návaly tepla alebo začervenenie (napríklad **sčervenanie** tváre alebo krku), zvýšený krvný tlak, krvácanie (hemorágia, objavujúca sa iba u pacientov podstupujúcich chemoterapiu kvôli ochoreniam krvi)
- kašeľ, dyskomfort alebo bolesť na hrudi, zápal nosa a/alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest), zápal priedušiek, **infekcia dolných dýchacích ciest**
- sucho v ústach, bolesť brucha/brušné ťažkosti alebo vetry, **bolesť brucha v hornej časti**, pálenie záhy/zlé trávenie, zápcha, častejšia stolica, vracanie, dyskomfort v žalúdku

- svrbivá vyrážka, žihľavka, zápal kože, poruchy sfarbenia kože, malé červené alebo fialové bodky na koži, malé ploché červené škvrny na koži, plochá červená oblasť na koži, ktorá je pokrytá malými zlievajúcimi sa hrčkami, vyrážka, začervenanie oblasti a škvrny na koži, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, začervenanie kože (erytém), psoriáza, ekzém iný typ kožných ťažkostí
- svalové kŕče, svalová slabosť, burzitída alebo artritída (zápal kĺbov, ktorý je zvyčajne sprevádzaný bolesťou, opuchom a/alebo stuhnutosťou), bolesť chrbta, svalové kŕče, stuhnutosť svalov a/alebo kĺbov
- krv v moči, abnormálne časté močenie, abnormálne výsledky testov moču (zvýšené koncentrácie bielkovín v moči), zníženie schopnosti obličiek správne fungovať, infekcia močových ciest
- bolesť na hrudi, dyskomfort na hrudi
- kamene v žlčníku alebo v žľčovodoch (cholelitiáza)
- zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v krvi
- zmeny v zložení krvi alebo v množstve krvných buniek alebo krvných doštičiek (abnormálne výsledky krvných testov)
- obličkové kamene
- problémy s erekciou
- znížená činnosť štítnej žľazy
- rozmazané videnie, zmenené videnie
- zvonenie v ušiach
- výtok z nosa
- vredy v ústach
- zápal podžalúdkovej žľazy: časté príznaky sú bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
- akútny pocit nutkania na močenie
- bolesť
- malátnosť
- zvýšené hodnoty INR
- kontúzia
- opuch pier.

**Zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) sú:

- poškodenie svalov, ktoré môže byť závažné. Môže spôsobiť problémy so svalmi a najmä v tom istom čase sa môžete zle cítiť, alebo môžete mať zvýšenú teplotu, čo môže byť spôsobené abnormálnym rozpadom svalu. Ak pocítite bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť, kontaktujte okamžite lekára.
- závažné opuchnutie hlbokých vrstiev kože najmä očí, genitálií, rúk, nôh, jazyka, s možným náhlym sťaženým dýchaním (angioedém)
- vysoká horúčka spolu s kožnou vyrážkou podobnou osýpkam, zväčšenými lymfatickými uzlinami, zväčšením pečene, zápalom pečene (až zlyhaním pečene), zvýšeným počtom bielych krviniek v krvi (leukocytóza s alebo bez eozinofílie)
- rôzne typy vyrážky (napr. s bielymi škvrnami, s pľuzgiermi, s hnisavými pľuzgiermi, s odlupovaním kože, vyrážka podobná osýpkam), rozsiahle začervenanie, odumretie, pľuzgierovité odlučovanie pokožky a slizničných membrán, vyúsťujúce do odlupovania kože a možnej sepsy (otravy krvi) (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- nervozita
- pocity smädu
- zníženie hmotnosti, zvýšenie chuti do jedla, nekontrolovaná strata chuti do jedla (anorexia)
- abnormálne nízky počet krvných buniek (bielych a červených krviniek alebo krvných doštičiek)
- zmeny alebo zníženie množstva moču v dôsledku zápalu obličiek (tubulointersticiálna nefritída)
- zápal pečene (hepatitída)
- žlté sfarbenie kože (žltáčka)
- infekcia močového mechúra
- poškodenie pečene
- zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi (ukazovateľ poškodenia svalov)
- náhle srdcové úmrtie
- nízky počet červených krviniek (anémia)

- depresia
- poruchy spánku
- strata vnímania chuti
- pocit pálenia
- vertigo
- zlyhanie krvného obehu
- infekcia pľúc (pneumónia)
- vrede v ústach, zápal sliznice ústnej dutiny
- prederavenie žalúdočno-črevného traktu
- syndróm rotátorovej manžety
- reumatická bolesť viacerých svalových skupín (reumatická polymyalgia)
- pocit horúčavy
- náhla strata zraku v dôsledku upchatia tepny v oku.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### 5. Ako uchovávať Febuxostat Krka

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fólii blistra s tabletami po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### Čo Febuxostat Krka obsahuje

- Liečivo je febuxostát.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný hydratovaný oxid kremičitý a stearát horečnatý v jadre tablety a polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, žltý oxid železitý (E172) – len pre 120 mg filmom obalené tablety a červený oxid železitý (E172) – len pre 80 mg filmom obalené tablety v obalovej vrstve.  
Pozri časť 2 "Febuxostat Krka obsahuje laktózu a sodík".

#### Ako vyzerá Febuxostat Krka a obsah balenia

Febuxostat Krka 80 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružovkasté, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Rozmery tablety: približne 16 mm × 8 mm. Deliaci ryha slúži len na rozdelenie tablety pre ľahšie prehĺtanie a nie na rozdelenie na rovnaké dávky. Febuxostat Krka 120 mg filmom obalené tablety (tablety) sú hnedasto žlté, mierne bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na oboch stranách. Rozmer tablety: približne 19 mm × 8 mm. Deliaci ryha slúži len na rozdelenie tablety na ľahšie prehĺtanie a nie na rozdelenie na rovnaké dávky.

Febuxostat Krka je dostupný v škatuľkách obsahujúcich 14, 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet v blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobcovia**

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **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

### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

### **Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.