

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 236,0 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá, bikonvexná tableta v tvare kapsuly s rozmermi približne 16 mm x 7 mm s vyrazeným „M“ na jednej strane tablety a „FX3“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

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).

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Febuxostat Mylan 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

Pacientom s ischemickou chorobou srdca alebo kongestívnym zlyhávaním srdca sa liečba febuxostátom neodporúča.

Číselne vyšší výskyt kardiovaskulárnych APTC príhod hlásených skúšajúcim (definovaných ako parameter z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) zahrňujúci kardiovaskulárnu smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu mozgovú príhodu) bol pozorovaný v celej skupine podstupujúcej liečbu febuxostátom v porovnaní so skupinou podstupujúcou liečbu alopurinolom v štúdiách APEX a FACT (1,3 oproti 0,3 príhodám na 100 pacientorokov (PR)), ale nie v štúdiu CONFIRMS (pozri časť 5.1 pre podrobné údaje o štúdiách). Výskyt skúšajúcim hlásených kardiovaskulárnych APTC príhod v kombinovaných štúdiách fázy 3 (štúdie APEX, FACT a CONFIRMS) bol 0,7 oproti 0,6 príhodám na 100 pacientorokov. V dlhodobej rozšírenej štúdiu výskyt skúšajúcim hlásených APTC príhod pre febuxostát bol 1,2 a pre alopurinol 0,6 príhod na 100 pacientorokov v uvedenom poradí. Nenašli sa žiadne štatisticky významné rozdiely a pri febuxostáte nebol potvrdený žiadny príčinný vzťah. Rizikové faktory, ktoré boli identifikované u týchto pacientov, zahŕňali anamnézu aterosklerotického ochorenia a/alebo infarktu myokardu alebo kongestívneho zlyhávania srdca.

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 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 eozinofíliou 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 primeranepodľa 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. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostátu, jeho užívanie sa neodporúča týmto skupinám pacientov.

Merkaptopurín/azatioprín

Použitie febuxostátu sa neodporúča pacientom, ktorí sú súčasne liečení merkaptopurínom alebo azatioprínom, pretože inhibícia xantín oxidázy febuxostátom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín merkaptopurínu/azatioprínu, čo môže viesť k závažnej toxicite. U ľudí neboli uskutočnené žiadne interakčné štúdie.

Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa redukcia dávky merkaptopurínu/azatioprínu. Na základe modelových a simulačných analýz dát z preklinických štúdií na potkanoch, ktorým bol súčasne podávaný febuxostat, dávka merkaptopurínu/azatioprínu sa má redukovať na 20 % alebo menej % predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časť 4.5 a 5.3).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní a dávka merkaptopurínu/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

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).

Laktóza

Tablety s febuxostátom obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Merkaptopurín/azatioprín

Na základe mechanizmu účinku febuxostátu, inhibícia xantínoxidázy (XO), sa súčasné používanie neodporúča. Inhibícia XO febuxostátom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto liekov a viesť k ich toxicite. Štúdie interakcií febuxostátu s liekmi (okrem teofylínu), ktoré sú metabolizované XO neboli u ľudí uskutočnené.

Modelová a simulačná analýza dát z predklinických štúdií na potkanoch indikuje, že v prípade súčasného podávania febuxostátu, sa má dávka merkaptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej % predtým predpísanej dávky (pozri časť 4.5 a 5.3).

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 súčasné 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-demetyl rosiglitazón, febuxostát nie je inhibítorom enzýmu CYP2C8 *in vivo*. Súčasné 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 v sile 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 súčasné 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 signifikantným 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/hydrochlortiazid/warfarín

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

Pri podávaní febuxostátu s hydrochlortiazidom 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 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 súčasné 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 Oplynenie 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 febuxostát 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) a počas obdobia po uvedení lieku na trh sú vzplanutia dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, vyrážka a edém. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostát, z ktorých niektoré boli spojené so systémovými príznakmi, sa vyskytli počas uvedenia 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 a počas skúseností po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Zriedkavé</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, precitlivenosť na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u> Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi
Poruchy oka	<u>Zriedkavé</u> Rozmazané videnie
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
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolesť hlavy <u>Menej časté</u> Závraty, parestézia, hemiparéza, ospalivosť, zmenená chuť, hypestézia, hyposmia
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Zriedkavé</u> Tinitus
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Fibrilácia predsiení, palpitácie (búšenie srdca), EKG mimo normy
Poruchy ciev	<u>Menej časté</u> Hypertenzia, sčervenenie, návaly tepla

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> Dyspnoe, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> Hnačka**, nevoľnosť <u>Menej časté</u> Bolesti brucha, abdominálna distenzia, gastroezofágový reflux, vracanie, sucho v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti <u>Zriedkavé</u> Pankreatitída, vredy v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté</u> Funkcia pečene mimo normy** <u>Menej časté</u> Žlčové kamene <u>Zriedkavé</u> Hepatitída, žltacka*, poškodenie pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie) <u>Menej časté</u> Dermatitída, urtikária, pruritus, poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevenson-Johnsonov syndróm*, angioedém*, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, erytém, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, svrbivá vyrážka*, erytematózna vyrážka, morbiliformná vyrážka, alopecia, hyperhydróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Menej časté</u> Artralgia, artritída, myalgia, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída <u>Zriedkavé</u> Rabdomyolýza*, stuhnutosť kĺbov, muskuloskeletálna stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematuria, polakizúria, proteinúria <u>Zriedkavé</u> Tubulointerstiálna nefritída*, nutkanie na močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém <u>Menej časté</u> Únava, bolesť na hrudi, nepríjemný pocit na hrudi <u>Zriedkavé</u> Smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie

	<p>hematokritu, zvýšenie laktátovej dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi</p> <p><u>Zriedkavé</u></p> <p>Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi*</p>
--	---

- * Nežiaduce reakcie pochádzajúce zoskúseností 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 súčasne liečení kolchicínom.
- *** Pozri časť 5.1 pre výskyt vzplanutia dny v randomizovaných kontrolovaných štúdiách samostatnej fázy 3.

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 trombocytopénia a eozinofília a zasiahnutím jedného alebo viacerých orgánov (pečene a obličky, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy) (pozri časť 4.4).

Vzplanutia dny boli často pozorované krátko po začatí liečby a počas prvých mesiacov. Potom sa frekvencia vzplanutia dny znížila v závislosti od času. Odporúča sa profylaxia 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 guanindeaminázu, 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 μmol/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 tisíc sedemdesiat dva 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 ≤ 1,5 mg/dl alebo 100 mg raz denne [n=10] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére >1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). Dvestoštyridsať mg febuxostátu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX 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 μmol/l) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

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

Štúdia FACT 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

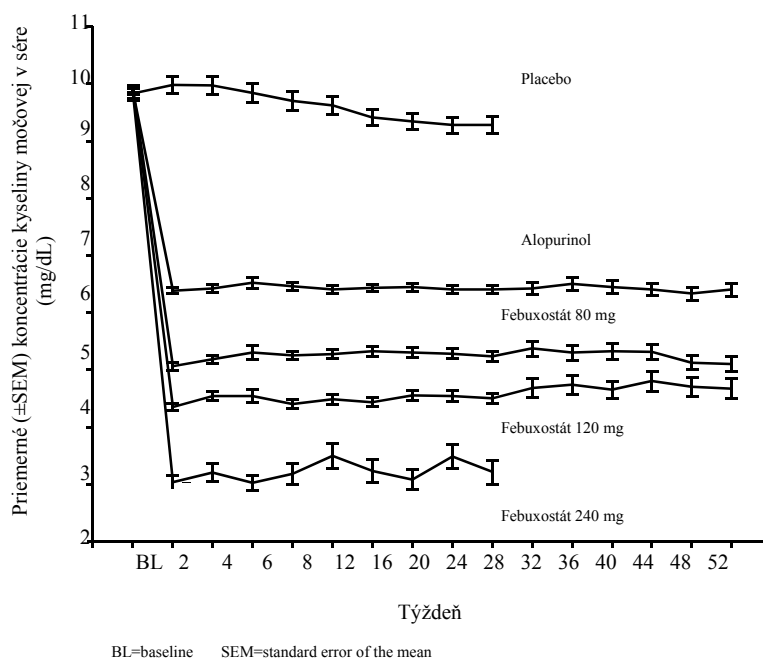
Štúdia	Febuxostát 80 mg raz denne	Febuxostát 120 mg raz denne	Alopurinol 300 mg/100 mg raz denne ¹
APEX (28 týždňov)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 týždňov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinované výsledky	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)

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

Schopnosť febuxostátu znížiť koncentrácie kyseliny močovej v sére bola rýchla a trvalá. Zníženie koncentrácie kyseliny močovej v sére na <6,0 mg/dl (357 μmol/l) bolo zaznamenané počas návštevy v 2. týždni a 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 ≤ 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 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

Štúdia APEX hodnotila účinnosť u 40 pacientov s poruchou funkcie obličiek (t.j. východisková koncentrácia sérového kreatinínu > 1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). U osôb s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli randomizovaní na 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 štúdiu CONFIRMS bola prospektívne definovaná analýza pacientov s dnou a s poruchou funkcie obličiek, ktorá preukázala, že u pacientov s dnou a miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (65 % študovaných pacientov) bol na zníženie sérových koncentrácií urátov pod 6 mg/dl významne účinnejší febuxostát ako alopurinol 300/200 mg.

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

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

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

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

Štúdia APEX : počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť osôb (36%) v skupine liečenej febuxostátom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny ako v skupine s febuxostátom 80 mg (28%), alopurinolom 300 mg (23%) a placebom (20%). Výskyt záchvatov sa zvýšil po období profylaxie a postupne v priebehu času klesal. 46 -55% osôb dostávalo liečbu na dnavezáchvaty od 8. do 28. týždňa. Dnave 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 dnavej 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 dnavej záchvatov od 8. do 52. týždňa). Záchvaty dny počas posledných 4 týždňov štúdie (49. - 52. týždeň) sa pozorovali u 6 - 8% (febuxostát 80 mg, 120 mg) a 11% (alopurinol 300 mg) osôb.

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

Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie

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

Sérové koncentrácie urátov boli v priebehu času zachované (t.j. 91% pacientov so začiatkovou dávkou febuxostátu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostátu 120 mg mali sUA < 6 mg/dl v 36. mesiaci).

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

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

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

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

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

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

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 μ g/ml a 5,0-5,3 μ 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 uridíndifosfátglukonyltransferázy (UDPGT) a oxidáciou prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP). Boli identifikované štyri farmakologicky aktívne hydroxylové metabolity, z ktorých sa tri vyskytujú v ľudskej plazme. Štúdie in vitro s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne cez CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostát glukuronid bol vytvorený najmä v systéme UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Vek

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

Pohlavie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Farmakokinetické modelovanie a simulácia údajov získaných na potkanoch naznačuje, že pri súbežnom podávaní s febuxostatom 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 myší alebo potkanov. Tieto nálezy sa pokladajú za dôsledok druho- špecifického metabolizmu purínov a zloženia moču a nemajú žiadny význam pre klinické použitie.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
stearan horečnatý
sodná soľ kroskarmelózy
oxid kremičitý, koloidný hydratovaný
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
krospovidón
mastenec

Obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
etylcelulóza
žltý oxid železitý (E172)
triacetín
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Pre fľaše: po prvom otvorení použit' do 180 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/oPA/Alu)/Alu (s vloženým vysušovadlom) po 14, 28, 84 tabliet, kalendárové blistre po 28, 84 tabliet a perforované blistre s jednotlivou dávkou po 28 x 1 tabliet.

HDPE fľaša s polypropylénovým (PP) uzáverom so závitom a s vysušovadlom obsahujúca 28 alebo 84 tabliet.

Blister (PVC/oPA/Alu)/Alu po 14, 28, 42 tabliet, kalendárové blistre po 28 tabliet a perforované blistre s jednotlivou dávkou po 28 x 1 tabliet a viacnásobné balenie po 84 (2 balenia po 42) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 354,0 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá bikonvexná tableta v tvare kapsuly s rozmermi približne 18 mm x 8 mm s vyrazeným „M“ na jednej strane tablety a „FX4“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Febuxostat Mylan 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 Mylan je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dna

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

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

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

Syndróm rozpadu nádoru

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

Febuxostat Mylan 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).

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).

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 štúdií 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 Mylan 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

Pacientom s ischemickou chorobou srdca alebo kongestívnym zlyhávaním srdca sa liečba febuxostátom neodporúča.

Čísleno vyšší výskyt kardiovaskulárnych APTC príhod hlásených skúšajúcim (definovaných ako parameter z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) zahrňujúci kardiovaskulárnu smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu mozgovú príhodu) bol pozorovaný v celej skupine podstupujúcej liečbu febuxostátom v porovnaní so skupinou podstupujúcou liečbu alopurinolom v štúdiách APEX a FACT (1,3 oproti 0,3 príhodám na 100 pacientorokov (PR)), ale nie v štúdií CONFIRMS (pozri časť 5.1 pre podrobné údaje o štúdiách). Výskyt skúšajúcim hlásených kardiovaskulárnych APTC príhod v kombinovaných štúdiách fázy 3 (štúdie APEX, FACT a CONFIRMS) bol 0,7 oproti 0,6 príhodám na 100 pacientorokov. V dlhodobej rozšírenej štúdií výskyt skúšajúcim hlásených APTC príhod pre

febuxostát bol 1,2 a pre alopurinol 0,6 príhod na 100 pacientorokov v uvedenom poradí. Nenašli sa žiadne štatisticky významné rozdiely a pri febuxostáte nebol potvrdený žiadny príčinný vzťah. Rizikové faktory, ktoré boli identifikované u týchto pacientov, zahŕňali anamnézu aterosklerotického ochorenia a/alebo infarktu myokardu alebo kongestívneho zlyhávania srdca.

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 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 eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm) boli v niektorých prípadoch spojené s horúčkou, hematologickými zmenami a postihnutím obličiek alebo pečene.

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

Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

Liečba febuxostátom sa nesmie začať, pokiaľ úplne neodzníe akútny dnavý záchvat. Po začatí liečby sa môžu vyskytnúť dnavé 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 dnavý záchvat vyskytne počas liečby febuxostátom, liečba sa nesmie prerušiť. Dnavý záchvat je potrebné zvládnuť primerane podľa jednotlivého pacienta. Nepretržité podávanie febuxostátu znižuje frekvenciu a intenzitu dnavých záchvatov.

Ukladanie xantínu

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

Merkaptopurín/azatioprín

Použitie febuxostátu sa neodporúča pacientom, ktorí sú súčasne liečení merkaptopurínom alebo azatioprínom, pretože inhibícia xantín oxidázy febuxostátom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín merkaptopurínu/azatioprínu, čo môže viesť k závažnej toxicite. U ľudí neboli uskutočnené žiadne interakčné štúdie.

Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa redukcia dávky merkaptopurínu/azatioprínu. Na základe modelových a simulačných analýz dát z preklinických štúdií na potkanoch, ktorým bol súčasne podávaný febuxostat, dávka merkaptopurínu/azatioprínu sa má redukovať na 20 % alebo

menej % predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časť 4.5 a 5.3).

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

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 μ IU/ml). Pri použití febuxostátu u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 5.1).

Laktóza

Tablety s febuxostátom obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Merkaptopurín/azatioprín

Na základe mechanizmu účinku febuxostátu, inhibícia xantínoxidázy (XO), sa súčasné používanie neodporúča. Inhibícia XO febuxostátom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto liekov a viesť k ich toxicite (pozri časť 4.4). Štúdie interakcií febuxostátu s liekmi (okrem teofylínu), ktoré sú metabolizované XO neboli u ľudí uskutočnené.

Modelová a simulačná analýza dát z predklinických štúdií na potkanoch indikuje, že v prípade súčasného podávania febuxostátu, sa má dávka merkaptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej % predtým predpísanej dávky (pozri časť 4.5 a 5.3).

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 štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi súčasné 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*. Súčasné 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 v sile 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 súčasné 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 signifikantným 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/hydrochlortiazid/warfarín

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

Pri podávaní febuxostátu s hydrochlortiazidom 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 súčasné 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 vozidlo, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, ak nie sú ubezpečení, že febuxostát 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) a počas obdobia po uvedení na trh sú vzplanutia dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, vyrážka a edém. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostát, z ktorých niektoré boli spojené so systémovými príznakmi, sa vyskytli počas postmarketingových skúseností.

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 a počas skúseností po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Zriedkavé</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, precitlivenosť na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u>

	Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi
Poruchy oka	<u>Zriedkavé</u> Rozmazané videnie
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
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolesť hlavy <u>Menej časté</u> Závraty, parestézia, hemiparéza, ospalivosť, zmenená chuť, hypostézia, hyposmia
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Zriedkavé</u> Tinnitus
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Fibrilácia predsiení, palpitácie (búšenie srdca), EKG mimo normy
Poruchy ciev	<u>Menej časté</u> Hypertenzia, sčervenenie, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> Dyspnoe, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> Hnačka**, nevoľnosť <u>Menej časté</u> Bolesti brucha, abdominálna distenzia, gastroezofágový reflux, vracanie, suchosť v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti <u>Zriedkavé</u> Pankreatitída, vredy v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté</u> Funkcia pečene mimo normy** <u>Menej časté</u> Žlčové kamene <u>Zriedkavé</u> Hepatitída, žltáčka*, poškodenie pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie) <u>Menej časté</u> Dermatitída, urtikária, pruritus, poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, angioedém*, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, erytém, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, svrbivá vyrážka*, erytematózna vyrážka, morbilliformná vyrážka, alopecia, hyperhidróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Menej časté</u> Artralgia, artritída, myalgia, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída <u>Zriedkavé</u> Rabdomyolýza*, stuhnutosť kĺbov, muskuloskeletálna stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematuria, polakisúria, proteinúria <u>Zriedkavé</u> Tubulointersticiálna nefritída*, nutkanie na močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém <u>Menej časté</u> Únava, bolesť na hrudi, nepríjemný pocit na hrudi <u>Zriedkavé</u> Smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátovej dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi <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*

* 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 súčasne liečení kolchicínom.

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

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 (pečene a obličky, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy) (pozri časť 4.4).

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

Syndróm rozpadu nádoru

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V randomizovanej dvojito zaslepenej kľúčovej štúdií 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 tachykardia

Poruchy ciev:

Menej časté: hemorágia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Kyselina močová je u človeka koncový produkt metabolizmu purínov a vytvára sa v stupňoch hypoxantín → xantín → kyselina močová. Obidva stupne v uvedenom mechanizme sú katalyzované xantínoxidázou (XO). Febuxostát je derivát 2-aryltiazolu, ktorý dosahuje terapeutický účinok zníženia kyseliny močovej v sére selektívnou inhibíciou XO. Febuxostát je 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 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 µmol/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 placebo (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 ≤ 1,5 mg/dl alebo 100 mg raz denne [n=10] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére >1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). Dvestoštyridsať mg febuxostátu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX 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 µmol/l) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

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

Štúdia FACT 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 znižovaní 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

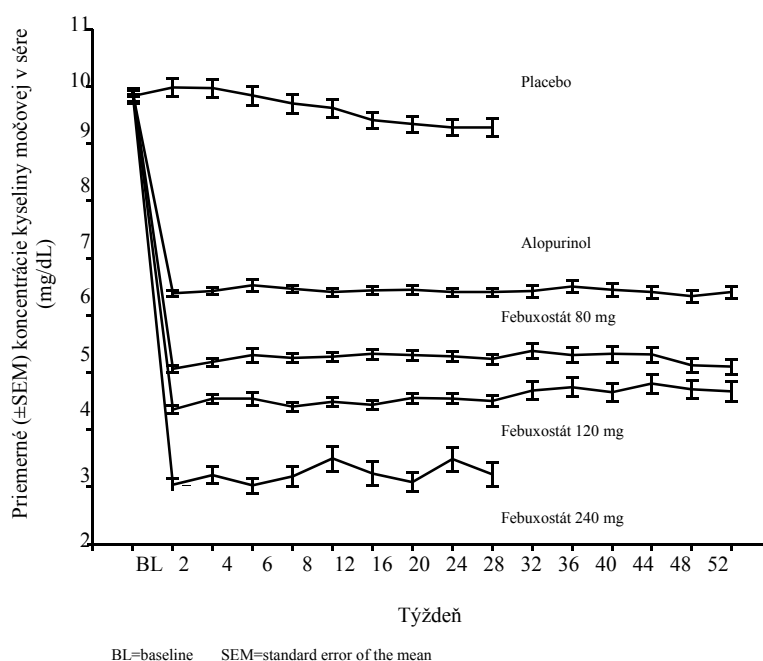
Štúdia	Febuxostát 80 mg raz denne	Febuxostát 120 mg raz denne	Alopurinol 300 mg/100 mg raz denne ¹
APEX (28 týždňov)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 týždňov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinované výsledky	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)

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

Schopnosť febuxostátu znížiť koncentrácie kyseliny močovej v sére bola rýchla a trvalá. Zníženie koncentrácie kyseliny močovej v sére na <6,0 mg/dl (357 µmol/l) bolo zaznamenané počas návštevy v 2. týždni a 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 štúdiu CONFIRMS bol podiel pacientov s východiskovou sérovou koncentráciou urátov \geq 10 mg/dl, ktorí dosiahli primárny cieľový parameter z hľadiska účinnosti (sérové koncentrácie urátov $<$ 6,0 mg/dl pri záverečnej návšteve), 27 % (66/249) u pacientov liečených febuxostátom 40 mg podávaným raz denne, 49 % (125/254) v prípade febuxostátu 80 mg podávaného raz denne a 31 % (72/230) pri alopurinole 300/200 mg podávaného raz denne.

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

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

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

Percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnavého 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 dnavých záchvatov.

Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie

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

Sérové koncentrácie urátov boli v priebehu času zachované (t.j. 91% pacientov so začiatkovou dávkou febuxostátu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostátu 120 mg mali sUA $<$ 6 mg/dl v 36. mesiaci).

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

46% pacientom na konečnej stabilnej liečbe febuxostátom 80 mg raz denne a 38% pacientom liečených febuxostátom 120 mg raz denne 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 μ mol/L) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80% (81-100%) pre každú dávku febuxostátu.

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

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, pivočná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala febuxostát v dávke 120 mg raz denne s alopurinolom v dávke 200 až 600 mg denne (priemerná denná dávka [\pm štandardná odchýlka]: 349,7 \pm 112,90 mg) v kontrole hladiny kyseliny močovej v sére. Vybraní pacienti boli kandidátmi na liečbu alopurinolom alebo nemali prístup k rasburikáze. Primárne cieľové parametre boli plocha pod krivkou kyseliny močovej v sére (AUC sUA₁₋₈) a zmena hladiny sérového kreatinínu (sC), v oboch prípadoch z východiskovej hodnoty do 8. dňa.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 346 pacientov s hematologickými malignitami podstupujúcich chemoterapiu a so stredným až vysokým rizikom syndrómu rozpadu nádoru. Priemerná AUC sUA₁₋₈ (mg.h/dl) bola významne nižšia pri febuxostáte (514,0 \pm 225,71 versus 708,0 \pm 234,42; rozdiel metódou najmenších štvorcov: -196,794 [95 % interval spoľahlivosti: -238,600; - 154,988]; p < 0,0001). Okrem toho priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére boli významne nižšie pri febuxostáte 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 pečeňovými mikrozómami preukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne cez CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostát glukuronid bol vytvorený najmä v systéme UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

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

Porucha funkcie obličiek

Po opakovaných dávkach 80 mg febuxostátu pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa hodnota C_{max} febuxostátu nezmenila v porovnaní s osobami s normálnou

funkciou obličiek. Priemerná celková AUC febuxostátu sa zvýšila približne 1,8-násobne z 7,5 µg.h/ml v skupine s normálnou funkciou obličiek na 13,2 µg.h/ml v skupine so závažnou renálnou dysfunkciou. Hodnoty C_{max} a AUC aktívnych metabolitov sa zvýšili 2- a 4-násobne v uvedenom poradí. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

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

Vek

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

Pohlavie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Farmakokinetické modelovanie a simulácia údajov získaných na potkanoch naznačuje, že pri súbežnom podávaní s febuxostatom 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).

Karcinogéza, mutagénza, 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 významný 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 žiadny 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

laktóza
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
stearan horečnatý
sodná soľ kroskarmelózy
oxid kremičitý, koloidný hydratovaný
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
krosopovidón
mastenec

Obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
etylcelulóza
žltý oxid železitý (E172)
triacetín
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.
Pre fľaše: po prvom otvorení použiť do 180 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/oPA/Alu)/Alu (s vloženým vysušovadlom) po 14, 28, 84 tabliet, kalendárové blistre po 28, 84 tabliet a perforované blistre s jednotlivou dávkou 28 x 1 tabliet.

Blister (PVC/oPA/Alu)/Alu po 14, 28, 42 tabliet, kalendárové blistre po 28 tabliet a perforované blistre s jednotlivou dávkou po 28 x 1 tabliet a viacnásobné balenie po 84 (2 balenia po 42) tabliet.

HDPE fľaša s polypropylénovým (PP) uzáverom so závitom a s vysušovadlom obsahujúca 28 alebo 84 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Maďarsko

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

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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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 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

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (BLISTRE A FĽAŠE)

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

[Blistre]

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet (kalendárne balenie)
84 filmom obalených tabliet (kalendárne balenie)

[Fľaše]

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Pre fľaše: Po prvom otvorení použite do 180 dní.

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 REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Febuxostat Mylan 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 84 (2 balenia po 42) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (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 REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Febuxostat Mylan 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 filmom obalených tabliet

Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (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 REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Febuxostat Mylan 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení použite do 180 dní.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan S.A.S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

[Iba pre kalendárové blistre]:

PON
UTO
STR
ŠTV
PIA
SOB
NED

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (BLISTRE A FĽAŠE)

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

[Blistre]

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet (kalendárne balenie)
84 filmom obalených tabliet (kalendárne balenie)

[Fľaše]

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Pre fľaše: Po prvom otvorení použite do 180 dní.

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 REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Febuxostat Mylan 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN: ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 84 (2 balenia po 42) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (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 REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/028

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Febuxostat Mylan 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 filmom obalených tabliet

Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (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 REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1194/028

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Febuxostat Mylan 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení použite do 180 dní.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Febuxostat Mylan 120 mg filmom obalené tablety
febuxostát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan S.A.S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

5. INÉ

[Iba pre kalendárové blistre]:

PON
UTO
STR
ŠTV
PIA
SOB
NED

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Febuxostat Mylan 80 mg filmom obalené tablety Febuxostat Mylan 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. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Febuxostat Mylan a na čo sa používa

Tablety Febuxostat Mylan 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 natoľko, že prestane byť rozpustná. Keď sa to stane, môžu sa v kĺboch a obličkách a okolo nich vytvoriť kryštály 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 (dnavé uzly). Tieto tofy môžu spôsobiť poškodenie kĺbu a kosti.

Febuxostat Mylan účinkuje prostredníctvom zníženia koncentrácie kyseliny močovej. Udržiavanie nízkych koncentrácií kyseliny močovej pomocou užívania Febuxostatu Mylan jedenkrát denne zastaví vytváranie kryštálikov a v dlhšom časovom období zmiernuje príznaky. Udržiavanie dostatočne nízkych koncentrácií kyseliny močovej počas dostatočne dlhého času môže tiež zmenšiť tofy.

Tablety Febuxostat Mylan 120 mg sa tiež používajú 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 Mylan je určený dospelým.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Febuxostat Mylan

Neužívajte Febuxostat Mylan

- 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 Mylan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte, alebo ste mali problém so zlyhávaním srdca alebo ťažkosti so srdcom
- 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 výsledky testov pečeňových funkcií mimo normy
- 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 Mylan, prestaňte užívať tento liek (pozri tiež časť 4). Možné príznaky alergických reakcií môžu byť:

- vyrážka, vrátane závažných foriem (napr. pľuzgiere, uzlíky, svrbivá odlupujúca sa 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 obehu krvi . Váš lekár sa môže rozhodnúť natrvalo ukončiť liečbu Febuxostatom Mylan.

Počas používania febuxostátu boli zriedkavo hlásené potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm), ktoré sa na začiatku objavili ako začervenané bodky alebo kruhové škvrny často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe. Taktiež môžu zahŕňať vredy v ústach, v hrdle, v nose a na genitáliách alebo zápal spojoviek (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 dnavý záchvat (náhly nástup ostrej bolesti, bolestivosť, sčervenanie, pocit tepla a opuchnutie kĺbu), počkajte, kým akútny dnavý záchvat odznie predtým, ako začnete prvýkrát užívať febuxostát.

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

Ak je to potrebné, lekár vám často predpíše ďalšie lieky, ktoré pomôžu pri prevencii alebo liečbe príznakov 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, nebolo to však pozorované u pacientov liečených febuxostátom kvôli syndrómu rozpadu nádoru.

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

Deti a dospelí

Nepodávajúce tento liek deťom do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Febuxostat Mylan

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve 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 svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, či užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, pretože sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Febuxostatom Mylan a váš lekár pravdepodobne uskutoční potrebné opatrenia:

- merkaptopurín (používa sa na liečbu rakovinového ochorenia)
- azatioprín (používa sa na zníženie imunitnej odpovede)
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)

Tehotenstvo a dojčenie

Nie je známe, či môže febuxostat poškodiť vaše nenarodené dieťa. Febuxostat Mylan sa nesmie užívať počas tehotenstva. Nie je známe, či febuxostat prechádza do mlieka dojčiacej matky. V prípade, že dojčíte, alebo plánujete dojčiť, nesmiete užívať Febuxostat Mylan.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Majte na pamäti, že počas liečby môžete pociťovať závraty, ospalosť, rozmazané videnie a pocit necitlivosti alebo mravčenia, a v prípade, že budete mať tieto príznaky, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Febuxostat Mylan obsahuje laktózu

Tablety Febuxostat Mylan obsahujú laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Febuxostat Mylan

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. Zadná strana kalendárového blistra je označená dňami týždňa, ktoré vám umožnia skontrolovať, že ste si vzali príslušnú dávku každý deň.
- Tablety je potrebné užívať ústami (perorálne použitie) a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Dna

Febuxostat Mylan je dostupný ako 80 mg tablety alebo ako 120 mg tablety. Váš lekár vám predpísal dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia.

Pokračujte v užívaní Febuxostatu Mylan 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 Mylan je dostupný ako 120 mg tablety.

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

Ak užijete viac Febuxostatu Mylan, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Febuxostat Mylan

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

Ak prestanete užívať Febuxostat Mylan

Neprestaňte užívať Febuxostat Mylan bez odporúčania od vášho lekára, dokonca ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Ak prestanete užívať Febuxostat Mylan, môžu koncentrácie kyseliny močovej začať narastať a vaše príznaky 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 neprejavia u každého.

Pri výskyte nasledujúcich zriedkavých vedľajších účinkov (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí), prestaňte užívať tento liek a ihneď vyhľadajte lekára, alebo choďte na najbližšie pohotovostné oddelenie nemocnice, 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 pohlavných orgánov, bolestivé vrede v ústach a/alebo v oblasti pohlavných orgánov, 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 (liekom vyvolané vyrážky s so zvýšením bielych krviniek a celkovými príznakmi– DRESS syndróm) (pozri časť 2)
- generalizované kožné vyrážky

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí) sú:

- výsledky pečeňových testov mimo normy
- hnačka
- bolesť hlavy
- vyrážka (vrátane rôznych typov vyrážky, pozrite, prosím, aj nižšie v časti “menej časté“ a “zriedkavé“)
- nevoľnosť
- vystupňovanie dnových príznakov
- lokalizovaný opuch spôsobený zadržiavaním tekutín v tkanivách (edém)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) 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 sexuálnej túžby
- ťažkosti so spánkom, ospalivosť
- závraty, pocit necitlivosti, mravčenie, zníženie alebo zmena dotykových vnemov (hypestézia, hemiparéza alebo parestézia), zmenené chuťové vnemy, znížené vnímanie čuchových podnetov (hyposmia)
- zaznamenanie nezvyčajného EKG, nepravidelný alebo rýchly pulz, pocit búšenia srdca (palpitácia)
- návaly tepla alebo sčervenanie (napríklad sčervenanie tváre alebo krku), zvýšený krvný tlak, krvácanie (hemorágia, objavujúca sa iba u pacientov podstupujúcich chemoterapiu kvôli ochoreniam krvi)
- kašeľ, dýchavica, nepríjemný pocit alebo bolesť na hrudi, zápal nosa a/alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest), zápal priedušiek
- sucho v ústach, bolesť brucha/zažívacie ťažkosti alebo vetry, pálenie záhy/zlé trávenie, zápcha, častejšia stolica, vracanie, žalúdočné ťažkosti
- svrbenie, 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, začervenané oblasti a škvrny na koži, iné typy kožných ťažkostí
- svalové kŕče, svalová slabosť, bolesť v svaloch/kĺboch, zápal šľachového vaku (burzitída) alebo artritída (zápal kĺbov, ktorý je zvyčajne sprevádzaný bolesťou, opuchom a/alebo stuhnutosťou), bolesť v končatinách, bolesť chrbta, svalové kŕče
- krv v moči, nezvyčajne časté močenie, výsledky testov moču mimo normy (zvýšené hladiny bielkovín v moči), zníženie schopnosti obličiek pracovať správne
- únava, bolesť na hrudi, nepríjemný pocit 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 (výsledky krvných testov mimo normy)
- obličkové kamene
- ťažkosti s erekciou

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí) sú:

- poškodenie svalov, ktoré môže byť v zriedkavých prípadoch závažné. Môže spôsobiť ťažkosti so svalmi, a najmä, v tom istom čase sa môžete cítiť zle, alebo môžete mať zvýšenú teplotu, čo môže byť spôsobené nezvyčajným rozpadom svalu. Ak pocítite bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť, kontaktujte okamžite lekára.
- závažné opuchnutie hlbších vrstiev kože najmä pier, očí, genitálií, rúk, nôh alebo 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)
- začervenanie kože (erytém), rôzne typy vyrážok (napr. svrbivá, s bielymi škvrnami, s pľuzgiermi, s hnisavými pľuzgiermi, s odlupovaním kože, vyrážka podobná osýpkam), rozsiahle začervenanie, odumretie, pľuzgierovité odlučovanie pokožky a slizníc, vyúsťujúce do odlupovania kože a možnej otravy krvi (sepsy) (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- nervozita
- pocit smädu
- zvonenie v ušiach
- rozmazané videnie, zmenené videnie
- strata vlasov
- vredy v ústach

- zápal podžalúdkovej žľazy: časté príznaky sú bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
- nadmerné potenie
- zníženie hmotnosti, zvýšenie chuti do jedla, nekontrolovaná strata chuti do jedla (anorexia)
- stuhnutosť svalov a/alebo kĺbov
- nezvyčajne nízky počet krvných buniek (bielych a červených krviniek alebo krvných doštičiek)
- náhly pocit nutkania na močenie
- zmeny alebo zníženie množstva moču v dôsledku zápalu obličiek (tubulointersticiálna nefritída)
- zápal pečene (hepatitída)
- žlté sfarbenie kože (žltáčka)
- poškodenie pečene
- zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi (ukazovateľ poškodenia svalov)

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. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Febuxostat Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale lieku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľaše použite do 180 dní po prvom otvorení.

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 Mylan obsahuje

- Liečivo je febuxostát. Každá tableta obsahuje 80 mg alebo 120 mg febuxostátu.

- Ďalšie zložky sú

Jadro tablety: laktóza (pozri časť 2 „Febuxostat Mylan obsahuje laktózu“); mikrokryštalická celulóza; hydroxypropylcelulóza; stearan horečnatý; sodná soľ kroskarmelózy; oxid kremičitý, koloidný hydratovaný; oxid kremičitý, koloidný bezvodý; krosopovidón a mastenec.

Obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171); etylcelulóza; žltý oxid železitý (E 172); triacetín a čierny oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Febuxostat Mylan a obsah balenia

Febuxostat Mylan filmom obalené tablety sú žlté, obojstranne vypuklé tablety v tvare kapsuly. 80 mg tablety sú na jednej strane označené „M“ a na druhej strane „FX3“. 120 mg tablety sú na jednej strane označené „M“ a na druhej strane „FX4“.

Febuxostat Mylan 80 mg a 120 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrovom balení po 14, 28 a 84 tabliet, v kalendárových blistroch po 28 a 84 tabliet a v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou po 28 x 1 tableta a vo viacnásobných baleniach po 84 filmom obalených tabliet pozostávajúcich z 2 balení, každé balenie obsahuje 42 filmom obalených tabliet.

Febuxostat Mylan 80 mg a 120 mg filmom obalené tablety sú dostupné v plastových fľaškách po 28 a 84 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Maďarsko

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31(0)20 426 3300

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

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/> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.