

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Febuxostat Krka 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje febuxostatum 80 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

- laktosa (jako monohydrát): 73 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Narůžovělé, oválné, bikonvexní potahované tablety s rýhou na jedné straně. Rozměry tablety: přibližně 16 mm x 8 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablet pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Febuxostat Krka je indikován u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená perorální dávka přípravku Febuxostat Krka je 80 mg jednou denně nezávisle na jídle. Pokud je urikémie po 2 až 4 týdnech vyšší než 6 mg/dl (357 mikromolů/l), může být zvaženo podání přípravku Febuxostat Krka 120 mg jednou denně.

Přípravek Febuxostat Krka účinkuje dostatečně rychle, aby umožnil opakované testování urikémie po dvou týdnech. Terapeutickým cílem je snížit a udržet urikémii pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Febuxostat Krka u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupná žádná data.

Způsob podání

Perorální podání

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární poruchy

U pacientů s existujícím závažným kardiovaskulárním onemocněním (např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou nebo nestabilní anginou pectoris) byly u febuxostatu v porovnání s alopurinolem v průběhu vývoje přípravku a v jedné peregistrační studii (CARES) pozorovány vysoké počty fatálních kardiovaskulárních příhod.

Nicméně, v následující peregistrační studii (FAST) byl febuxostat non-inferiorní v incidenci fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod v porovnání s alopurinolem.

Léčba této skupiny pacientů má být vedena s opatrností a pacienti mají být pravidelně monitorováni.

Další informace ohledně kardiovaskulární bezpečnosti febuxostatu viz body 4.8 a 5.1.

Léková alergie/hypersenzitivita

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

Pacienti mají být upozorněni na symptomy alergických/hypersenzitivních reakcí a s ohledem na tyto symptomy pečlivě monitorováni (viz bod 4.8). Pokud se objeví závažné alergické/hypersenzitivní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, má být léčba febuxostatem ihned ukončena, jelikož brzké ukončení léčby je spojováno s lepší prognózou. Pokud se u pacienta objeví alergické/hypersenzitivní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a akutní anafylaktické reakce/šok, léčba febuxostatem u tohoto pacienta nesmí být nikdy obnovena.

Akutní záchvaty dny (vzplanutí dny)

Léčba febuxostatem nemá být zahájena, dokud akutní záchvat dny úplně neodezněl. Během zahájení léčby může dojít ke vzplanutí dny v důsledku změny urikemie, která je způsobena mobilizací kyseliny močové z tkáňových depozit (viz body 4.8 a 5.1). Při zahájení léčby febuxostatem je doporučena profylaxe vzplanutí dny nesteroidními antiflogistiky nebo kolchicinem pod dobu minimálně šesti měsíců (viz bod 4.2).

Pokud dojde ke vzplanutí dny během léčby febuxostatem, nemá být léčba přerušena. Vzplanutí dny má být léčeno současně v závislosti na individuálním stavu pacienta. Kontinuální léčba febuxostatem snižuje frekvenci a intenzitu vzplanutí dny.

Depozita xanthinu

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

Merkaptopurin/azathioprin

Užívání febuxostatu není doporučeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni merkaptopurinem/azathioprinem, protože inhibice xantin-oxidázy febuxostatem může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace merkaptopurinu/azathioprinu, které může vést k závažné toxicitě.

Pokud se nelze současnému užívání vyhnout, doporučuje se snížit dávky merkaptopurinu/azathioprinu na 20 % nebo méně původně předepsané dávky, aby se předešlo možným hematologickým účinkům (viz body 4.5 a 5.3).

Pacienti musí být pečlivě monitorováni a následně dávky merkaptopurinu/azathioprinu musí být upraveny na základě vyhodnocení terapeutické odpovědi a nástupu možných toxických účinků.

Pacienti po orgánové transplantaci

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

Theofylin

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

Poruchy jater

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

Poruchy štítné žlázy

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

Pomocné látky

Přípravek Febuxostat Krka obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Merkaptopurin/azathioprin

Na základě mechanismu účinku febuxostatu na inhibici XO není současné použití doporučeno. Inhibice XO febuxostatem může vyvolat zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by vedlo k myelotoxicitě. V případě současného podávání s febuxostatem, musí být dávka merkaptopurinu/azathioprinu snížena na

20 % nebo méně původně předepsané dávky (viz body 4.4 a 5.3).

Průměrnost navržené úpravy dávky, která byla založena na modelové a simulační analýze z preklinických dat u potkanů, byla potvrzena výsledky klinických studií interakcí lék-lék u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali azathioprin 100 mg samostatně a sníženou dávku azathioprinu (25 mg) v kombinaci s febuxostatem (40 nebo 120 mg).

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

Rosiglitazon/ CYP2C8 substráty

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

Theofylin

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

Naproxen a další inhibitory glukuronidace

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

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

Induktory glukuronidace

Silné induktory UGT enzymů mohou vést ke zvýšenému metabolismu a snížené účinnosti febuxostatu. Proto je doporučeno monitorování urikemie 1 až 2 týdny po zahájení léčby silným induktorem glukuronidace. Naopak ukončení léčby induktorem může vést ke zvýšení plazmatických hladin febuxostatu.

Kolchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

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

Při podávání febuxostatu s hydrochlorothiazidem není nutná žádná úprava dávkování.

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

Desipramin/CYP2D6 substráty

Bylo prokázáno, že febuxostat je *in vitro* slabý inhibitor CYP2D6. Ve studii u zdravých dobrovolníků

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

Antacida

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití febuxostatu byly hlášeny somnolence, závrať, parestezie a rozmazané vidění. Pacienti mají být opatrní před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo při provádění nebezpečných aktivit, dokud si neověří, že přípravek Febuxostat Krka neovlivňuje nežádoucím způsobem jejich výkonnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích (4 072 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 10 mg do 300 mg), poregistračních studiích bezpečnosti (studie FAST: 3001 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 80 mg do 120 mg) a po uvedení přípravku na trh patří vzplanutí dny, abnormality jaterních funkcí, průjem, nauzea, bolest hlavy, závrať, dušnost, vyrážka, svědění, artralgie, myalgie, bolest končetin, edém a únava. Tyto nežádoucí účinky byly převážně mírné nebo střední intenzity. Po uvedení přípravku na trh se objevily vzácné závažné hypersenzitivní reakce na febuxostat, z nichž některé byly spojovány se systémovými příznaky a vzácné případy náhlé srdeční smrti.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s léčbou v kombinovaných dlouhotrvajících rozšířených klinických

studiích fáze 3, poregistračních studiích bezpečnosti a po uvedení přípravku na trh

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Vzácné</u> Pancytopenie, trombocytopenie, agranulocytóza*, anemie [#]
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> Anafylaktické reakce*, léková hypersenzitivita*
Endokrinní poruchy	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny TSH v krvi, hypotyreóza
Poruchy oka	<u>Méně časté</u> Rozmazané vidění <u>Vzácné</u> Okluze retinální arterie [#]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Časté***</u> Vzplanutí dny <u>Méně časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti <u>Vzácné</u> Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, anorexie
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté</u> Snížení libida, insomnie <u>Vzácné</u> Nervozita, zhoršení nálady [#] , poruchy spánku [#]
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolest hlavy, závrať <u>Méně časté</u> Parestezie, hemiparéza, somnolence, letargie [#] , změny chuti, hypestezie, hyposmie <u>Vzácné</u> Ageuzie [#] , pocit pálení
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Méně časté</u> Tinnitus <u>Vzácné</u> Vertigo [#]
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> Fibrilace síní, palpitace, abnormální EKG, arytmie [#] <u>Vzácné</u> Náhla srdeční smrt*
Cévní poruchy	<u>Méně časté</u> Hypertenze, návaly, návaly horka <u>Vzácné</u> Cirkulační kolaps [#]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Časté</u> Dušnost <u>Méně časté</u> Bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích [#] , kašel, rýma [#] <u>Vzácné</u> Pneumonie [#]

Gastrointestinální poruchy	<p><u>Časté</u> Průjem**, nauzea</p> <p><u>Méně časté</u> Bolest břicha, bolest nadbříšku[#], břišní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, zvracení, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, časté stolice, flatulence, gastrointestinální potíže, ulcerace dutiny ústní, otok rtu[#], pankreatitida</p> <p><u>Vzácné</u> Gastrointestinální perforace[#], stomatitida[#]</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p><u>Časté</u> Abnormality jaterních testů**</p> <p><u>Méně časté</u> Cholelithiáza</p> <p><u>Vzácné</u> Hepatitida, žloutenka*, poškození jater*, cholecystitida[#]</p>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p><u>Časté</u> Vyrážka (včetně různých typů vyrážek hlášených s nižší frekvencí, viz níže), pruritus</p> <p><u>Méně časté</u> Dermatitida, kopřivka, změna barvy kůže, kožní léze, petechie, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, hyperhidróza, alopecie, ekzém[#], erytém, noční pocení[#], psoriáza[#], svědící vyrážka[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Toxická epidermální nekrolýza*, Stevensův-Johnsonův syndrom*, angioedém*, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky*, generalizovaná vyrážka (závažné)*, exfoliativní vyrážka, folikulární vyrážka, vezikulární vyrážka, pustulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, morbiliformní</p>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<p><u>Časté</u> Artralgie, myalgie, bolest končetiny[#]</p> <p><u>Méně časté</u> Artritida, bolest svalů a kostí, svalová slabost, svalový spasmus, svalové napětí, burzitida, otok kloubu[#], bolest zad[#], ztuhlost kosterního svalstva[#], ztuhlost kloubů</p> <p><u>Vzácné</u> Rhabdomyolýza*, syndrom rotátorové manžety[#], revmatická polymyalgie[#]</p>
Poruchy ledvin a močových cest	<p><u>Méně časté</u> Selhání ledvin, nefrolitiáza, hematurie, polakisurie, proteinurie, nucení na močení, infekce močového traktu[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Tubulointersticiální nefritida*</p>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<p><u>Méně časté</u> Erektivní dysfunkce</p>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p><u>Časté</u> Edém, únava</p> <p><u>Méně časté</u> Bolest na prsou, hrudní diskomfort, bolest[#], malátnost[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Žízeň, pocit horka[#]</p>

Vyšetření	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny amylázy v krvi, snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, zvýšení kreatinu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, snížení hemoglobinu, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi, snížení hematokritu, zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení draslíku v krvi, zvýšení INR [#] <u>Vzácné</u> Zvýšení hladiny glukosy v krvi, prodloužení aPTT, snížení počtu erytrocytů, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<u>Méně časté</u> Kontuze

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.

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

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

[#] Nežádoucí účinky zjištěné v poregistračních studiích bezpečnosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Brzy po začátku léčby a během prvních měsíců bylo často pozorováno vzplanutí dny. Poté se v závislosti na čase frekvence vzplanutí dny snižuje. Doporučuje se profylaxe vzplanutí dny (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Pacienti s předávkováním mají být léčeni pomocí symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky k terapii dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové, ATC kód: M04AA03.

Mechanismus účinku

Kyselina močová je cílový produkt metabolismu purinů u člověka a vytváří se v kaskádě hypoxanthin → xanthin → kyselina močová. Oba kroky ve výše uvedených transformacích jsou katalyzovány xanthinoxidázou (XO). Febuxostat je 2-arylthiazolový derivát, který dosahuje svého terapeutického účinku, snížení urikemie, prostřednictvím selektivní inhibice XO. Febuxostat je silný, non-purinový selektivní

inhibitor XO (NP-SIXO) s hodnotou K_i *in vitro* nižší než jeden nanomol. Bylo prokázáno, že febuxostat silně inhibuje jak oxidované tak redukované formy XO. Při terapeutických koncentracích febuxostat neinhbuje další enzymy účastníci se metabolismu purinů a pyrimidinů, jako jsou guanindeamináza, hypoxanthin guaninfosforibosyltransferáza, orotát fosforibosyltransferáza, orotidin monofosfátdekarboxyláza nebo purin nukleosidfosforiláza.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Studie APEX: Alopurinolem a placebem kontrolovaná studie účinnosti febuxostatu (APEX) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 28týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 1072 pacientů: placebo (n=134), febuxostat 80 mg jednou denně (n=267), febuxostat 120 mg jednou denně (n=269), febuxostat 240 mg jednou denně (n=134) nebo alopurinol (300 mg jednou denně [n=258] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru ≤ 1,5 mg/dl nebo 100 mg jednou denně [n=10] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru > 1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). Jako bezpečnostní hodnocená dávka bylo použito 240 mg febuxostatu (2krát vyšší než je doporučená nejvyšší dávka).

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

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

Studie FACT prokázala statisticky významnou superioritu obou léčebných ramen přípravku febuxostat 80 mg a 120 mg jednou denně versus léčebné rameno s konvenčně používanou dávkou alopurinolu 300 mg ve snížení a udržení urikemie pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

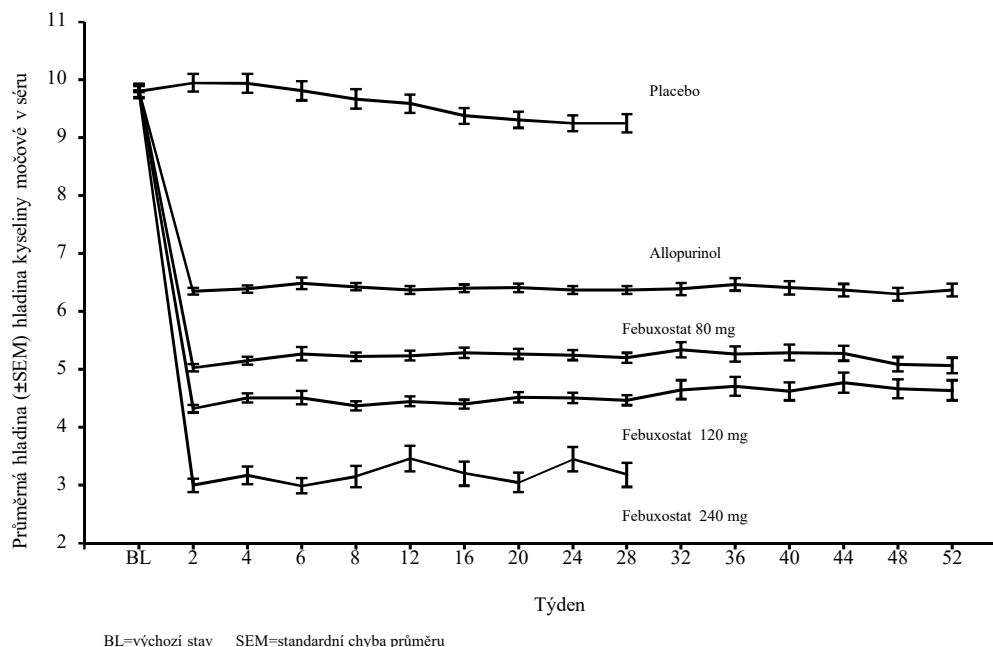
Tabulka 2 shrnuje výsledky primárních cílových parametrů účinnosti:

Tabulka 2
Podíl pacientů s urikémií < 6,0 mg/dl (357 mikromol/l)
Poslední tři měsíční návštěvy

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

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

Obrázek 1 Průměrné urikémie v kombinovaných pivotních studiích fáze 3



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

Studie CONFIRMS: Studie CONFIRMS byla randomizovaná kontrolovaná 26týdenní studie fáze 3, která byla provedena za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti 40 mg a 80 mg febuxostatu v porovnání s 300 mg nebo 200 mg alopurinolem u pacientů s dnou a hyperurikémií. Dva tisíce dvě stě šedesát devět (2 269) pacientů bylo randomizováno: febuxostat 40 mg podávaný jednou denně (n = 757), febuxostat 80 mg podávaný jednou denně (n = 756) nebo alopurinol 300/200 mg podávaný jednou denně (n = 756). Nejméně 65 % pacientů mělo lehkou až středně těžkou poruchu funkce ledvin (s clearance kreatininu 30–89 ml/min. Po dobu 26 týdnů byla povinná profylaxe proti vzplanutí dny.

Podíl pacientů, kteří při závěrečné návštěvě měli urikémii < 6,0 mg/dl (357 μmol/l), činil 45 % u 40 mg febuxostatu, 67 % u 80 mg febuxostatu a 42 % u 300/200 mg alopurinolu.

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s poruchou funkce ledvin

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

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

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

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s urikémií ≥ 10 mg/dl

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

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

Klinické výsledky: podíl pacientů vyžadujících léčbu vzplanutí dny

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

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

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

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

Dlouhodobé otevřené rozšířené studie

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

Urikémie v průběhu času přetrvávala (tj. 91 % pacientů původně léčených febuxostatem 80 mg a 93 % pacientů původně léčených febuxostatem 120 mg mělo v 36. měsíci urikémií < 6 mg/dl).

Tříleté údaje ukázaly snížení výskytu vzplanutí dny, přičemž méně než 4 % subjektů vyžadovalo léčbu vzplanutí (tj. více než 96 % pacientů nevyžadovalo léčbu vzplanutí) od 16. do 24. měsíce a od 30. do 36. měsíce.

U 46 % pacientů na konečné stabilní léčbě 80 mg febuxostatu podávaného jednou denně a u 38 % pacientů léčených 120 mg febuxostatu podávaného jednou denně došlo od výchozího stavu do závěrečné návštěvy k úplnému vymizení primárního hmatného tofu.

Studie FOCUS (TMX-01-005) byla 5letá otevřená multicentrická prodloužená studie bezpečnosti fáze 2 u pacientů, kteří dokončili 4 týdny s dvojitě zaslepeným dávkováním febuxostatu ve studii TMX-00-004.

Do studie bylo zahrnuto 116 pacientů, kteří zpočátku dostávali febuxostat v dávce 80 mg jednou denně. Celkem 62 % pacientů nevyžadovalo pro udržení urikemie < 6 mg/dl žádnou úpravu dávky a 38 % pacientů vyžadovalo úpravu až do dosažení konečné stabilní dávky.

Podíl pacientů s urikemií < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) při závěrečné návštěvě činil u všech dávek febuxostatu více než 80 % (81–100 %).

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

Dlouhodobé post-marketingové studie

Studie CARES byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená non-inferioritní studie porovnávající kardiovaskulární výsledky febuxostatu oproti alopurinolu u pacientů se dnou a anamnézou závažného kardiovaskulárního onemocnění zahrnující infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, koronární nebo cerebrální revaskularizační proceduru, cévní mozkovou příhodu, hospitalizaci z důvodu tranzitorní ischemické ataky, periferní cévní onemocnění nebo diabetes mellitus se známkami mikrovaskulárního nebo makrovaskulárního onemocnění. K dosažení urikemie pod 6 mg/dl byla titrována dávka febuxostatu od 40 mg do 80 mg (bez ohledu na renální funkce) a dávka alopurinolu byla titrována v dávkách po 100 mg od 300 mg do 600 mg u pacientů s normálními renálními funkcemi a od 200 mg do 400 mg u pacientů s lehkým poškozením funkce ledvin.

Primární cílový parametr ve studii CARES byl čas do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) zahrnující non-fatální infarkt myokardu (IM), non-fatální cévní mozkovou příhodu, kardiovaskulární úmrtí a nestabilní anginu pectoris s urgentní srdeční revaskularizací.

Cílové parametry (primární a sekundární) byly vyhodnoceny na základě analýzy podle původního léčebného záměru (ITT) a zahrnovaly všechny subjekty, kteří byli randomizováni a obdrželi alespoň jednu dávku dvojitě zaslepených studovaných léčiv.

Celkově 56,6 % pacientů ukončilo studii předčasně a 45 % pacientů se nedostavilo ke všem návštěvám naplánovaným ve studii.

V souhrnu bylo sledováno 6 190 pacientů, medián sledování byl 32 měsíců a medián trvání expozice byl 728 dní pro pacienty ve skupině febuxostatu (n = 3 098) a 719 dní ve skupině alopurinolu (n = 3 092).

Výskyt primárního cílového parametru MACE byl u febuxostatu podobný jako u alopurinolu (10,8 % vs. 10,4 % pacientů; poměr rizik 1,03; 95% dvoustranný opakovaný interval spolehlivosti 0,89–1,21).

Při analýze jednotlivých složek MACE (sekundární ukazatel) byl výskyt kardiovaskulárního úmrtí vyšší u febuxostatu než alopurinolu (4,3 % vs. 3,2 % pacientů; poměr rizik 1,34; 95% interval spolehlivosti 1,03–1,73). Výskyt ostatních MACE byl podobný u skupin febuxostatu i alopurinolu, tj. non-fatální infarkt myokardu (3,6 % vs. 3,8 % pacientů; poměr rizik 0,93; 95 % interval spolehlivosti 0,72–1,21), non-fatální cévní mozková příhoda (2,3 % vs. 2,3 % pacientů; poměr rizik 1,01; 95% interval spolehlivosti 0,73–1,41) a urgentní revaskularizace z důvodu nestabilní anginy pectoris (1,6 % vs. 1,8 % pacientů; poměr rizik 0,86; 95% interval spolehlivosti 0,59–1,26). Výskyt celkové mortality byl vyšší u febuxostatu než u alopurinolu (7,8 % vs. 6,4 % pacientů; poměr rizik 1,22; 95% interval spolehlivosti 1,01–1,47), což bylo způsobeno především vyšším výskytem kardiovaskulárního úmrtí v této skupině (viz bod 4.4).

Výskyty posuzované hospitalizace z důvodu srdečního selhání, hospitalizace pro arytmiu nesouvisející s ischemií, žilní tromboembolické příhody a hospitalizace při tranzitorní ischemické atace byly porovnatelné pro febuxostat a alopurinol.

Studie FAST byla prospektivní, randomizovaná, otevřená studie, se zaslepeným vyhodnocením cílových parametrů, porovnávající CV (kardiovaskulární) bezpečnostní profil febuxostatu proti alopurinolu u pacientů s chronickou hyperurikemií (ve stavu, kdy se již objevila depozita urátů) a CV rizikovými faktory (např. pacienti ve věku 60 let a starší a s nejméně jedním jiným CV rizikovým faktorem). Před randomizací byli vhodní pacienti léčení alopurinolem a pokud to bylo potřebné, byla provedena úprava dávky dle klinického posouzení, doporučení EULAR a schváleného dávkování. Na konci úvodní fáze léčby alopurinolem, pacienti s urikemií < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) nebo užívající maximální tolerovanou dávku nebo maximální povolenou dávku alopurinolu byli randomizováni v poměru 1:1 a byli léčení buď febuxostatem nebo alopurinolem. Primárním cílovým parametrem studie FAST byla doba do prvního výskytu jakékoli příhody zahrnuté v kombinovaném cílovém parametru Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), který zahrnoval

i) hospitalizaci pro nefatální IM/biomarker pozitivní akutní koronární syndrom (ACS); ii) nefatální cévní mozkovou příhodu; iii) úmrtí v důsledku CV příhody. Primární analýza byla založena na metodě on-treatment (OT, per protocol).

Celkově bylo randomizováno 6128 pacientů, 3063 na febuxostat a 3065 na alopurinol.

V primární OT analýze byl febuxostat v porovnání s alopurinolem non-inferiorní v incidenci primárního cílového parametru, který se objevil u 172 pacientů (1,72/100 pacientoroků) na febuxostatu v porovnání s 241 pacienty (2,05/100 pacientoroků) na alopurinolu, s korigovaným HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analýza primárních cílových parametrů v podskupině pacientů s anamnézou IM, cévní mozkové příhody nebo ACS prokázala nevýznamný rozdíl mezi léčenými skupinami: ve skupině s febuxostatem bylo 65 (9,5 %) pacientů s příhodami a ve skupině s alopurinolem 83 (11,8 %) pacientů s příhodami; korigované HR 1,02 (95% CI: 0,74 – 1,42); $p=0,202$.

Léčba febuxostatem nebyla spojena s vyšším výskytem CV úmrtí nebo úmrtí obecně, celkově ani v podskupině pacientů se základní anamnézou IM, cévní mozkové příhody nebo ACS. Celkově byl nižší počet úmrtí ve skupině s febuxostatem (62 CV úmrtí a 108 úmrtí obecně) než ve skupině s alopurinolem (82 CV úmrtí a 174 úmrtí obecně).

Při léčbě febuxostatem došlo k vyšší redukci urikemie v porovnání s léčbou alopurinolem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Věk

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly obecně pozorovány po expozičních dostatečně převyšujících maximální expoziční u člověka.

Farmakokinetické modelování a simulace dat potkanů naznačují, že při současném podávání s febuxostatem, musí být klinická dávka merkaptopurinu/azathioprinu snížena na 20 % nebo méně původně předepsané dávky, aby se předešlo možným hematologickým účinkům (viz body 4.4 a 4.5).

Kancerogenní, mutagenní a reprodukční potenciál

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulosa
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/PVC//Al blistr: 14, 28, 56 nebo 84 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/001

28 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/002

56 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/003

84 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.03.2019

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Febuxostat Krka 120 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje febuxostatium 120 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

- laktosa (jako monohydrát): 109 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Hnědožluté, mírně bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky s rýhou na obou stranách. Rozměry tablety: přibližně 19 mm x 8 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablet pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Febuxostat Krka je indikován u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dna: Doporučená perorální dávka přípravku Febuxostat Krka je 80 mg jednou denně nezávisle na jídle. Pokud je urikémie po 2 až 4 týdnech vyšší než 6 mg/dl (357 mikromolů/l), může být zváženo podání přípravku Febuxostat Krka 120 mg jednou denně.

Přípravek Febuxostat Krka účinkuje dostatečně rychle, aby umožnil opakované testování urikémie po dvou týdnech. Terapeutickým cílem je snížit a udržet urikemii pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

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

Syndrom nádorového rozpadu:

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Febuxostat Krka u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupná žádná data.

Způsob podání

Perorální podání

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární poruchy

Léčba chronické hyperurikemie

U pacientů s existujícím závažným kardiovaskulárním onemocněním (např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou nebo nestabilní anginou pectoris) byly u febuxostatu v porovnání s alopurinolem v průběhu vývoje přípravku a v jedné peregistrační studii (CARES) pozorovány vysoké počty fatálních kardiovaskulárních příhod.

Nicméně, v následující peregistrační studii (FAST) byl febuxostat non-inferiorní v incidenci fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod v porovnání s alopurinolem.

Léčba této skupiny pacientů má být vedena s opatrností a pacienti mají být pravidelně monitorováni.

Další informace ohledně kardiovaskulární bezpečnosti febuxostatu viz body 4.8 a 5.1.

Prevence a léčba hyperurikemie u pacientů ohrožených TLS

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

Léková alergie/hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byla shromážděna hlášení vzácně vyskytujících se alergických/hypersenzitivních reakcí včetně život ohrožujícího Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a akutních anafylaktických reakcí/šoku. Tyto reakce nastaly ve většině případů během prvního měsíce léčby febuxostatem. Někteří, ale ne všichni pacienti, hlásili i poškození ledvin a/nebo

předchozí přecitlivělost na alopurinol. V některých případech byly závažné hypersenzitivní reakce, včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), spojeny s horečkou, hematologickým, renálním nebo hepatálním postižením.

Pacienti mají být upozorněni na symptomy alergických/hypersenzitivních reakcí a s ohledem na tyto symptomy pečlivě monitorováni (viz bod 4.8). Pokud se objeví závažné alergické/hypersenzitivní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, má být léčba febuxostatem ihned ukončena, jelikož brzké ukončení léčby je spojováno s lepší prognózou. Pokud se u pacienta objeví alergické/hypersenzitivní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a akutní anafylaktické reakce/šok, léčba febuxostatem u tohoto pacienta nesmí být nikdy obnovena.

Akutní záchvaty dny (vzplanutí dny)

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

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

Depozita xanthinu

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

Merkaptopurin/azathioprin

Užívání febuxostatu není doporučeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni merkaptopurinem/azathioprinem, protože inhibice xantin-oxidázy febuxostatem může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace merkaptopurinu/azathioprinu, které může vést k závažné toxicitě.

Pokud se nelze současnému užívání vyhnout, doporučuje se snížit dávky merkaptopurinu/azathioprinu na 20 % nebo méně původně předepsané dávky, aby se předešlo možným hematologickým účinkům (viz body 4.5 a 5.3).

Pacienti musí být pečlivě monitorováni a následně dávky merkaptopurinu/azathioprinu musí být upraveny na základě vyhodnocení terapeutické odpovědi a nástupu možných toxických účinků.

Pacienti po orgánové transplantaci

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

Theofylin

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

Poruchy jater

Ve fázi 3 kombinovaných klinických studií byly u pacientů léčených febuxostatem pozorovány mírné abnormality funkce jater (5,0 %). Před zahájením léčby febuxostatem a periodicky poté je podle uvážení

lékaře doporučeno pravidelné provádění jaterních testů (viz bod 5.1).

Poruchy štítné žlázy

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

Pomocné látky

Přípravek Febuxostat Krka obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Meraptopurin/azathioprin

Na základě mechanismu účinku febuxostatu na inhibici XO není současné použití doporučeno. Inhibice XO febuxostatem může vyvolat zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by vedlo k myelotoxicitě. V případě současného podávání s febuxostatem, musí být dávka meraptopurinu/azathioprinu snížena na 20 % nebo méně původně předepsané dávky (viz body 4.4 a 5.3).

Přiměřenost navržené úpravy dávky, která byla založena na modelové a simulační analýze z preklinických dat u potkanů, byla potvrzena výsledky klinických studií interakcí lék-lék u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali azathioprin 100 mg samostatně a sníženou dávku azathioprinu (25 mg) v kombinaci s febuxostatem (40 nebo 120 mg).

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

Rosiglitazon/ CYP2C8 substráty

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

Theofylin

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

Naproxen a další inhibitory glukuronidace

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

klinicky významným zvýšením nežádoucích účinků.

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

Induktory glukuronidace

Silné induktory UGT enzymů mohou vést ke zvýšenému metabolismu a snížené účinnosti febuxostatu. Proto je doporučeno monitorování urikemie 1 až 2 týdny po zahájení léčby silným induktorem glukuronidace. Naopak ukončení léčby induktorem může vést ke zvýšení plazmatických hladin febuxostatu.

Kolchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

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

Při podávání febuxostatu s hydrochlorothiazidem není nutná žádná úprava dávkování.

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

Desipramin/CYP2D6 substráty

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

Antacida

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití febuxostatu byly hlášeny somnolence, závrať, parestezie a rozmazané vidění. Pacienti mají být opatrní před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo při provádění nebezpečných aktivit, dokud si neověří, že přípravek Febuxostat Krka neovlivňuje nežádoucím způsobem jejich výkonnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích (4 072 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 10 mg do 300 mg), poregistračních studiích bezpečnosti (studie FAST: 3001 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 80 mg do 120 mg) a po uvedení přípravku na trh patří vzplanutí dny, abnormality jaterních funkcí, průjem, nauzea, bolest hlavy, závrať, dušnost, vyrážka, svědění, artralgie, myalgie, bolest končetin, edém a únava. Tyto nežádoucí účinky byly převážně mírné nebo střední intenzity. Po uvedení přípravku na trh se objevily vzácné závažné hypersenzitivní reakce na febuxostat, z nichž některé byly spojovány se systémovými příznaky a vzácné příhody náhlé srdeční smrti.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Vzácné</u> Pancytopenie, trombocytopenie, agranulocytóza*, anémie [#]
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> Anafylaktické reakce*, léková hypersenzitivita*
Endokrinní poruchy	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny TSH v krvi, hypothyreóza [#]
Poruchy oka	<u>Méně časté</u> Rozmazané vidění <u>Vzácné</u> Okluze retinální arterie [#]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Časté***</u> Vzplanutí dny <u>Méně časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti <u>Vzácné</u> Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, anorexie
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté</u> Snížení libida, insomnie <u>Vzácné</u> Nervozita, zhoršení nálady [#] , poruchy spánku [#]
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolest hlavy, závrať <u>Méně časté</u> Parestezie, hemiparéza, somnolence, letargie [#] , změny chuti, hypestezie, hyposmie <u>Vzácné</u> Ageuzie [#] , pocit pálení [#]

Poruchy ucha a labyrintu	<u>Méně časté</u> Tinitus <u>Vzácné</u> Vertigo [#]
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> Síňové fibrilace, palpitace, abnormální EKG, blokáda levého Tawarova raménka (viz bod syndrom nádorového rozpadu), sinusová tachykardie (viz bod syndrom nádorového rozpadu), arytmie [#] <u>Vzácné</u> Náhlá srdeční smrt*
Cévní poruchy	<u>Méně časté</u> Hypertenze, návaly, návaly horka, krvácení (viz bod syndrom nádorového rozpadu) <u>Vzácné</u> Cirkulační kolaps [#]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Časté</u> Dušnost <u>Méně časté</u> Bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích [#] , kašel, rýma [#] <u>Vzácné</u> Pneumonie [#]
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté</u> Průjem**, nauzea <u>Méně časté</u> Bolest břicha, bolest nadbříšku [#] , břišní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, zvracení, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, časté stolice, flatulence, gastrointestinální potíže, ulcerace dutiny ústní, otok rtu [#] , pankreatida <u>Vzácné</u> Gastrointestinální perforace [#] , stomatitida [#]
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> Abnormality jaterních testů** <u>Méně časté</u> Cholelithiáza <u>Vzácné</u> Hepatitida, žloutenka*, poškození jater*, cholecystitida [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Časté</u> Vyrážka (včetně různých typů vyrážek hlášených s nižší frekvencí, viz níže), pruritus <u>Méně časté</u> Dermatitida, kopřivka, změna barvy kůže, kožní léze, petechie, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, hyperhidróza, alopecie, ekzém [#] , erytém, noční pocení [#] , psoriáza [#] , svědící vyrážka [#] <u>Vzácné</u> Toxická epidermální nekrolýza*, Stevensův-Johnsonův syndrom*, angioedém*, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky*, generalizovaná vyrážka (závažné)*, exfoliativní vyrážka, folikulární vyrážka, vezikulární vyrážka, pustulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, morbiliformní vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Časté</u> Artralgie, myalgie, bolest končetin [#] <u>Méně časté</u> Artritida, bolest svalů a kostí, svalová slabost, svalový spasmus, svalové napětí, burzitida, otok kloubu [#] , bolesti zad [#] , ztuhlost kosterního svalstva [#] , ztuhlost kloubů <u>Vzácné</u> Rhabdomyolýza*, syndrom rotátorové manžety [#] , revmatická polymyalgie [#]
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Méně časté</u> Selhání ledvin, nefrolitiáza, hematurie, polakisurie, proteinurie, nucení na močení, infekce močového traktu [#] <u>Vzácné</u> Tubulointerstiální nefritida*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Méně časté</u> Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Časté</u> Edém, únava <u>Méně časté</u> Bolest na prsou, hrudní diskomfort, bolest [#] , malátnost [#] <u>Vzácné</u> Žízeň, pocit horka [#]
Vyšetření	<u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny amylázy v krvi, snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů, snížení počtu lymfocytů, zvýšení kreatinu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, snížení hemoglobinu, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi, snížení hematokritu, zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení draslíku v krvi, zvýšení INR [#] <u>Vzácné</u> Zvýšení hladiny glukosy v krvi, prodloužení aPTT, snížení počtu erytrocytů, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<u>Méně časté</u> Kontuze [#]

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.

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

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

[#] Nežádoucí účinky zjištěné v peregistračních studiích bezpečnosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Brzy po začátku léčby a během prvních měsíců bylo často pozorováno vzplanutí dny. Poté se v závislosti na čase frekvence vzplanutí dny snižuje. Doporučuje se profylaxe vzplanutí dny (viz body 4.2 a 4.4).

Syndrom nádorového rozpadu

Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizované, dvojitě zaslepené pivotalní klinické studii fáze 3 FLORENCE (FLO-01) srovnávající febuxostat s alopurinolem (346 pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří byli středně až vysoce ohroženi TLS) pocítilo nežádoucí reakce jen 22 (6,4%) pacientů, a to 11 (6,4%) pacientů z každé léčené skupiny. Většina nežádoucích reakcí byla buď mírných, nebo středně závažných. Celkově studie FLORENCE nepoukázala na žádná konkrétní bezpečnostní rizika nad rámec předchozích zkušeností s febuxostatem u dny, s výjimkou následujících tří nežádoucích reakcí (uvedených výše v tabulce 1).

Srdeční poruchy:

Méně časté: blokáda levého Tawarova raménka, sinusová tachykardie

Cévní poruchy:

Méně časté: krvácení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Pacienti s předávkováním mají být léčeni pomocí symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky k terapii dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové, ATC kód: M04AA03.

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dna

Účinnost febuxostatu byla prokázána ve třech pivotalních studiích fáze 3 (dvě pivotalní studie APEX a FACT a další studie CONFIRMS popsané níže), které byly provedeny u 4 101 pacientů s hyperurikémií a dnou. V každé pivotalní studii fáze 3 prokázal febuxostat lepší schopnost snižovat a udržovat urikemii ve srovnání s alopurinolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studiích APEX a FACT byl podíl pacientů, jejichž urikemie za poslední tři měsíce byly nižší než 6,0 mg/dl (357 mikromolů/l). V další studii fáze 3 – CONFIRMS, jejíž výsledky byly k dispozici po prvním vydání rozhodnutí o registraci febuxostatu, byl

primárním cílovým parametrem z hlediska účinnosti podíl pacientů, kteří měli při závěrečné urikemii < 6,0 mg/dl. Do těchto studií nebyli zařazeni pacienti s orgánovou transplantací (viz bod 4.2).

Studie APEX: Alopurinolem a placebem kontrolovaná studie účinnosti febuxostatu (APEX) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 28týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 1072 pacientů: placebo (n=134), febuxostat 80 mg jednou denně (n=267), febuxostat 120 mg jednou denně (n=269), febuxostat 240 mg jednou denně (n=134) nebo alopurinol (300 mg jednou denně [n=258] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru ≤1,5 mg/dl nebo 100 mg jednou denně [n=10] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru >1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). Jako bezpečnostní hodnocená dávka bylo použito 240 mg febuxostatu (2krát vyšší než je doporučená nejvyšší dávka).

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

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

Studie FACT prokázala statisticky významnou superioritu obou léčebných ramen přípravku febuxostat 80 mg a 120 mg jednou denně versus léčebné rameno s konvenčně používanou dávkou alopurinolu 300 mg ve snížení a udržení urikemie pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l).

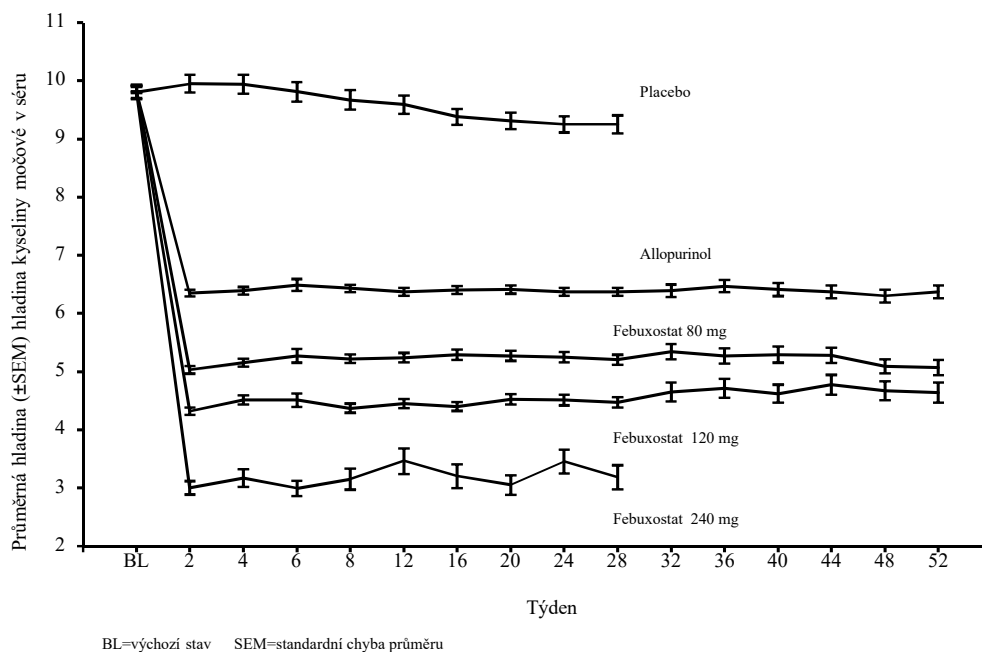
Tabulka 2 shrnuje výsledky primárních cílových parametrů účinnosti:

Tabulka 2
Podíl pacientů s urikemií < 6,0 mg/dl (357 mikromol/l)
Poslední tři měsíční návštěvy

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

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

Obrázek 1 Průměrné urikemie v kombinovaných pivotních studiích fáze 3



BL=výchozí stav SEM=standardní chyba průměru

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

Studie CONFIRMS: Studie CONFIRMS byla randomizovaná kontrolovaná 26týdenní studie fáze 3, která byla provedena za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti 40 mg a 80 mg febuxostatu v porovnání s 300 mg nebo 200 mg alopurinolem u pacientů s dnou a hyperurikémií. Dva tisíce dvě stě šedesát devět (2 269) pacientů bylo randomizováno: febuxostat 40 mg podávaný jednou denně ($n = 757$), febuxostat 80 mg podávaný jednou denně ($n = 756$) nebo alopurinol 300/200 mg podávaný jednou denně ($n = 756$). Nejméně 65 % pacientů mělo lehkou až středně těžkou poruchu funkce ledvin (s clearance kreatininu 30–89 ml/min. Po dobu 26 týdnů byla povinná profylaxe proti vzplanutí dny.

Podíl pacientů, kteří při závěrečné návštěvě měli urikémií $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), činil 45 % u 40 mg febuxostatu, 67 % u 80 mg febuxostatu a 42 % u 300/200 mg alopurinolu.

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s poruchou funkce ledvin

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

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

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

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s urikémií ≥ 10 mg/dl

Asi 40 % pacientů (kombinace studie APEX a FACT) mělo výchozí urikémií ≥ 10 mg/dl. V této podskupině dosáhl febuxostat primárního cílového parametru účinnosti (urikémie $< 6,0$ mg/dl po poslední 3. návštěvě)

u 41 % (80 mg jednou denně), 48 % (120 mg jednou denně) a 66 % (240 mg jednou denně) pacientů ve srovnání s 9 % ve skupině alopurinolu v dávce 300 mg/100 mg jednou denně a 0 % ve skupině placebo.

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

Klinické výsledky: podíl pacientů vyžadujících léčbu vzplanutí dny

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

Studie FACT: Během 8týdenního období profylaxe vyžadoval léčbu vzplanutí dny vyšší podíl subjektů (36 %) ve skupině léčené febuxostatem 120 mg než ve skupině léčené febuxostatem 80 mg (22 %) nebo ve skupině léčené alopurinolem 300 mg (21 %). Po 8týdenním období profylaxe se výskyt vzplanutí zvýšil a poté postupně s časem klesal (v 8. až 52. týdně bylo léčeno pro vzplanutí dny 64 % a 70 % subjektů). Během posledních 4 týdnů studie (ve 49.–52. týdně) bylo vzplanutí dny pozorováno u 6–8 % (febuxostat 80 mg, 120 mg) a u 11 % (alopurinol 300 mg) subjektů.

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

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

Dlouhodobé otevřené rozšířené studie

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

Urikémie v průběhu času přetrvávala (tj. 91 % pacientů původně léčených febuxostatem 80 mg a 93 % pacientů původně léčených febuxostatem 120 mg mělo v 36. měsíci urikémií < 6 mg/dl).

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

U 46 % pacientů na konečné stabilní léčbě 80 mg febuxostatu podávaného jednou denně a u 38 % pacientů léčených 120 mg febuxostatu podávaného jednou denně došlo od výchozího stavu do závěrečné návštěvy k úplnému vymizení primárního hmatného tofu.

Studie FOCUS (TMX-01-005) byla 5letá otevřená multicentrická prodloužená studie bezpečnosti fáze 2 u pacientů, kteří dokončili 4 týdny s dvojité zaslepeným dávkováním febuxostatu ve studii TMX-00-004.

Do studie bylo zahrnuto 116 pacientů, kteří zpočátku dostávali febuxostat v dávce 80 mg jednou denně. Celkem 62 % pacientů nevyžadovalo pro udržení urikémie < 6 mg/dl žádnou úpravu dávky a 38 % pacientů vyžadovalo úpravu až do dosažení konečné stabilní dávky.

Podíl pacientů s urikemií < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) při závěrečné návštěvě činil u všech dávek febuxostatu více než 80 % (81–100 %).

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

Dlouhodobé post-marketingové studie

Studie CARES byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená non-inferioritní studie porovnávající kardiovaskulární výsledky febuxostatu oproti alopurinolu u pacientů se dnou a anamnézou závažného kardiovaskulárního onemocnění zahrnující infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, koronární nebo cerebrální revaskularizační proceduru, cévní mozkovou příhodu, hospitalizaci z důvodu tranzitorní ischemické ataky, periferní cévní onemocnění nebo diabetes mellitus se známkami mikrovaskulárního nebo makrovaskulárního onemocnění. K dosažení urikemie pod 6 mg/dl byla titrována dávka febuxostatu od 40 mg do 80 mg (bez ohledu na renální funkce) a dávka alopurinolu byla titrována v dávkách po 100 mg od 300 mg do 600 mg u pacientů s normálními renálními funkcemi a od 200 mg do 400 mg u pacientů s lehkým poškozením funkce ledvin.

Primární cílový parametr ve studii CARES byl čas do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) zahrnující non-fatální infarkt myokardu (MI), non-fatální cévní mozkovou příhodu, kardiovaskulární úmrtí a nestabilní anginu pectoris s urgentní srdeční revaskularizací.

Cílové parametry (primární a sekundární) byly vyhodnoceny na základě analýzy podle původního léčebného záměru (ITT) a zahrnovaly všechny subjekty, kteří byli randomizováni a obdrželi alespoň jednu dávku dvojitě zaslepených studovaných léčiv.

Celkově 56,6 % pacientů ukončilo studii předčasně a 45 % pacientů se nedostavilo ke všem návštěvám naplánovaným ve studii.

V souhrnu bylo sledováno 6 190 pacientů, medián sledování byl 32 měsíců a medián trvání expozice byl 728 dní pro pacienty ve skupině febuxostatu (n = 3 098) a 719 dní ve skupině alopurinolu (n = 3 092).

Výskyt primárního cílového parametru MACE byl u febuxostatu podobný jako u alopurinolu (10,8 % vs. 10,4 % pacientů; poměr rizik 1,03; 95 % dvoustranný opakovaný interval spolehlivosti 0,89–1,21).

Při analýze jednotlivých složek MACE (sekundární ukazatel) byl výskyt kardiovaskulárního úmrtí vyšší u febuxostatu než alopurinolu (4,3 % vs. 3,2 % pacientů; poměr rizik 1,34; 95% interval spolehlivosti 1,03–1,73). Výskyt ostatních MACE byl podobný u skupin febuxostatu i alopurinolu, tj. non-fatální infarkt myokardu (3,6 % vs. 3,8 % pacientů; poměr rizik 0,93; 95% interval spolehlivosti 0,72–1,21), non-fatální cévní mozková příhoda (2,3 % vs. 2,3 % pacientů; poměr rizik 1,01; 95% interval spolehlivosti 0,73–1,41) a urgentní revaskularizace z důvodu nestabilní anginy pectoris (1,6 % vs. 1,8 % pacientů; poměr rizik 0,86; 95% interval spolehlivosti 0,59–1,26). Výskyt celkové mortality byl vyšší u febuxostatu než u alopurinolu (7,8 % vs. 6,4 % pacientů; poměr rizik 1,22; 95% interval spolehlivosti 1,01–1,47), což bylo způsobeno především vyšším výskytem kardiovaskulárního úmrtí v této skupině (viz bod 4.4).

Výskyty posuzované hospitalizace z důvodu srdečního selhání, hospitalizace pro arytmiu nesouvisející s ischemií, žilní tromboembolické příhody a hospitalizace při tranzitorní ischemické atace byly porovnatelné pro febuxostat a alopurinol.

Studie FAST byla prospektivní, randomizovaná, otevřená studie, se zaslepeným vyhodnocením cílových parametrů, porovnávající CV (kardiovaskulární) bezpečnostní profil febuxostatu proti alopurinolu u pacientů s chronickou hyperurikemií (ve stavu, kdy se již objevila depozita urátů) a CV rizikovými faktory (např. pacienti ve věku 60 let a starší a s nejméně jedním jiným CV rizikovým faktorem). Před randomizací byli vhodní pacienti léčeni alopurinolem a pokud to bylo potřebné, byla provedena úprava dávky dle klinického posouzení, doporučení EULAR a schváleného dávkování. Na konci úvodní fáze léčby alopurinolem, pacienti s urikemií < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl) nebo užívající maximální tolerovanou dávku nebo maximální povolenou dávku alopurinolu byli randomizováni v poměru 1:1 a byli léčeni buď febuxostatem nebo alopurinolem. Primárním cílovým parametrem studie FAST byla doba do prvního výskytu jakékoli příhody zahrnuté v kombinovaném cílovém parametru Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTCL), který zahrnoval i) hospitalizaci pro nefatální IM/biomarker pozitivní akutní koronární syndrom (ACS); ii) nefatální cévní mozkovou příhodu; iii) úmrtí v důsledku CV příhody. Primární analýza byla založena na metodě on-treatment (OT, per protokol).

Celkově bylo randomizováno 6128 pacientů, 3063 na febuxostat a 3065 na alopurinol.

V primární OT analýze byl febuxostat v porovnání s alopurinolem non-inferiorní v incidenci primárního cílového parametru, který se objevil u 172 pacientů (1,72/100 pacientoroků) na febuxostatu v porovnání s 241 pacienty (2,05/100 pacientoroků) na alopurinolu, s korigovaným HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analýza primárních cílových parametrů v podskupině pacientů s anamnézou IM, cévní mozkové příhody nebo ACS prokázala nevýznamný rozdíl mezi léčenými skupinami: ve skupině s febuxostatem bylo 65 (9,5 %) pacientů s příhodami a ve skupině s alopurinolem 83 (11,8 %) pacientů s příhodami; korigované HR 1,02 (95% CI: 0,74 – 1,42); $p=0,202$.

Léčba febuxostatem nebyla spojena s vyšším výskytem CV úmrtí nebo úmrtí obecně, celkově ani v podskupině pacientů se základní anamnézou IM, cévní mozkové příhody nebo ACS. Celkově byl nižší počet úmrtí ve skupině s febuxostatem (62 CV úmrtí a 108 úmrtí obecně) než ve skupině s alopurinolem (82 CV úmrtí a 174 úmrtí obecně).

Při léčbě febuxostatem došlo k vyšší redukci urikemie v porovnání s léčbou alopurinolem.

Syndrom nádorového rozpadu

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

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

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

Účinnost a bezpečnost febuxostatu u pacientů s akutním závažným TLS, např. u pacientů, u kterých selhala jiná léčba snižující urikemii, nebyla zjišťována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

Febuxostat se rozsáhle metabolizuje konjugací v enzymatickém systému uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UDPGT) a oxidací v systému cytochromu P450 (CYP). Byly identifikovány čtyři farmakologicky aktivní hydroxylové metabolity, z nichž tři se vyskytují v plasmě u člověka. *In vitro* studie s humánními jaterními mikrozomy ukázaly, že tyto oxidativní metabolity se tvořily primárně v CYP1A1, CP1A2, CYP2C8 nebo CYP2C9 systémech a febuxostat glukuronid se tvořil primárně v systémech UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Věk

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Farmakokinetické modelování a simulace dat potkanů naznačují, že při současném podávání s febuxostatem, musí být klinická dávka merkaptopurinu/azathioprinu snížena na 20 % nebo méně původně předepsané dávky, aby se předešlo možným hematologickým účinkům (viz body 4.4 a 4.5).

Kancerogenní, mutagenní a reprodukční potenciál

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/PVC//Al blistr: 14, 28, 56 nebo 84 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/005

28 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/006

56 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/007

84 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.03.2019

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Krka 80 mg potahované tablety

febuxostatium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje febuxostatium 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu (jako monohydrát).

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/001

28 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/002

56 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/003

84 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Febuxostat Krka 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Krka 120 mg potahované tablety

febuxostatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje febuxostatum 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu (jako monohydrát).

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/005

28 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/006

56 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/007

84 potahovaných tablet: EU/1/18/1347/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Febuxostat Krka 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/PVDC/PVC/Al BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Krka 80 mg tablety

febuxostatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/PVDC/PVC/Al BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Krka 120 mg tablety

febuxostatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Febuxostat Krka 80 mg potahované tablety Febuxostat Krka 120 mg potahované tablety febuxostatium

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Febuxostat Krka a k čemu se používá

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

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

Přípravek Febuxostat Krka 120 mg tablety se užívá také k léčbě a předcházení vysoké hladině kyseliny močové v krvi, která se může objevit, pokud začnete užívat chemoterapii při nádorových onemocněních krve.

Při chemoterapii se ničí nádorové buňky a proto se zvyšuje hladina kyseliny močové v krvi, pokud se tvorba kyseliny močové nepředchází.

Přípravek Febuxostat Krka je určen pro dospělé pacienty.

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

Neužívejte přípravek Febuxostat Krka

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Febuxostat Krka se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste prodělal(a) srdeční selhání, onemocnění srdce nebo cévní mozkovou příhodu,

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

Pokud zjistíte, že máte alergickou reakci na přípravek Febuxostat Krka, přestaňte užívat tento lék (viz také bod 4). Možnými příznaky alergických reakcí mohou být:

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

Váš lékař se může rozhodnout, že natrvalo ukončí léčbu přípravkem Febuxostat Krka.

V souvislosti s užíváním febuxostatu byly vzácně hlášeny potenciálně život ohrožující kožní vyrážky (Stevensův-Johnsonův syndrom), objevující se zpočátku na trupu v podobě teček s červeným středem nebo kruhových skvrn často uvnitř s puchýřem. Příznaky mohou zahrnovat také vředy v ústech, krku, nose, na genitáliích a zánět spojivek (červené a oteklé oči). Vyrážka se může rozvinout v rozsáhlé puchýře nebo olupování kůže.

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

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

U některých lidí mohou dnavé záchvaty vzplanout při zahájení léčby některými přípravky snižujícími hladinu kyseliny močové. Ke vzplanutí nedojde u každého, ale může se u Vás objevit i při užívání přípravku Febuxostat Krka a zvláště během prvních týdnů nebo měsíců léčby. Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Febuxostat Krka, i když u Vás vzplane záchvat dny, protože přípravek Febuxostat Krka stále působí snižování hladiny kyseliny močové. V průběhu času se dnavé záchvaty vyskytují méně často a jsou méně bolestivé, pokud užíváte přípravek Febuxostat Krka každý den.

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

U pacientů s velmi vysokými hladinami kyseliny močové (např. těch, kteří podstupují chemoterapii nádoru) by léčba léky snižujícími hladinu kyseliny močové mohla vést k hromadění xantinu v močových cestách a následně k možnému vzniku kamenů, i když toto nebylo u pacientů léčených přípravkem Febuxostat Krka pro syndrom nádorového rozpadu pozorováno.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Febuxostat Krka

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

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

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

Těhotenství a kojení

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

Není známo, zda může přípravek Febuxostat Krka poškodit nenarozené dítě. Přípravek Febuxostat Krka se nemá užívat během těhotenství. Není známo, zda přípravek Febuxostat Krka může přecházet do lidského mateřského mléka. Neužívejte přípravek Febuxostat Krka, pokud kojíte nebo pokud budete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Uvědomte si, že se u Vás mohou během léčby objevit závratě, ospalost, rozmazané vidění a necitlivost nebo brnění a v takovém případě neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Febuxostat Krka obsahuje laktosu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Febuxostat Krka užívá

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

- Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablet pro snazší polykání.
- Tablety se užívají ústy a mohou se užívat nezávisle na jídle.

Dna

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

Užívejte přípravek Febuxostat Krka každý den, i když se u Vás nevyskytne vzplanutí ani záchvat dny.

Prevence a léčba vysokých hladin kyseliny močové u pacientů podstupujících chemoterapii nádoru

Přípravek Febuxostat Krka je k dispozici ve formě tablet obsahujících 120 mg.

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Febuxostat Krka

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Febuxostat Krka

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

- anafylaktické reakce, přecitlivělost na léky (viz také bod 2 „Upozornění a opatření“)
- potenciálně život ohrožující kožní vyrážky charakterizované vznikem puchýřů a odlupováním kůže a sliznic, např. úst a genitálií, bolestivými vředy v ústech a/nebo v oblasti genitálií, doprovázené horečkou, bolestí v krku a únavou (Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza), nebo zvětšením mízních (lymfatických) uzlin, zvětšením jater, zánětem jater (až selháním jater), zvýšením počtu bílých krvinek v krevním obrazu (polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky – DRESS) (viz bod 2)
- generalizované (rozšířené na celý organismus) kožní vyrážky.

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

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

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

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

- snížení chuti k jídlu, změna hladiny cukru v krvi (cukrovka) s příznaky, jako je nadměrná žízeň, zvýšení hladiny tuků v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti
- ztráta sexuální touhy
- poruchy spánku, ospalost
- necitlivost, brnění, snížená nebo změněná citlivost kůže (hypestezie, hemiparéza nebo parestezie), změněná chuť k jídlu, snížené vnímání pachů (hyposmie)
- abnormální EKG, nepravidelný nebo rychlý srdeční tep, vnímání vlastního srdečního tepu (palpitace)
- návaly horka nebo zčervenání (např. zarudnutí obličeje nebo krku), zvýšení krevního tlaku, krvácení (pozorované jen u pacientů užívajících chemoterapii při krevních onemocněních)
- kašel, nepříjemný pocit nebo bolest na prsou, zánět nosní sliznice a/nebo hrdla (infekce horních cest dýchacích), zánět průdušek, infekce dolních cest dýchacích
- sucho v ústech, bolest břicha nebo plynatost, bolest v nadbřišku, pálení žáhy/poruchy trávení, zácpa, častější stolice, zvracení, žaludeční potíže
- svědivá vyrážka, kopřivka, zánět kůže, změna zbarvení kůže, malá červená nebo fialová tečka na kůži, malé ploché červené nebo fialové tečky na kůži, plochá červená oblast na kůži, která je pokryta malými spojitými hrbolky, vyrážka, červené oblasti a skvrny na kůži, zvýšené pocení, noční pocení, ztráta vlasů, červenání kůže (erytém), lupénka, ekzém, jiné poruchy kůže
- svalové křeče, svalová slabost, bursitida nebo artritida (zánět kloubů obvykle doprovázený bolestí, otokem a/nebo ztuhlostí), bolest zad, svalový spasmus (křeče svalů), ztuhlost svalů a/nebo kloubů
- krev v moči, abnormálně časté močení, abnormální výsledky vyšetření moči (zvýšená hladina bílkoviny v moči), snížení normální funkce ledvin, infekce močových cest
- bolest na prsou, nepříjemný pocit na hrudi
- kameny v žlučníku nebo žlučovodech (cholelitiáza)

- zvýšená hladina thyreostimulačního hormonu (TSH) v krvi
- změny složení krve nebo množství krvinek nebo krevních destiček (abnormální výsledky vyšetření krve)
- ledvinové kameny
- potíže s erekcí
- snížená funkce štítné žlázy
- rozmazané vidění, změny zraku
- zvonění v uších
- rýma
- tvorba vředů v ústech
- zánět slinivky břišní: obvyklé příznaky jsou bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- naléhavá potřeba močení
- bolest
- malátnost
- zvýšené INR
- pohmoždění
- otok rtu

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

- poškození svalů, stav, který ve vzácných případech může být závažný. Může dojít ke vzniku svalových obtíží, a pokud se zároveň necítíte dobře nebo máte vysokou teplotu, může se jednat o neobvyklý rozpad svalové tkáně. Jestliže pociťujete bolest svalů, citlivost na dotek a slabost, okamžitě kontaktujte lékaře.
- závažné otoky hlubších vrstev kůže, zejména okolo očí, otoky genitálií, rukou, chodidel nebo jazyka s možnými náhlými dýchacími obtížemi
- vysoká horečka v kombinaci s vyrážkou podobnou spalničkové vyrážce, zvětšení lymfatických uzlin, zvětšení jater, zánět jater (až selhání jater), zvýšení počtu bílých krvinek v krevním obrazu (leukocytóza, s eozinofilií nebo bez eozinofilie)
- vyrážka různých typů (např. s bílými tečkami, s puchýřky, s puchýři obsahujícími hnis, s odlupováním kůže, vyrážka podobná spalničkám), rozsáhlý erytém (červené zbarvení kůže), odumírání a puchýřovité odlučování pokožky a sliznic, které má za následek jejich odlupování a možnou sepsi (Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- nervozita
- pocit žízně
- snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, nekontrolovatelná ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- abnormálně nízký počet krevních buněk (bílých nebo červených krvinek nebo krevních destiček)
- změny nebo snížení množství moči z důvodu zánětu ledvin (tubulointersticiální nefritida)
- zánět jater (hepatitida)
- zežloutnutí kůže (žloutenka)
- zánět močového měchýře
- poškození jater
- zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (ukazatel poškození svalů)
- náhlá srdeční smrt
- nízký počet červených krvinek (anemie)
- deprese
- poruchy spánku
- ztráta chuti
- pocit pálení
- závrať
- kolaps
- plicní infekce (zápal plic)
- moučnivka; zánět v ústní dutině
- žaludeční a střevní perforace
- syndrom rotátorové manžety (bolest ramenního kloubu)
- revmatická bolest svalů
- pocit tepla
- náhlá ztráta vidění v důsledku ucpání tepny v oku

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Febuxostat Krka uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Febuxostat Krka obsahuje

- Léčivou látkou je febuxostatium.
Jedna potahovaná tableta obsahuje febuxostatium 80 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje febuxostatium 120 mg.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelosy, hydrát koloidního oxidu křemičitého, magnesium-stearát v jádru tablety a polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek, 120 mg potahované tablety obsahují žlutý oxid železitý (E172) a 80 mg potahované tablety obsahují červený oxid železitý (E172) v potahové vrstvě tablety.
Viz bod 2 „Přípravek Febuxostat Krka obsahuje laktosu a sodík“.

Jak přípravek Febuxostat Krka vypadá a co obsahuje toto balení

Febuxostat Krka 80 mg potahované tablety (tablety) jsou narůžovělé, oválné, bikonvexní potahované tablety s rýhou na jedné straně. Rozměry tablety: přibližně 16 mm x 8 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablet pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Febuxostat Krka 120 mg potahované tablety (tablety) jsou hnědožluté, mírně bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky s rýhou na obou stranách. Rozměry tablety: přibližně 19 mm x 8 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablet pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Přípravek Febuxostat Krka je dostupný v krabičkách s 14, 28, 56 nebo 84 potahovanými tabletami v blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.

Lietuva
UAB KRKA Lietuva

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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