

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 236,0 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Febuxostat Viatrix 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 vyšší 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 ledvinové poškození a/nebo předchozí přecitlivělost na allopurinol. 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 známky a příznaky alergických/hypersenzitivních reakcí a s ohledem na tyto příznaky pečlivě sledováni (viz bod 4.8). Pokud se objeví závažné alergické/hypersenzitivní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, má by 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/šoku, léčba febuxostatem u tohoto pacienta nesmí být nikdy obnovena.

Akutní záchvaty dny (dnavý záchvat)

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

Pokud se objeví záchvat dny během léčby febuxostatem, 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, Lesch-Nyhanův syndrom), se může absolutní koncentrace xanthinu v moči ve vzácných případech dostatečně zvýšit, aby umožnila jeho ukládání v močovém traktu. Protože u těchto pacientů není žádná zkušenost s febuxostatem, není zde jeho použití doporučeno.

Merkaptopurin/azathioprin

Užívání febuxostatu není doporučeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni merkaptopurinem/azathioprinem, 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 sledováni 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

Febuxostat Viatrix obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Febuxostat Viatrix obsahuje méně než 1mmol sodíku (23 mg) 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). 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. Nejsou k dispozici údaje týkající se bezpečnosti febuxostatu během jiné cytotoxické léčby.

Rosiglitazon/ CYP2C8 substráty

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

Theofylin

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

Naproxen a další inhibitory glukuronidace

Metabolismus febuxostatu závisí na uridinglukuronosyltransferázových (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 se 1 až 2 týdny po zahájení léčby silným induktorem glukuronidace doporučuje sledovat hladiny kyseliny močové v séru. 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 současně podávání febuxostatu s jinými CYP2D6 substráty bude vyžadovat jakoukoli úpravu dávkování těchto látek.

Antacida

Bylo prokázáno, že současně 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 užíván během těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích (4 072 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 10 mg do 300 mg), poregistračních studiích bezpečnosti (studie FAST: 3001 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 80 mg do 120 mg) a po uvedení přípravku na trh patří dnavé záchvaty, abnormality funkce jater, průjem, nauzea, bolest hlavy, závrať, dušnost, vyrážka, svědění, artralgie, myalgie, bolest končetiny, 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*, anémie [#]
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> Dnavé záchvaty <u>Méně časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti <u>Vzácné</u> Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, anorexie
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté</u> Snížení libida, nespavost <u>Vzácné</u> Nervozita, 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> Síňové fibrilace, palpitace, abnormální EKG, arytmie [#] <u>Vzácné</u> Náhlá 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, nadýmání, gastrointestinální potíže, ulcerace dutiny ústní, otok rtu[#], zánět slinivky břišní</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, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, hyperhidróza, alopecie, ekzém[#], erytém, noční pocení[#], psoriáza[#], svědivá vyrážka[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Toxická epidermální nekrolýza*, Stevensův-Johnsonův syndrom*, angioedém*, polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky*, generalizovaná vyrážka (závažné)*, exfoliativní vyrážka, folikulární vyrážka, vezikulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, morbiliformní vyrážka</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> Erektální dysfunkce</p>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p><u>Časté</u> Otok, únava</p> <p><u>Méně časté</u> Bolest na prsou, nepříjemné pocity na hrudi, bolest[#], malátnost[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Žízeň, pocit horka[#]</p>
Vyšetření	<p><u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny amylázy v krvi, snížení počtu trombocytů, snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu lymfocytů, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, snížení hemoglobinu,</p>

	<p>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[#]</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Zvýšení hladiny glukózy v krvi, prodloužení aPTT, snížení počtu červených krvinek, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*</p>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<p><u>Méně časté</u></p> <p>Kontuze[#]</p>

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

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

*** Výskyt záchvatů 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 makulopapulózní erupcí, generalizovanou nebo exfoliativní vyrážkou, ale také kožními lézemi, otokem obličeje, horečkou, hematologickými abnormalitami jako trombocytopenie a eozinofilie a poškozením jednoho nebo více orgánů (jaterní nebo ledvinové poškození včetně tubulointersticiální nefritidy) (viz bod 4.4).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

koncentracích febuxostat neinhibuje další enzymy účastnící se metabolismu purinů a pyrimidinů, jako jsou guanindeamináza, hypoxanthin guaninfosforibosyltransferáza, orotát fosforibosyltransferáza, orotidin monofosfátdekarboxyláza nebo purin nukleosidfosforyláza.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Studie APEX: Alopurinolem a placebem kontrolovaná studie účinnosti febuxostatu (APEX) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, 28týdenní studie fáze 3. Bylo do ní randomizováno 1 072 pacientů: placebo (n=134), febuxostat 80 mg jednou denně (n=267), febuxostat 120 mg jednou denně (n=269), febuxostat 240 mg jednou denně (n=134) nebo alopurinol (300 mg jednou denně [n=258] u pacientů s výchozí hladinou kreatininu v séru ≤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 jak febuxostat 80 mg jednou denně tak febuxostat 120 mg jednou denně *versus* léčebné rameno s konvenčně používanými dávkami alopurinolu 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) ve snížení hladiny kyseliny močové v séru pod 6 mg/dl (357 mikromolů/l) (viz tabulka 2 a obrázek 1).

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

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

Tabulka 2 shrnuje výsledky primárních cílových parametrů účinnosti:

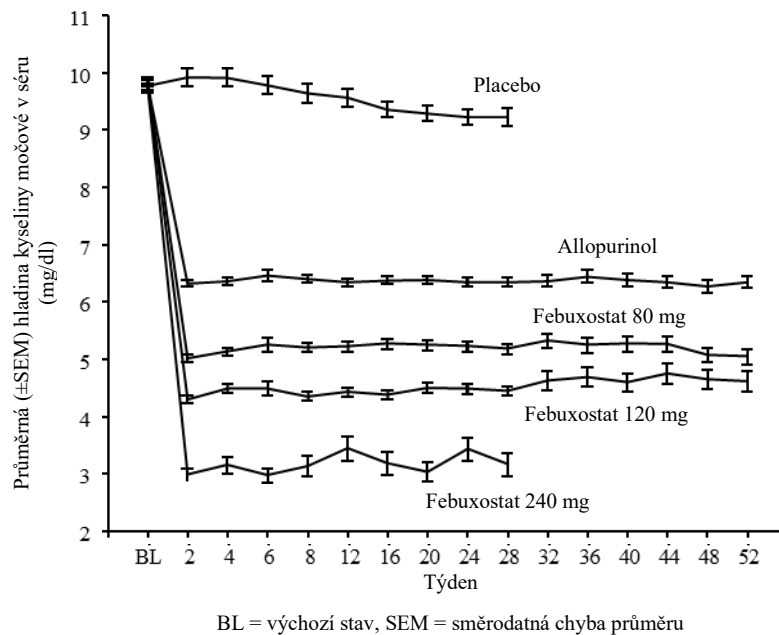
Tabulka 2
Podíl pacientů s hladinami kyseliny močové v séru <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) Poslední tři měsíční návštěvy

Studie	Febuxostat 80 mg jednou denně	Febuxostat 120 mg jednou denně	Alopurinol 300/100 mg jednou denně ¹
APEX (28 týdnů)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 týdnů)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Kombinované výsledky	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)

¹ výsledky získané od subjektů užívajících buď 100 mg jednou denně (n=10: pacienti s hladinou kratininu v séru >1,5 a ≤2,0 mg/dl) nebo 300 jednou mg denně (n=509) byli seskupeni pro analýzy.
* p < 0,001 vs. alopurinol, # p < 0,001 vs. 80 mg

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

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



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

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

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s poruchou funkce ledvin

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

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

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

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

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

Klinické výsledky: podíl pacientů vyžadujících léčbu dnavého záchvatu

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

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

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

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

Dlouhodobé otevřené rozšířené studie

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

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

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé post-marketingové studie

Studie CARES byla multicentrická, randomizovaná, dvojité 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 hladiny kyseliny močové v séru 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 v 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 dvojité 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 6190 pacientů, medián sledování byl 32 měsíců a medián trvání expozice byl 728 dní pro pacienty ve skupině febuxostatu (n = 3098) a 719 dní ve skupině alopurinolu (n = 3092).

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 arytmií 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 hyperurikémií (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 hladinou sUA < 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 (APTCC), 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).

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 hladiny kyseliny močové 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 akumulaci, pokud jsou dávky 10 mg až 240 mg podávány každých 24 hodin. Febuxostat má zdánlivý terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) přibližně 5 až 8 hodin.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické analýzy byly provedeny u 211 pacientů s hyperurikémií a dnou léčených febuxostatem v dávkě 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 mikrosomy ukázaly, že tyto oxidativní metabolity se tvořily primárně v CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 nebo CYP2C9 systémech a febuxostat glukuronid se tvořil primárně v systémech UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Věk

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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 bod 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

Laktosa
Mikrokrystalická celulóza
Magnesium-stearát
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Mastek

Obal tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)

Ethylcelulosa
Žlutý oxid železitý (E172)
Triacetin
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Lahvičky: Po prvním otevření použijte do 180 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Blistry (/oPA/Alu/PVC)/Alu obsahující 14, 28, 42, 84 tablet, kalendářní blistry obsahující 28, 84 tablet a perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 tabletu a vícečetné balení obsahující 84 tablet (2 balení po 42 tabletách).

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

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. června 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 120 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

Pomocná látka se známým účinkem

1 tableta obsahuje 354,0 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Febuxostat Viatris je indikován u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dna

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

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

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

Syndrom nádorového rozpadu

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární poruchy

Léčba chronické hyperurikémie

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 vyšší 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 hyperurikémie u pacientů ohrožených TLS

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

Léková alergie/hypersenzitivita

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

Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky alergických/hypersenzitivních reakcí a s ohledem na tyto příznaky pečlivě sledováni (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/šoku, léčba febuxostatem u tohoto pacienta nesmí být nikdy obnovena.

Akutní záchvaty dny (dnavý záchvat)

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

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

Depozita xanthinu

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

Meraptopurin/azathioprin

Užívání febuxostatu není doporučeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni meraptopurinem/azathioprinem, protože inhibice xantin-oxidázy febuxostatem může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace meraptopurinu/azathioprinu, které může vést k závažné toxicitě. Pokud se nelze současnému užívání vyhnout, doporučuje se snížit dávky meraptopurinu/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 sledováni a následně dávky meraptopurinu/azathioprinu musí být upraveny na základě vyhodnocení terapeutické odpovědi a nástupu možných toxických účinků.

Pacienti po orgánové transplantaci

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

Theofylin

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

Údaje pro febuxostat 120 mg nejsou k dispozici.

Poruchy jater

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

Poruchy štítné žlázy

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

Pomocné látky

Febuxostat Viatrix obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Febuxostat Viatrix obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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). 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 pivotní studii zaměřené na syndrom nádorového rozpadu bylo podáváno 120 mg febuxostatu denně pacientům s několika chemoterapeutickými režimy zahrnujícími i monoklonální protilátky. V této studii však nebyly zkoumány interakce typu léčivo-léčivo a léčivo-onemocnění. Možné interakce s jakýmkoli souběžně podávanými cytostatiky proto nelze vyloučit.

Rosiglitazon/ CYP2C8 substráty

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

Theofylin

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

Naproxen a další inhibitory glukuronidace

Metabolismus febuxostatu závisí na uridinglukuronosyltransferázových (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 se 1 až 2 týdny po zahájení léčby silným induktorem glukuronidace doporučuje sledování hladiny kyseliny močové v séru. Naopak ukončení léčby induktorem může vést ke zvýšení plasmatických hladin febuxostatu.

Kolchicin/indometacin/hydrochlorothiazid/warfarin

Febuxostat může být současně podáván s kolchicinem nebo indometacinem bez nutnosti úpravy dávky febuxostatu nebo současně podávané 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 užíván během těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích (4072 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 10 mg do 300 mg), poregistračních studiích bezpečnosti (studie FAST: 3001 subjektů léčených nejméně jednou dávkou od 80 mg do 120 mg) a u pacientů s dnou po uvedení přípravku na trh patří dnavé záchvaty, abnormality funkce jater, průjem, nauzea, bolest hlavy, závrať, dušnost, vyrážka, svědění, artralgie, myalgie, bolest končetiny, 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 uvedený v tabulce

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

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

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

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

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, hypotyreóza [#]
Poruchy oka	<u>Méně časté</u> Rozmazané vidění <u>Vzácné</u> Okluze retinální arterie [#]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Časté***</u>

	<p>Dnavé záchvaty</p> <p><u>Méně časté</u></p> <p>Diabetes mellitus, hyperlipidemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, anorexie</p>
Psychiatrické poruchy	<p>Méně časté</p> <p>Snížení libida, nespavost</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Nervozita, zhoršení nálady[#], poruchy spánku[#]</p>
Poruchy nervového systému	<p><u>Časté</u></p> <p>Bolest hlavy, závrať</p> <p><u>Méně časté</u></p> <p>Parestezie, hemiparéza, somnolence, letargie[#], změny chuti, hypstezie, hyposmie</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Ageuzie[#], pocit pálení[#]</p>
Poruchy ucha a labyrintu	<p><u>Méně časté</u></p> <p>Tinitus</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Vertigo[#]</p>
Srdeční poruchy	<p><u>Méně časté</u></p> <p>Síňové fibrilace, palpitace, abnormální EKG, blokáda levého Tawarova raménka (viz bod syndrom nádorového rozpadu), sinusová tachykardie (viz bod syndrom nádorového rozpadu), arytmie[#]</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Náhlá srdeční smrt</p>
Cévní poruchy	<p><u>Méně časté</u></p> <p>Hypertenze, návaly, návaly horka, krvácení (viz bod syndrom nádorového rozpadu)</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Cirkulační kolaps[#]</p>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p><u>Časté</u></p> <p>Dušnost</p> <p><u>Méně časté</u></p> <p>Bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích[#], kašel, rýma[#]</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Pneumonie[#]</p>
Gastrointestinální poruchy	<p><u>Časté</u></p> <p>Průjem[*], nauzea</p> <p><u>Méně časté</u></p> <p>Bolest břicha, bolest nadbříšku[#], břišní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, zvracení, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, časté stolice, nadýmání, gastrointestinální potíže, ulcerace dutiny ústní, otok rtu[#], zánět slinivky břišní</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>Gastrointestinální perforace[#], stomatitida[#]</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p><u>Časté</u></p> <p>Abnormality jaterních testů^{**}</p> <p><u>Méně časté</u></p> <p>Cholelithiáza</p> <p><u>Vzácné</u></p> <p>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, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, hyperhidróza, alopecie, ekzém[#], erytém, noční pocení[#], psoriáza[#], svědivá vyrážka[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Toxická epidermální nekrolýza*, Stevensův-Johnsonův syndrom*, angioedém*, polékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky*, generalizovaná vyrážka (závažné)*, exfoliativní vyrážka, folikulární vyrážka, vezikulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, morbiliformní vyrážka</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 kloubů[#], 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> Otok, únava</p> <p><u>Méně časté</u> Bolest na prsou, nepříjemné pocity na hrudi, bolest[#], malátnost[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Žízeň, pocit horka[#]</p>
Vyšetření	<p><u>Méně časté</u> Zvýšení hladiny amylázy v krvi, snížení počtu trombocytů, snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu lymfocytů, zvýšení kreatinu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, snížení hemoglobinu, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi, snížení hematokritu, zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení draslíku v krvi, zvýšení INR[#]</p> <p><u>Vzácné</u> Zvýšení hladiny glukózy v krvi, prodloužení aPTT, snížení počtu červených krvinek, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*</p>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<p><u>Méně časté</u> Kontuze[#]</p>

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

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

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

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 makulopapulózni erupcí, generalizovanou nebo exfoliativní vyrážkou, ale také kožními lézemi, otokem obličeje, horečkou, hematologickými abnormalitami jako trombocytopenie a eozinofilie a poškozením jednoho nebo více orgánů (jaterní nebo ledvinové poškození včetně tubulointerstickální nefritidy) (viz bod 4.4).

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

Syndrom nádorového rozpadu

Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizované, dvojitě zaslepené pilotní 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 léčebné skupiny. Většina nežádoucích reakcí byla buď mírných, nebo středně závažných.

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

Srdeční poruchy:

Méně časté: blokáda levého Tawarova raménka, sinusová tachykardie

Cévní poruchy:

Méně časté: krvácení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

snížení hladiny kyseliny močové v séru, prostřednictvím selektivní inhibice XO. Febuxostat je silný, non-purinový selektivní inhibitor XO (NP-SIXO) s hodnotou K_i *in vitro* nižší než jeden nanomol. Bylo prokázáno, že febuxostat silně inhibuje jak oxidované tak redukované formy XO. Při terapeutických koncentracích febuxostat neinhibuje další enzymy účastníci se metabolismu purinů a pyrimidinů, jako jsou guanindeamináza, hypoxanthin guaninfosforibosyltransferáza, orotát fosforibosyltransferáza, orotidin monofosfátdekarboxyláza nebo purin nukleosidfosforyláza.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dna

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

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

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

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

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

Tabulka 2 shrnuje výsledky primárních cílových parametrů účinnosti:

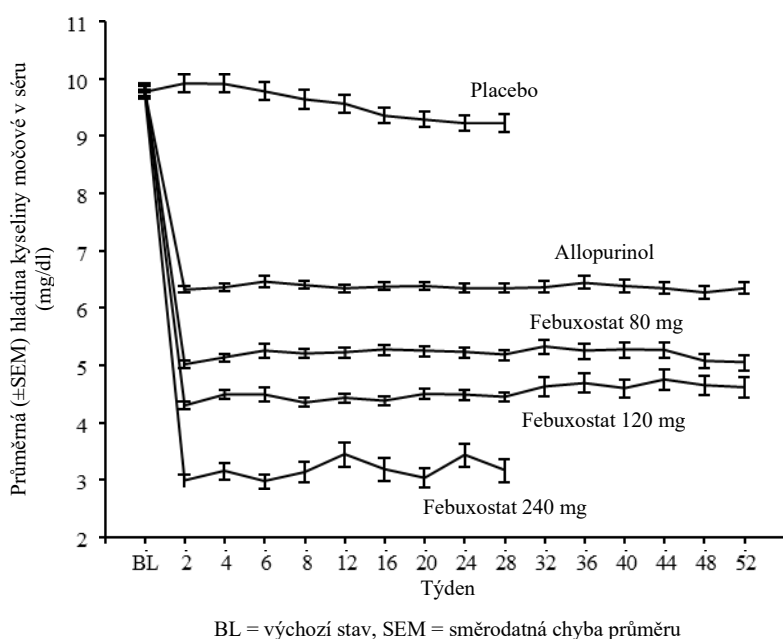
Tabulka 2
Podíl pacientů s hladinami kyseliny močové v séru <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) Poslední tři měsíční návštěvy

Studie	Febuxostat 80 mg jednou denně	Febuxostat 120 mg jednou denně	Alopurinol 300/100 mg jednou denně ¹
APEX (28 týdnů)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 týdnů)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)

Kombinované výsledky	51 %* (n=517)	63 %*,# (n=519)	22 % (n=519)
¹ výsledky získané od subjektů užívajících buď 100 mg jednou denně (n=10: pacienti s hladinou 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 hladiny kyseliny močové v séru byla rychlá a trvalá. Snížení hladiny kyseliny močové v séru pod 6,0 mg/dl (357 mikromol/l) byly zaznamenány při návštěvě ve 2. týdnu a udržely se během léčby. Průměrné hladiny kyseliny močové v séru v průběhu času pro každou léčebnou skupinu ze dvou pivotních studií fáze 3 jsou uvedeny na obrázku 1.

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



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

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

Primární cílový parametr u podskupiny pacientů s poruchou funkce ledvin

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

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

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

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

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

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

Klinické výsledky: podíl pacientů vyžadujících léčbu dnavého záchvatu

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

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

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

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

Dlouhodobé otevřené rozšířené studie

Studie EXCEL (C02-021): Studie Excel byla tříletá otevřená multicentrická randomizovaná rozšířená bezpečnostní studie fáze 3, 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 sérovou hladinu kyseliny močové $> 6,0$ mg/dl, byli vyřazeni.

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

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

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

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

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

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

Dlouhodobé post-marketingové studie

Studie CARES byla multicentrická, randomizovaná, dvojité 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 hladiny kyseliny močové v séru 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 v 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 dvojité 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 6190 pacientů, medián sledování byl 32 měsíců a medián trvání expozice byl 728 dní pro pacienty ve skupině febuxostatu (n = 3098) a 719 dní ve skupině alopurinolu (n = 3092).

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 arytmií nesouvisějící 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 hyperurikémií (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 hladinou sUA < 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 (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).

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 hladiny kyseliny močové v porovnání s léčbou alopurinolem.

Syndrom nádorového rozpadu

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

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

Zahrnuto bylo celkem 346 pacientů s hematologickými malignitami podstupujících chemoterapii, kteří byli středně/vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu. Průměrná AUC sUA₁₋₈ (mg.h/dl) byla výrazně nižší s přípravkem obsahujícím febuxostat (514,0 \pm 225,71 vs 708,0 \pm 234,42; rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců: -196,794 [95% interval spolehlivosti: -238,600; -154,988]; $p < 0,0001$). Navíc průměrná hladina kyseliny močové v séru byla významně nižší s přípravkem obsahujícím febuxostat od prvních 24 hodin léčby a kdykoli v následných časových bodech. Mezi přípravkem obsahujícím febuxostat a alopurinolem se neobjevil žádný významný rozdíl ve změně střední hodnoty kreatininu v séru (%) (-0,83 \pm 26,98 vs -4,92 \pm 16,70; rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců: 4,0970 [95% interval spolehlivosti: -

0,6467; 8,8406]; $p=0,0903$). Co se týče sekundárních cílových parametrů, nebyla zaznamenána žádná významná odchylka, pokud jde o incidenci laboratorního TLS (8,1 % a 9,2 % u přípravku obsahujícího febuxostat, resp. alopurinolu; relativní riziko: 0,875 [95% interval spolehlivosti: 0,4408; 1,7369]; $p=0,8488$) i klinického TLS (1,7 % a 1,2 % u febuxostatu, resp. alopurinolu; relativní riziko: 0,994 [95% interval spolehlivosti: 0,9691; 1,0199]; $p=1,0000$). Incidence celkových léčbu vyžadujících známek a příznaků a nežádoucích reakcí byla 67,6 % vs 64,7 % a 6,4 % vs 6,4 % u přípravku obsahujícího febuxostat, resp. alopurinolu. Ve studii FLORENCE byla u přípravku obsahujícího febuxostat prokázána vyšší kontrola hladiny kyseliny močové v séru ve srovnání s alopurinolem u pacientů indikovaných k léčbě alopurinolem. V současné době nejsou k dispozici údaje srovnávající přípravek obsahující febuxostat s rasburikasou. Účinnost a bezpečnost febuxostatu u pacientů s akutním závažným TLS, např. u pacientů, u kterých selhala jiná léčba snižující hladinu urátů, nebyla zjišťována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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 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 mikrosomy ukázaly, že tyto oxidativní metabolity se tvořily primárně v CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 nebo CYP2C9 systémech a febuxostat glukuronid se tvořil primárně v systémech UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Věk

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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 bod 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

Laktosa
Mikrokrystalická celulosa
Magnesium-stearát
Hypromelosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Mastek

Obal tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Lahvičky: Po prvním otevření použijte do 180 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Blistry (/oPA/Alu/PVC)/Alu obsahující 14, 28, 42, 84 tablet, kalendářní blistry obsahující 28, 84 tablet a perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 tabletu a vícečetné balení obsahující 84 tablet (2 balení po 42 tabletách).

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

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. června 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Maďarsko

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
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

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety
febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety (tablety)

[Blistry]

14 potahovaných tablet (tablet)

28 potahovaných tablet (tablet)

42 potahovaných tablet (tablet)

84 potahovaných tablet (tablet)

28 x 1 potahovaných tablet (tablet)

28 potahovaných tablet (kalendářní balení) (tablet)

84 potahovaných tablet (kalendářní balení) (tablet)

[Lahvičky]

28 potahovaných tablet (tablet)

84 potahovaných tablet (tablet)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Pouze pro lahvičky]

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

[Pouze pro lahvičky]

Po prvním otevření použijte do 180 dnů

Datum otevření:

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

febuxostat viatris 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety

febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.

Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 84 potahovaných tablet (2 balení po 42 tabletách) (tablet)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/022

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

febuxostat viatris 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety

febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.

Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet (tablet)

Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/022

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

febuxostat viatris 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety
febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety (tablety)

28 potahovaných tablet (tablet)

84 potahovaných tablet (tablet)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření použijte do 180 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety
febuxostat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pouze pro blistr kalendářního balení:

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatrix 120 mg potahované tablety
febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety (tablety)

[Blistry]

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

[Lahvičky]

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Pouze pro lahvičky]

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

[Pouze pro lahvičky]

Po prvním otevření použijte do 180 dnů

Datum otevření:

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

febuxostat viatris 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 120 mg potahované tablety

febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.

Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 84 potahovaných tablet (tablet) (2 balení po 42 tabletách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/028

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

febuxostat viatris 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 120 mg potahované tablety

febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.

Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet (tablet)

Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1194/028

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

febuxostat viatris 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatris 120 mg potahované tablety
febuxostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety (tablety)

28 potahovaných tablet (tablet)

84 potahovaných tablet (tablet)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření použijte do 180 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Febuxostat Viatrix 120 mg potahované tablety
febuxostat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pouze pro blistr kalendářního balení:

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Febuxostat Viatris 80 mg potahované tablety Febuxostat Viatris 120 mg potahované tablety febuxostat

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Febuxostat Viatris a k čemu se používá

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

Febuxostat Viatris snižuje hladinu kyseliny močové. Udržování nízkých hladin při užívání přípravku Febuxostat Viatris jednou denně způsobí, že se krystaly přestanou tvořit a v průběhu času dochází ke zmírnění příznaků onemocnění. Dlouhodobé udržování dostatečně nízkých hladin kyseliny močové může také zmenšit velikost tofů.

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

Febuxostat Viatris je pro dospělé pacienty.

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

Neužívejte přípravek Febuxostat Viatris

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Febuxostat Viatris 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 jaterních funkčních testech,
- jestliže jste léčen(a) pro vysoké hladiny kyseliny močové v důsledku Lesch-Nyhanova syndromu (vzácné dědičné onemocnění, při kterém je v krvi příliš vysoká hladina kyseliny močové),
- jestliže máte onemocnění štítné žlázy,

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

Možnými příznaky alergických reakcí mohou být:

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

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

V souvislosti s užíváním přípravku obsahujícího febuxostat 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 vyvíjet rozšířením puchýřků nebo olupováním kůže.

Pokud se u Vás po užití febuxostatu vyvine Stevensův-Johnsonův syndrom, nesmíte již nikdy Febuxostat Viatris 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 Viatris, až dnavý záchvat odezní.

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

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

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

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Febuxostat Viatris

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 Viatris a Váš lékař může zvážit nutná opatření:

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

Těhotenství a kojení

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Febuxostat Viatris obsahuje laktózu

Febuxostat Viatris tablety obsahují laktózu (typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Febuxostat Viatris obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Febuxostat Viatris užívá

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

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

Dna

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

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

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

Febuxostat Viatris je k dispozici ve formě tablet obsahujících 120 mg.

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku Febuxostat Viatris, 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 Viatris

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Febuxostat Viatris

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

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

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

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

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 nadbříšku, pálení žáhy/poruchy trávení, zácpa, častější stolice, zvracení, žaludeční potíže
- svědivá vyrážka, kopřivka, zánět kůže, změna zbarvení kůže, malé červené nebo fialové tečky 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 (zánět tíhového vaku-burzy) 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 ve 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
- zvýšení INR
- pohmoždění
- otok rtu

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

- poškození svalů, stav, který ve vzácných případech může být závažný. Může dojít ke vzniku svalových obtíží, a pokud se zároveň necítíte dobře nebo máte vysokou teplotu, může se jednat o neobvyklý rozpad svalové tkáně. Jestliže pociťujete bolest svalů, citlivost na dotek a slabost, okamžitě kontaktujte lékaře.
- závažné otoky hlubších vrstev kůže, zejména okolo očí, otoky genitálií, rukou, chodidel nebo jazyka s možnými náhlými dýchacími obtížemi
- vysoká horečka v kombinaci s vyrážkou podobnou spalničkové vyrážce, zvětšení lymfatických uzlin, zvětšení jater, zánět jater (až selhání jater), zvýšení počtu bílých krvinek v krevním obraze (leukocytóza, s eozinofilií nebo bez eozinofilie)
- 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 krvinek (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 (anémie)
- 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 Viatris 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.
V případě lahviček po prvním otevření použijte do 180 dnů
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Febuxostat Viatris obsahuje

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

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: laktosa (viz bod 2, „Febuxostat Viatris obsahuje laktózu“), mikrokrystalická celuloza, magnesium-stearát, hyprolosa, sodná sůl kroskarmelosy, hydrát koloidního oxidu křemičitého, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, mastek.

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

Jak přípravek Febuxostat Viatris vypadá a co obsahuje toto balení

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

Potahované tablety Febuxostat Viatris 80 mg a 120 mg jsou dodávány v blistrech v baleních se 14, 28, 42 a 84 tabletami, kalendářních blistrech v balení s 28 a 84 tabletami a perforovaných jednodávkových blistrech v balení s 28 × 1 tabletami a ve vícečetném balení obsahujícím 84 potahovaných tablet ve 2 krabičkách po 42 potahovaných tabletách.

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

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

Výrobce

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Maďarsko

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Německo

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatri s.r.o.
Tel.: +420 222 004 400

Danmark
Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Luxembourg/Luxemburg
Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatri OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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