

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Abuxar 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 74,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetložltá až žltá, podlhovastá, bikonvexná filmom obalená tableta, na jednej strane vtlačené číslo "80", na druhej strane hladká. Dĺžka tablety je približne 17,2 mm a šírka okolo 6,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Abuxar je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

Starší ľudia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Účinnosť a bezpečnosť febuxostátu sa neštudovala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova- Pughova trieda C).

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Vnútorne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne poruchy

U pacientov s už existujúcimi závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarktom myokardu, mozgovou porážkou alebo nestabilnou angínou pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárnych príhod s febuxostátom v porovnaní s alopurinolom.

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

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

Alergia na lieky (precitlivenosť)

Počas postmarketingových skúseností boli zozbierané zriedkavé hlásenia závažných alergických (hypersenzitívnych) reakcií, vrátane život ohrozujúceho Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku. Vo väčšine prípadov sa tieto reakcie vyskytli počas prvého mesiaca liečby febuxostátom.

Niektorí z týchto pacientov, ale nie všetci, hlásili poškodenie obličiek a/alebo predchádzajúcu hypersenzitivitu na alopurinol. Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) boli v niektorých prípadoch spojené s horúčkou, hematologickými zmenami a postihnutím obličiek alebo pečene.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a symptómoch a majú byť dôsledne monitorovaní pre výskyt symptómov alergických/hypersenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8).

Liečba febuxostátom má byť ihneď ukončená pri výskyte závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, pretože skoré ukončenie liečby je spojené s lepšou prognózou. Ak sa u pacienta vyvinuli alergické/hypersenzitívne reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku, liečba febuxostátom sa u týchto pacientov nesmie znovu začať.

Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

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

Ak sa dnavý záchvat vyskytne počas liečby febuxostátom, liečba sa nesmie prerušiť. Dnavý záchvat je potrebné zvládnuť primerane pre príslušného pacienta. Nepretržité podávanie febuxostátu znižuje frekvenciu a intenzitu dnavých záchvatov.

Ukladanie xantínu

U pacientov, u ktorých je významne zvýšená rýchlosť tvorby urátov (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm), sa môže absolútna koncentrácia xantínu v moči v ojedinelých prípadoch zvýšiť natol'ko, že sa môže ukladať v močovom trakte. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostátu, u týchto pacientov sa jeho užívanie neodporúča.

Merkaptopurín/azatioprín

Použitie febuxostátu sa neodporúča u pacientov, ktorí sú súbežne liečení merkaptopurínom/azatioprínom, pretože inhibícia xantín oxidázy febuxostátom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín merkaptopurínu/azatioprínu, čo môže viesť k závažnej toxicite. Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa dávku merkaptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časti 4.5 a 5.3).

Pacienti sa majú starostlivo sledovať a dávka merkaptopurínu/azatioprínu sa má následne upraviť na základe vyhodnotenia terapeutickej odpovede a nástupu možných toxických účinkov.

Prijemcovia orgánových transplantátov

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti u pacientov po transplantácii orgánov, preto sa užívanie febuxostátu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.1).

Teofylín

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

Poruchy pečene

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

Poruchy štítnej žľazy

V otvorených rozšírených dlhodobých štúdiách boli u pacientov s dlhodobou liečbou febuxostátom (5,5%) pozorované zvýšené hodnoty TSH (>5,5 μ IU/ml). Pri použití febuxostátu u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 5.1).

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

Abuxar obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Meraptopurín/azatioprín

Na základe mechanizmu účinku febuxostátu na inhibíciu xantínoxidázy (XO) sa ich súčasné užívanie neodporúča. Inhibícia XO febuxostátom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto liekov a viesť k ich myelotoxícite. V prípade súčasného podávania s febuxostátom sa má dávka meraptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky (pozri časti 4.5 a 5.3).

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

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

Rosiglitazón/CYP2C8 substráty

Febuxostát sa javil ako slabý inhibítor CYP2C8 *in vitro*. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súčasné podanie perorálnej dávky 120 mg febuxostátu QD s jednou dávkou 4 mg perorálne podaného rosiglitazónu nemalo účinok na farmakokinetiku rosiglitazónu a jeho metabolitu N-demetyl rosiglitazónu, čo poukazuje na to, že febuxostát nie je CYP2C8 enzýmový inhibítor *in vivo*. Súčasné podanie febuxostátu s rosiglitazónom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky pre tieto liečivá.

Teofylín

Interakčná štúdia febuxostátu so zdravými dobrovoľníkmi sledovala, či inhibícia xantínoxidázy môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii, ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov xantínoxidázy. Výsledky štúdie ukázali, že súčasné podanie 80 mg febuxostátu QD s teofylínom 400 mg v jednej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Preto nie je potrebná osobitná opatrnosť pri súčasnom podávaní teofylínu a febuxostátu. Pre febuxostát 120 mg nie sú dostupné údaje.

Naproxén a iné látky inhibujúce glukuronidáciu

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

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

Látky indukujúce glukuronidáciu

Silné lieky indukujúce enzýmy UGT by mohli viesť k zvýšenému metabolizmu a zníženej účinnosti febuxostátu. Monitorovanie kyseliny močovej v sére sa preto odporúča 1-2 týždne po začatí liečby silným liekom indukujúcim glukuronidáciu. Naopak, skončenie liečby indukujúcim liekom by mohlo viesť k zvýšeným koncentráciám febuxostátu v plazme.

Kolchicín/indometacín/hydrochlorotiazid/warfarín

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

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

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

Dezipramín/ substráty CYP2D6

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

Antacidá

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie reprodukcie na zvieratách pri dávke do 48 mg/kg/deň nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu závislé od dávky (pozri časť 5.3). Vplyv febuxostátu na fertilitu u ľudí nie je známy.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní febuxostátu boli hlásené ospalivosť, závraty, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti by mali dbať na opatrnosť predtým, ako budú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, pokiaľ nie sú pevne presvedčení, že febuxostát neovplyvňuje nežiaduco ich výkonnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Prehľadný zoznam nežiaducich účinkov

Nižšie sú uvedené časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$) nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali u pacientov liečených febuxostátom.

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

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v dlhodobých rozšírených štúdiách kombinovanej fázy 3, postmarketingových štúdiách bezpečnosti a počas postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný výraz
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, anémia [#]
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita na liek*
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreóza [#]
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	Oklúzia sietnicovej artérie [#]
	Časté ***	Vzplanutie dny
	Menej časté	Diabetes mellitus, hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti
	Zriedkavé	Zníženie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, anorexia
Psychické poruchy	Menej časté	Znížené libido, nespavosť
	Zriedkavé	Nervozita, depresívna nálada [#] , porucha spánku [#]
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, závraty
	Menej časté	Parestézia, hemiparéza, ospalivosť, letargia [#] , zmenená chuť, hypestézia, hyposmia
	Zriedkavé	Ageúzia [#] , pocit pálenia [#]
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus

	Zriedkavé	Vertigo [#]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Fibrilácia predsiení, palpitácie (búšenie srdca), abnormálne EKG, arytmia [#]
	Zriedkavé	Náhle srdcové úmrtie*
Poruchy ciev	Menej časté	Hypertenzia, začervenenie, návaly tepla
	Zriedkavé	Obehový kolaps [#]
Poruchy dýchacej sústavy	Časté	Dyspnoe,
	Menej časté	Bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia dolných dýchacích ciest [#] , kašeľ, rinorea [#]
	Zriedkavé	Pneumónia [#]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka**, nevoľnosť
	Menej časté	Bolesti brucha, bolesť brucha v hornej časti [#] , distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, vracanie, suchosť v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti, vredy v ústach, opuch pier [#] , pankreatitída
	Zriedkavé	Gastrointestinálna performácia [#] , stomatitída [#]
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Abnormálna funkcia pečene**
	Menej časté	Žlčové kamene
	Zriedkavé	Hepatitída, žltacka*, poškodenie pečene *, cholecystitída [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie), pruritus
	Menej časté	Dermatitída, urtikária, poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, hyperhidróza, alopecia, ekzém [#] , erytém, nočné potenie [#] , psoriáza [#] , svrbivá vyrážka [#]
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, angioedém*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, morbiliformná vyrážka,
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách [#]
	Menej časté	Artritída, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída, opuch kĺbov [#] , bolesť chrbta [#] , muskuloskeletálna stuhnutosť [#] , stuhnutosť kĺbov
	Zriedkavé	Rabdomyolýza*, syndróm rotátorovej manžety [#] , reumatická polymyalgia [#]
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Menej časté	Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematuria, polakizúria, proteinúria, nutkanie na močenie, infekcia močových ciest [#]
	Zriedkavé	Tubulointersticiálna nefritída*,
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Edém, únava
	Menej časté	Bolesť na hrudi, diskomfort na hrudi, bolesť [#] , malátnosť [#]

	Zriedkavé	Smäd, pocit horúčavy [#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátovej dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, zvýšená hodnota INR [#]
	Zriedkavé	Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Kontúzia [#]

* Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postmarketingových skúseností.

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

[#] Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postregistračných štúdií bezpečnosti.

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Štúdia APEX: Štúdia účinnosti febuxostátu kontrolovaná na základe alopurinolu a placebo (APEX) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 28 týždňov.

Randomizovaných bolo tisícšesťdesiatdva pacientov (1072): placebo (n=134), febuxostát 80 mg QD (n=267), febuxostát 120 mg QD (n=269), febuxostát 240 mg QD (n=134) alebo alopurinol (300 mg QD [n=258] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére \leq 1,5 mg/dl alebo 100 mg QD [n=10] u pacientov s východiskovou hodnotou kreatinínu v sére >1,5 mg/dl a \leq 2,0 mg/dl). 240 mg febuxostátu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX ukázala štatisticky významnú superioritu oboch liekov febuxostát 80 mg QD a febuxostát 120 mg QD *oproti* tradične používaným dávkam alopurinolu 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) v liečbe pri znižovaní kyseliny močovej pod úroveň 6 mg/dl (357 μ mol/l) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

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

Štúdia FACT ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liekov febuxostát 80 mg a febuxostát 120 mg QD *oproti* tradične používaným dávkam alopurinolu 300 mg v liečbe pri znižovaní kyseliny močovej a udržovaní jej hodnoty pod 6 mg/dl (357 µmol/l).

V tabuľke 2 sú výsledky primárneho parametra účinnosti:

Tabuľka 2

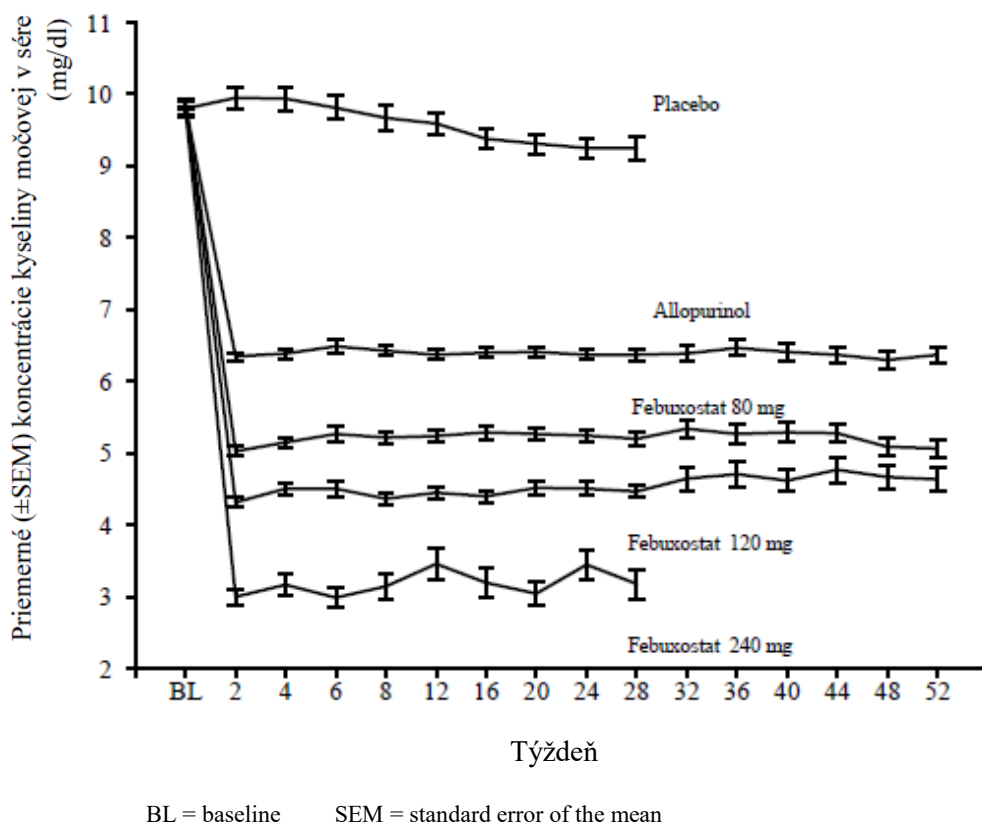
**Percento pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
Posledné tri mesačné návštevy**

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

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

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

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



Poznámka: 509 pacientom bolo podávané 300 mg QD alopurinolu; 10 pacientom so sérovým kreatinínom >1,5 a ≤ 2,0 mg/dl bolo podávaných 100 mg QD. (10 pacientov z 268 v štúdií APEX). Na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostátu sa použilo 240 mg febuxostátu, čo je dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka.

CONFIRMS štúdia: CONFIRMS štúdia bola randomizovaná kontrolovaná 26-týždňová štúdia vo fáze 3, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostátu 40 mg a 80 mg v porovnaní s alopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. 2269 pacientov bolo náhodne rozdelených: febuxostát 40 mg QD (n=757), febuxostát 80 mg QD (n=756) alebo alopurinol 300/200 mg QD (n=756). Najmenej 65 % pacientov malo mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek (s klírensom kreatinínu 30-89 ml/min). Profylaxia pred opätovným vzplanutím dny bola povinná po dobu 26 týždňov.

Počet pacientov s hladinou urátov < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) v sére počas posledného vyšetrenia bol 45% pre pacientov užívajúcich febuxostát 40 mg, 67% pre febuxostát 80 mg a 42 % pre alopurinol 300/200 mg.

Primárny cieľový parameter v podskupine pacientov s poškodením obličiek

Štúdia APEX hodnotila účinnosť u 40 pacientov s poškodením obličiek (t.j. základný sérový kreatinín > 1,5 mg/dl a ≤ 2,0 mg/dl). U subjektov s poškodením obličiek, ktorí boli náhodne vybratí na užívanie alopurinolu, bola dávka ukončená na 100 mg QD. Febuxostát dosiahol primárny cieľový parameter účinnosti u 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD) a 60% (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 0% v skupine užívajúcej 100 mg QD alopurinolu a skupine užívajúcej placebo.

Medzi percentuálnym poklesom kyseliny močovej v sére u zdravých subjektov bez ohľadu na ich funkciu obličiek neboli žiadne klinicky významné rozdiely (58% v skupine s normálnou funkciou obličiek a 55% v skupine so závažným poškodením obličiek).

Analýza pacientov s dnou a poškodením obličiek bola prospektívne definovaná v CONFIRMS štúdiu a ukázala, že febuxostát bol podstatne viac účinný v znižovaní hladiny urátov ($< 6,0$ mg/dl) v sére v porovnaní s alopurinolom 300/200 mg u pacientov, ktorí mali dnu s mierne až stredne ťažkým poškodením obličiek (65% sledovaných pacientov).

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

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

V CONFIRMS štúdiu, pomer pacientov dosahujúcich primárny koncový bod účinnosti (sUA $< 6,0$ mg/dl počas posledného vyšetrenia) v skupine pacientov so základnou hladinou urátov v sére $\geq 10,0$ mg/dl liečených febuxostátom 40 mg QD bol 27 % (66/249), febuxostátom 80 mg QD 49 % (125/254) a s alopurinolom 300 mg/200 mg QD 31% (72/230).

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

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

FACT štúdia: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť subjektov (36%) v skupine liečenej febuxostátom 120 mg vyžadovala liečbu dnave záchvatov porovnateľnú s febuxostátom 80 mg (22%) a alopurinolom 300 mg (21%). Po 8-týždňovom období profylaxie incidencia vzplanutia sa zvýšila a postupne v priebehu času klesla (64% a 70% subjektov prijalo liečbu dnave záchvatov od 8. do 52. týždňa). Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (49.-52. týždeň) sa pozorovalo u 6-8% (febuxostát 80, 120 mg) a 11% (alopurinol 300 mg) subjektov.

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

Počas CONFIRMS štúdie percentuálny podiel pacientov, ktorí prijali liečbu dnaveho vzplanutia (v prvý deň počas 6 mesiacov) v skupine liečených febuxostátom 80 mg bol 31% a v skupine liečenej alopurinolom bolo 25%. Neboli pozorované žiadne rozdiely v pomere pacientov dostávajúcich liečbu na vzplanutie dny medzi skupinami liečenými febuxostátom 80 mg a 40 mg.

Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie

EXCEL štúdia (C02-021): Excel štúdia bola trojročná otvorená multicentrická randomizovaná štúdia fázy 3 alopurinolom kontrolovaná bezpečnostná rozšírená štúdia u pacientov, ktorí dokončili pivotné štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Bolo zaradených všetkých 1086 pacientov: febuxostát 80 mg QD (n=649), febuxostát 120 mg QD (n=292) a alopurinol 300/100 mg QD (n=145). Okolo 69% pacientov nevyžadovalo žiadnu zmenu liečby vedúcu k dosiahnutiu stabilnej liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny sUA > 6,0 mg/dl, boli vyradení.

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

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

46% pacientov s konečnou stabilnou liečbou febuxostátom 80 mg a 38% pacientov s febuxostátom 120 mg QD malo úplné rozpustenie primárnych hmatateľných tofov od začiatku po poslednú návštevu.

FOCUS štúdia (TMX-01-005) bola päťročná otvorená multicentrická bezpečnostná rozšírená štúdia fázy 2 s pacientami, ktorí ukončili 4-týždňové dvojito zaslepené podávanie febuxostátu v štúdiu TMX-00-004.

Zaradených bolo 116 pacientov, ktorí spočiatku dostávali febuxostát 80 mg QD. 62% pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávkovania pre udržanie sUA < 6 mg/dl a 38% pacientov vyžadovalo úpravu dávkovania s cieľom dosiahnuť stabilnú konečnú dávku.

Pomer pacientov s hladinou urátov v sére < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80% (81-100%) pre každú dávku febuxostátu.

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

Postmarketingové dlhodobé štúdie

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

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

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

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

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

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

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

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

Štúdia FAST bola prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným koncovým ukazovateľom porovnávajúca KV bezpečnostný profil febuxostátu oproti alopurinolu u pacientov s chronickou hyperurikémiou (pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov) a KV rizikovými faktormi (t. j. pacienti vo veku 60 rokov resp. starší a s aspoň jedným ďalším KV rizikovým faktorom). Vhodní pacienti dostali pred randomizáciou liečbu alopurinolom, u ktorých sa v prípade potreby vyžadovala úprava dávky podľa klinického posúdenia, odporúčaní EULAR a schváleného dávkovania. Na konci úvodnej fázy s alopurinolom boli pacienti s hladinou sUA <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) alebo dostávajúci maximálnu tolerovanú dávku alebo maximálnu povolenú dávku alopurinolu randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu febuxostátom alebo alopurinolom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie FAST bol čas do prvého výskytu akejkoľvek udalosti zaradenej do zloženého koncového ukazovateľa z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTIC), ktorý zahŕňal: i) hospitalizáciu pre nefatálny infarkt myokardu/akútne koronárny syndróm (AKS) s pozitívnym biomarkerom; ii) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu; iii) smrť v dôsledku kardiovaskulárnej príhody. Primárna analýza bola založená na prístupe podľa skutočne prijatej liečby (on-treatment, OT).

Celkovo bolo randomizovaných 6 128 pacientov, 3 063 na febuxostát a 3 065 na alopurinol. V primárnej OT analýze febuxostát nebol horší ako alopurinol vo výskyte primárneho koncového ukazovateľa, ktorý sa vyskytol u 172 pacientov (1,72/100 pacientorokov) na febuxostáte v porovnaní s 241 pacientmi (2,05/100 pacientorokov) na alopurinole, s upraveným HR 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analýza pre primárny koncový ukazovateľ v podskupine pacientov s IM, cievnu mozgovou príhodou alebo AKS v anamnéze nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi liečebnými skupinami: v skupine s febuxostátom bolo 65 (9,5 %) pacientov s príhodami a 83 (11,8 %) pacientov s príhodami bolo v skupine s alopurinolom; upravené HR 1,02 (95 % CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Liečba febuxostátom nebola spojená s nárastom KV úmrtí alebo úmrtí zo všetkých príčin, celkovo ani v podskupine pacientov s anamnézou IM, cievnej mozgovej príhody alebo AKS. Celkovo bolo v skupine s febuxostátom menej úmrtí (62 KV úmrtí a 108 úmrtí zo všetkých príčin) ako v skupine s alopurinolom (82 KV úmrtí a 174 úmrtí zo všetkých príčin).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých subjektov sa maximálne koncentrácie febuxostátu v plazme (C_{max}) a plocha pod krivkou koncentrácie febuxostátu v plazme v priebehu času (AUC) zvýšili úmerne k dávke podľa toho, či boli podávané jednotlivé alebo viaceré dávky 10 mg až 120 mg. Pri dávkach medzi 120 mg a 300 mg je pozorované vyššie ako dávke úmerné zvýšenie AUC febuxostátu. Pri podávaní dávok 10 mg až 240 mg každých 24 hodín nedochádza k žiadnemu významnejšiemu nárastu. Febuxostát má zjavný priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) približne 5 až 8 hodín.

Farmakokinetické/ farmakodynamické analýzy jednotlivých skupín boli vykonané u 211 pacientov s hyperurikémiou a dnou, ktorí boli liečení febuxostátom v množstve 40-240 mg QD. Vo všeobecnosti sú farmakokinetické parametre febuxostátu určené týmito analýzami v súlade s parametrami získanými u zdravých subjektov, čo znamená, že zdravé subjekty sú reprezentatívnou vzorkou na hodnotenie farmakokinetických, resp. farmakodynamických vlastností u pacientov s dnou.

Absorpcia

Febuxostát sa absorbuje rýchlo (t_{max} 1,0-1,5 h) a dobre (minimálne 84%).

Po jednej dávke alebo viacerých perorálnych 80 mg a 120 mg dávkach podávaných raz za deň má C_{max} hodnotu približne 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ v prípade 80 mg dávok a 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$ v prípade 120 mg dávok.

Absolútna biologická dostupnosť febuxostátu vo forme tabliet nebola stanovená.

Po viacerých perorálnych 80 mg dávkach podávaných raz denne alebo 120 mg dávke s jedlom obsahujúcim vysoký podiel tukov bol odmeraný 49% a 38% pokles C_{max} a 18% a 16% pokles AUC, v uvedenom poradí.

V príslušných testoch však nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena v percentuálnom poklese kyseliny močovej v sére (viacero 80 mg dávok). Febuxostát je preto možné užívať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Zdanlivý rovnovážny objem distribúcie (V_{ss}/F) febuxostátu je po podaní perorálnych dávok 10 - 300 mg od 29 do 75 l. Febuxostát sa viaže na proteíny v plazme približne v 99,2 %, (primárne na albumín), konštantne v celom rozsahu koncentrácie dosiahnutého dávkami 80 a 120 mg. Väzba aktívnych metabolitov na proteíny v plazme má rozsah približne od 82% do 91%.

Biotransformácia

Febuxostát sa metabolizuje do značnej miery konjugáciou *prostredníctvom* enzýmového systému uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UDPGT) a oxidáciou *prostredníctvom* cytochrómu P450 (CYP). Boli identifikované štyri farmakologicky aktívne hydroxylové metabolity, z ktorých sa tri vyskytujú v ľudskej plazme. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne pomocou CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostát- glukuronid bol vytvorený najmä pomocou UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

Febuxostát sa eliminuje *prostredníctvom* pečene aj *prostredníctvom* obličiek. Po podaní perorálnej dávky 80 mg febuxostátu označeného ¹⁴C bolo približne 49% dávky znova získaných v moči ako nezmenený febuxostát (3%), acylglukuronid liečiva (30%), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13%) a iné neznáme metabolity (3%). Okrem vylučovania obličkami bolo približne 45% dávky znova získaných v stolici ako nezmenený febuxostát (12%), acylglukuronid liečiva (1%), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (25%) a iné neznáme metabolity (7%).

Poškodenie obličiek

Po viacerých dávkach 80 mg febuxostátu u pacientov s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením obličiek sa hodnota C_{max} febuxostátu vzhľadom na subjekty s normálnou funkciou obličiek nezmenila. Priemerná celková AUC febuxostátu sa zvýšila približne 1,8-násobne od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v skupine s normálnou funkciou obličiek po 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v skupine so závažnou renálnou dysfunkciou. Hodnoty C_{max} a AUC aktívnych metabolitov sa zvýšili 2-násobne pre C_{max} a 4-násobne pre AUC. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Poškodenie pečene

Po viacerých 80 mg dávkach febuxostátu u pacientov s miernym poškodením pečene (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne závažným poškodením pečene (Childova-Pughova trieda B) sa hodnoty C_{max} a AUC febuxostátu a jeho metabolitov významne nezmenili v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou pečene. Neboli uskutočnené štúdie u pacientov so závažným poškodením pečene (Childova-Pughova trieda C).

Vek

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

Pohlavie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa všeobecne pozorovali pri expozíciách vyšších než je maximálna expozícia u ľudí.

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

Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

U samčích potkanov bol štatisticky významný nárast tumorov močového mechúra (papilóm z prechodných buniek a karcinóm) zistený iba v spojení s množstvom xantínu v skupine s vysokou dávkou pri dávke približne 11-krát vyššej, ako je podávaná u ľudí. Nebol pozorovaný významný nárast žiadneho iného typu tumoru u samcov a samíc myši alebo potkanov. Tieto nálezy sa pokladajú za dôsledok purínového metabolizmu a zloženia moču špecifického pre príslušný druh a nemajú žiadny význam pre klinické použitie.

Štandardná skupina testov na genotoxicitu neodhalila žiadne biologicky významné genotoxické účinky pre febuxostát.

Zistilo sa, že febuxostát podávaný v perorálnych dávkach maximálne 48 mg/kg za deň, nemal žiadne účinky na plodnosť a reprodukciu u samcov a samíc potkanov.

Neboli zistené žiadne dôkazy o poškodenej plodnosti, teratogénnych účinkoch alebo poškodení plodu spôsobených febuxostátom. Pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako sú expozície používané u ľudí sa zistila maternálna toxicita spojená s vysokými dávkami, ktorá bola sprevádzaná znížením indexu odstavenia a spomaleným vývinom mláďat u potkanov. Štúdie teratogenicity uskutočnené u breživých samíc potkanov pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako expozície u ľudí a u breživých samíc králikov 13-krát vyšších ako expozície u ľudí, neodhalili žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ kroskarmelózy
laktóza, bezvodá
koloidný oxid kremičitý bezvodý
laurylsíran sodný

Obal tablety

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350 (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely PVC/PE/PVDC/Alu blister alebo priehľadný PVC/PCTFE/Alu blister.

Abuxar 80 mg filmom obalené tablety je dostupný v balení s obsahom 28 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica, Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0199/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022