

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Laboratorios Liconsa, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 120 mg febuksostatu (w postaci febuksostatu półwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 109,0 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Tabletki powlekane w białozłotym kolorze, o wymiarach w przybliżeniu 19 mm x 8 mm z wytłoczonym symbolem „120” na jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Febuxostat Laboratorios Liconsa jest wskazany w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

Produkt leczniczy Febuxostat Laboratorios Liconsa jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).

Produkt leczniczy Febuxostat Laboratorios Liconsa jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dna moczanova:

Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi > 6 mg/dl (357 μ mol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Zespół rozpadu guza:

Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa to 120 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku.

Przyjmowanie produktu Adenuric należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuować przez przynajmniej 7 dni; jednakże leczenie można przedłużyć do 9 dni, zgodnie z czasem trwania chemioterapii i oceną kliniczną.

Osoby w wieku podeszłym

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Dna moczanowa: Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg.

Dostępne są ograniczone informacje od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zespół rozpadu guza (TLS): w badaniu głównym fazy III (FLORENCE) tylko pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby byli wyłączeni z udziału w badaniu. U pacjentów biorących udział w badaniu nie dostosowywano dawkowania ze względu na zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i stosowania produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

Febuxostat Laboratorios Liconsa należy przyjmować doustnie i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz również punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wcześniejszymi poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub zastoinowa niewydolność serca niestabilna dławica piersiowa), podczas pracy nad produktem oraz w jednym badaniu porejestacyjnym (CARES) zaobserwowano większą liczbę śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania febuksostatu w porównaniu z allopurynolem.

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Jednak w kolejnym badaniu porejestacyjnym (FAST) febuxostat nie wykazywał gorszych wyników niż allopurynol pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno ze skutkiem śmiertelnym, jak i bez skutku śmiertelnego.

Leczenie w tej grupie pacjentów należy prowadzić ostrożnie i należy ich systematycznie monitorować. Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania febuxostatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego znajdują się w punktach 4.8 i 5.1.

Zapobieganiu i leczenie przewlekłej hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)

U pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, leczonych febuxostatem należy ściśle monitorować czynność serca jeżeli jest to uzasadnione klinicznie.

Alergia lub nadwrażliwość na produkt leczniczy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych w tym wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febuxostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować objawach przedmiotowych oraz podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych lub reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febuxostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs, ponowne leczenie febuxostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

Ostre napady dny (zaostrzenia dny moczanowej)

Leczenia febuxostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanowej. Zaostrzenie dny moczanowej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkty 4.8 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia febuxostatem zaleca się profilaktykę lekami z grupy NLPZ lub kolchicyną przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

W razie wystąpienia zaostrzenia dny w trakcie leczenia febuxostatem, produktu nie należy odstawiać.

Zaostrzenie dny moczanowej można równolegle leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuxostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostrzeń dny.

Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Tego zjawiska nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym febuxostatu stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS). Ze

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

względu na brak doświadczeń dotyczących febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lesch-Nyhan.

Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równolegle merkaptopuryną/azatiopryną. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się monitorowanie stanu pacjenta.

ponieważ hamowanie oksydazy ksantynowej przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny / azatiopryny w osoczu, co może powodować ciężką toksyczność.

Tam, gdzie nie można uniknąć połączenia, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny / azatiopryny do 20% lub mniej poprzednio przepisanej dawki, aby uniknąć możliwego działania hematologicznego skutki (patrz punkty 4.5 i 5.3).

Należy ściśle monitorować pacjentów, a następnie dostosować dawkę merkaptopuryny / azatiopryny na podstawie oceny odpowiedzi terapeutycznej i początkowego działania toksycznego.

Pacjenci po przeszczepach narządów

Ponieważ brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u pacjentów po przeszczepach narządów, nie zaleca się stosowania febuksostatu u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Teofilina

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny nie wykazało jakiegokolwiek interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febuksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równolegle teofiliną bez ryzyka wystąpienia podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 zaobserwowano łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynnościowego wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia tarczycy

W długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano podwyższone stężenia TSH ($>5,5$ $\mu\text{IU/ml}$) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy zasadniczo "nie zawiera sodu"

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

W oparciu o mechanizm działania hamującego XO przez febeksostat, nie zaleca się równoległego stosowania tych leków. Hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) przez febeksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do miotoksyczności

W przypadku jednoczesnego podawania z febeksostatem dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniejszej z uprzednio przepisanych dawek (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Adekwatność proponowanego dostosowania dawki, które oparto na analizie modelowania i symulacji danych przedklinicznych u szczurów, została potwierdzona wynikami badania klinicznego interakcji lek-lek u zdrowych ochotników, otrzymujących samą azatioprynę w dawce 100 mg oraz zmniejszoną dawkę azatiopryny (25 mg) w połączeniu z febeksostatem (40 lub 120 mg).

W badaniu głównym w zespole rozpadu guza podawano febeksostat w dawce 120 mg na dobę pacjentom poddawanych różnym rodzajom chemioterapii, w tym terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Jednakże, w badaniu tym nie badano interakcji występujących pomiędzy lekami ani interakcji lek-choroba. Dlatego nie można wykluczyć wystąpienia interakcji podczas leczenia cytotoksycznego.

Rosiglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febeksostatu na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rosiglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rosiglitazonu i jego metabolitu N-desmetyl rosiglitazonu, co wskazuje, że febeksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febeksostatu i rosiglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji dla febeksostatu u zdrowych ochotników, aby ocenić czy hamowanie XO może prowadzić do wzrostu stężenia teofiliny w osoczu, tak jak zgłaszano dla innych inhibitorów XO. Wyniki badania wykazały, iż jednoczesne podanie febeksostatu w dawce 80 mg na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febeksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febeksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febeksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febeksostatu. U zdrowych uczestników badań równoległe stosowanie febeksostatu i naproksenu 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febeksostat (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zdarzeń niepożądanych.

Febeksostat może być podawany jednocześnie z naprokselem bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub naproksenu.

Leki indukujące glukuronidację

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i obniżenia skuteczności febeksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do podwyższonego stężenia febuksostatu w osoczu.

Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febuksostat może być podawany jednocześnie z kolchiciną lub indometacyną bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub drugiej równolegle stosowanej substancji aktywnej.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febuksostatu w przypadku jednoczesnego podawania z hydrochlorotiazydem.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny w przypadku jednoczesnego podawania z febuksostatem. Podawanie febuksostatu (80 mg lub 120 mg raz na dobę) jednocześnie z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę warfaryny u zdrowych ochotników. Wskaźnik INR i aktywność czynnika krzepnięcia VII również nie uległy zmianie po jednoczesnym podawaniu febuksostatu.

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych uczestników dawka 120 mg leku Febuxostat Laboratorios Liconsa leku na dobę powodowała zwiększenie o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febuksostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Z tego względu nie należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie febuksostatu z innymi substratami CYP2D6 będzie wymagać modyfikacji dawki tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zobojętniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febuksostatu (około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia C_{max} , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febuksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuksostat przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do pokarmu kobiecego i zaburzenia rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego piersią. Febuksostatu nie należy stosować w okresie karmienia karmienie piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febuxostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub udziału w niebezpiecznych czynnościach do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt Febuxostat Laboratorios Liconsa nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką – 10 mg do 300 mg), badania bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu (badanie FAST: 3001 osób otrzymujących co najmniej dawkę od 80 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z dną moczanową to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka, świąd, artralgia, mialgia, bóle kończyn, obrzęk i zmęczenie. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiły rzadkie poważne reakcje nadwrażliwości na febuxostat, z których niektóre były związane z objawami ogólnoustrojowymi i rzadkimi przypadkami nagłej śmierci sercowej

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymienione są częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) reakcje niepożądane, występujące w grupach pacjentów leczonych febuxostatem.

Częstość występowania została podana w oparciu o badania i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z dną moczanową.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Reakcje niepożądane związane ze stosowaniem leku w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych, badaniach bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dną moczanową.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> Pancytopenia, małopłytkowość, agranulocytoza*, anemia [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*, niedoczynność tarczycy [#]
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie TSH
Zaburzenia oka	<u>Niezbyt często</u> Niewyraźne widzenie <u>Rzadko</u> Okluzja tętnicy siatkówki [#]

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość, obniżony nastrój#, zaburzenia snu#
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy, zawroty głowy <u>Niezbyt często</u> Parestezje, niedowład połowiczy, senność, ospałość #, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu <u>Rzadko</u> Utrata smaku#, uczucie pieczenia#
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Niezbyt często</u> Szumy uszne <u>Rzadko</u> Zawroty głowy
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) <u>Rzadko</u> spotykany Nagła śmierć sercowa
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) <u>Rzadko</u> Zapaść krążeniowa#
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> Duszność <u>Niezbyt często</u> Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych#, kaszel, nieżyt nosa# <u>Rzadko</u> Zapalenie płuc#
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Biegunka**, nudności <u>Niezbyt często:</u> Ból brzucha, ból w górnej części brzucha#, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowojelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg#, zapalenie trzustki <u>Rzadko</u> Perforacja przewodu pokarmowego#, zapalenie jamy ustnej#

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa <u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczk*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd <u>Niezbyt często</u>
	Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierna potliwość, łysienie, egzema#, rumień, nocne pocenie się#, łuszczyca#, wysypka swędząca # <u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszcزająca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Często</u> Bóle stawów, bóle mięśni, ból w kończynach# <u>Niezbyt często</u> Zapalenie stawów, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów#, ból pleców#, sztywność mięśniowo-szkieletowa#, sztywność stawów <u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, zespół (uszkodzenia) pierścienia/stożka rotatorów#, polimialgia reumatyczna#
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz, nagła potrzeba oddania moczu, zakażenie dróg moczowych# <u>Rzadko</u> Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często</u> Zaburzenia wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Często</u> Obrzęk, zmęczenie <u>Niezbyt często</u> Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból#, złe samopoczucie# <u>Rzadko</u> Pragnienie, uczucie gorąca#

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększone INR[#] <u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania spowodowane zabiegami	<u>Niezbyt często</u> Stłuczenie [#]

* Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** Związana z leczeniem, o podłożu niezakaźnym biegunka i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach fazy 3 są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchiciną.

*** Patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi częstości przypadków zaostrzenia dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy III.

[#] Działania niepożądane wynikające z badań bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu.

Opis niektórych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febuxostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórą z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu. Reakcji nadwrażliwości na febuxostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowopłamkowych, uogólnionych lub złuszczających wysypek, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Objawy dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość zaostrzenia dny moczanowej malała z upływem czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw dnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zespół rozpadu guza

W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuxostat i allopurynol (346 pacjentów

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), tylko u 22 (6,4%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, to jest u 11 (6,4%) pacjentów w każdej leczonej grupie. Większość działań niepożądanych była albo łagodna albo umiarkowana.

Ogólnie, badanie FLORENCE nie wykazało żadnych szczególnych zagrożeń w kwestii bezpieczeństwa ponad doświadczenia uzyskane uprzednio z febuksostatem w leczeniu dny moczanowej, z wyjątkiem trzech poniższych działań niepożądanych (podanych powyżej w tabeli 1).

Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy
Zaburzenia naczyniowe:	<u>Niezbyt często</u> krwawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować u pacjentów leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA03

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny,

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydy lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febuxostatu wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym fazy 3 febuxostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne pomiary stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febuxostatu, pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

Badanie APEX: APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), febuxostat 80 mg na dobę (n=267), febuxostat 120 mg na dobę (n=269), febuxostat 240 mg na dobę (n=134) lub allopurinol (300 mg na dobę

[n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl lub 100 mg na dobę

[n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febuxostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febuxostat 80 mg na dobę, jak i febuxostat 120 mg na dobę w *porównaniu* z grupą otrzymującą standardowo stosowane dawki allopurynolu 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Badanie FACT: FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3. Dokonano randomizacji siedmiuset sześćdziesięciu (760) pacjentów: febuxostat 80 mg na dobę (n=256), febuxostat 120 mg na dobę (n=251) lub allopurinol 300 mg na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febuxostat 80 mg na dobę, jak i febuxostat 120 mg na dobę w *porównaniu* z grupą otrzymującą standardowo stosowaną dawkę allopurynolu 300 mg w zakresie zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego:

Tabela 2 Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) Ostatnie trzy comiesięczne wizyty

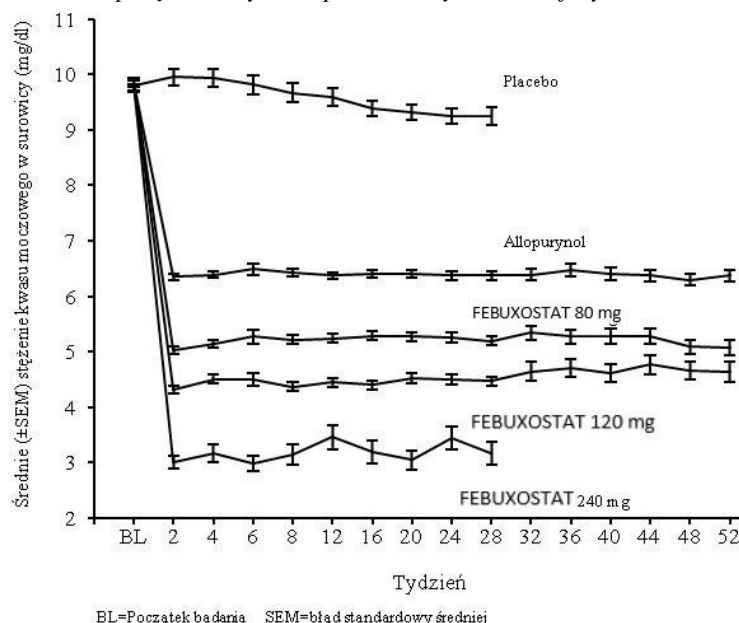
Badanie	Febuxostat 80 mg/dobę	Febuxostat 120 mg /dobę	Allopurinol 300 /100 mg /dobę ¹
APEX (28 tygodni)	48% * (n=262)	65% *,# (n=269)	22% (n=268)

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)
¹ Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg/ dobę (n=10: ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg/ dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz. * p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg			

Febuxostat zmniejszał stężenia kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 μmol/l) stwierdzano do wizyty w tygodniu 2, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 są przedstawione na Wykresie 1.

Wykres 1. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi
– połączone wyniki z podstawowych badań fazy 3



Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurynol 300 mg na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie >1,5 i ≤2,0 mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).

Dawkę 240 mg febuxostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febuxostatu w dawce stanowiącej dwukrotność zalecanej największej dawki.

Badanie CONFIRMS – badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febuxostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febuxostat 40 mg na dobę (n=757), febuxostat 80 mg na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej ($357 \mu\text{mol/l}$) wynosił, odpowiednio, 45 % w przypadku febuxostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febuxostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tzn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $>1,5$ mg/dl i $<2,0$ mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febuxostatu u 44% (80 mg na dobę, 45% (120 mg na dobę) i 60% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol 100 mg na dobę i placebo.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u zdrowych uczestników, bez względu na czynność nerek (58% w grupie z prawidłową czynnością nerek i 55% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy u pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febuxostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do $<6,0$ mg/dl w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczanową i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (65% badanych pacjentów).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla febuxostatu u 41% (80 mg na dobę), 48% (120 mg na dobę) i 66% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem 300 mg/100 mg na dobę i 0 % w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, leczonych febuxostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuxostatu w dawce 80 mg raz na dobę 49% (125/254) i dla allopurynolu w dawce 300/200 mg raz na dobę 31% (72/230).

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej
Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuxostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuxostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol 300 mg (23%) i placebo (20%). Zaostrzenie następowało po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 28. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 24 – 28) zaobserwowano u 15% (febuxostat dawce 80 mg, 120 mg) i 14% (allopurynol w dawce 300 mg) i 20 % (placebo) badanych.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuxostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuxostat w dawce 80 mg (22%) i allopurynol 300 mg (21%). Po zakończeniu

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego następowało zaostrzenie i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 52). Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 49 – 52) zaobserwowano u 6-8% (febuxostat w dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (badania APEX i FACT) był licznie mniejszy w grupach, które osiągnęły średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl lub <4,0 mg/dl w porównaniu z grupą, która osiągnęła średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania ≥6,0 mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstęp czasu: tydzień 20-24 do tygodnia 49-52).

Podczas badania CONFIRMS procent pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (dzień 1 w miesiącu 6) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febuxostat i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, w których podawano febuxostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym fazy 3., otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzonym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: febuxostat 80 mg na dobę (n=649), febuxostat 120 mg na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300/100 mg na dobę [n=145]. Około 69% pacjentów nie wymagało zmiany leczenia w celu osiągnięcia końcowego leczenia podtrzymującego). Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych badań, zostali wyłączeni z badania.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie w czasie całego badania (np. 91% i 93% pacjentów w początkowym etapie leczenia febuxostatem odpowiednio w dawce 80 mg i 120 mg, miało stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl w miesiącu 36.).

Dane pochodzące z trzech lat leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej z mniej niż 4 % pacjentów wymagających leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i miesiącach 30-36.

46% i 38% pacjentów, u których prowadzono leczenie podtrzymujące febuxostatem, odpowiednio, w dawce 80 mg lub 120 mg raz na dobę, podczas wizyty końcowej stwierdzono całkowity zanik wyczuwalnych guzków dnawych, zaobserwowanych na początku leczenia.

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy II, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuxostatu w podwójnie zaślepieniu w badaniu TMX-00-004. 116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuxostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawkowania w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl i 38% wymagało dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia końcowej dawki podtrzymującej.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μmol/l) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuxostatu.

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

Podczas badań klinicznych III fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopurynolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Podwyższone wartości TSH ($>5,5$ $\mu\text{IU/ml}$) obserwowano u pacjentów leczonych przez długi okres czasu febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Zespół rozpadu guza

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza oceniano w badaniu FLORENCE (FLO-01).

Wykazano, że febuksostat skuteczniej i szybciej zmniejsza stężenie kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy III, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania febuksostatu w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynolu [$\pm$ standardowe odchylenie]: $349,7 \pm 112,90$ mg). Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasbirykazy. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy (AUC sUA_{1-8}) i zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (sC), w obu przypadkach od wartości wyjściowych do wartości w dniu 8. Ogólnie, do badania włączono 346 pacjentów z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii z umiarkowanym/wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość AUC sUA sUA_{1-8} ($\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dl}$) była statystycznie niższa dla febuksostatu ($514,0 \pm 225,71$ w porównaniu do $708,0 \pm 234,42$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $-196,794$ [95% przedział ufności: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego było znacząco mniejsze w przypadku febuksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febuksostatem i allopurynolem. (odpowiednio: $-0,83 \pm 26,98$ w porównaniu do $-4,92 \pm 16,70$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $4,0970$ [95% przedział ufności: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego odpowiednio w ramieniu febuksostatu i allopurynolu; ryzyko względne: $0,875$ [95% przedział ufności: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) ani potwierdzonego klinicznie TLS ($1,7\%$ i $1,2\%$ odpowiednio w ramieniu febuksostatu i allopurynolu, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowania wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia oznak i objawów oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla febuksostatu i allopurynolu $67,6\%$ i $64,7\%$ oraz $6,4\%$ i $6,4\%$. W badaniu FLORENCE wykazano, że febuksostat był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących febuksostat i rasbirykazę. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania febuksostatu u pacjentów z ostrymi, ciężkimi postaciami TLS np. u pacjentów, u których inne produkty obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi okazały się nieskuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu wzrastały proporcjonalnie do dawki, po pojedynczej dawce i dawkach wielokrotnych z zakresu 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febeksostatu stwierdzono średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszący około 5 do 8 godzin.

Przeprowadzono analizy farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne populacji wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych produktem febuxostatem w dawce 40 mg - 240 mg na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyki febeksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki lub farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febeksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu dawek 80 mg i 120 mg raz na dobę stężenie C_{max} wynosiło odpowiednio 2,8-3,2 µg/ml i 5,0-5,3 µg/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu febeksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczów nastąpiło zmniejszenie C_{max} odpowiednio o 49% i 38% oraz spadek wartości AUC o 18% i 16%. Nie zaobserwowano natomiast żadnej klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy w testach (dawka wielokrotna 80 mg). Z tego względu febeksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Obserwowana objętość dystrybucji febeksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od

29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febeksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych po stosowaniu dawek 80 mg i 120 mg. Aktywne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

Metabolizm

Febeksostat jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez koniugację *za pośrednictwem* układu enzymu UDP-glukuronozylotransferazy (UDPGT) oraz oksydację *za pośrednictwem* układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowe, z których trzy występują w osoczu krwi ludzkiej. Badania *in vitro* z ludzkimi mikrosomami wątroby wykazały, że te metabolity utleniające są tworzone głównie przez CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a glukuronid febeksostatu jest tworzony głównie przez UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacja

Febeksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febeksostatu znakowanego radioizotopem ^{14}C około 49% dawki produktu stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanach metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acylo-glukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanach metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stężenie C_{max} febeksostatu nie zmieniało się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

wartość AUC dla febuxostatu wzrastała około 1,8 razy od 7,5 µg·h/ml w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 µg·h/ml w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{max} i AUC aktywnych metabolitów wzrastały odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febuxostatu u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{max} i AUC febuxostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

Nie zaobserwowano znaczących zmian wartości AUC dla febuxostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuxostatu osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuxostatu stwierdzono większe wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{max} i AUC z korektą ze względu na masę ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w związku z płcią pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne leku podczas badań nieklinicznych obserwowano zwykle przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję na lek u człowieka.

Modelowanie farmakokinetyczne i symulacja danych na szczurach sugerują, że w przypadku jednoczesnego podawania z febuxostatem dawkę kliniczną merkaptopuryny / azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzednio przepisanej dawki, aby uniknąć możliwych działań hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karcynogeneza, mutageneza, zmniejszenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie liczby guzów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak komórek przejściowych) jedynie z towarzyszącymi złośliwymi guzami w grupie otrzymującej duże dawki odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpił znaczący wzrost liczby żadnych innych typów guzów u samców ani u samic myszy lub szczurów. Uważa się, że obserwacje te są efektem metabolizmu puryny i składu moczu specyficznego dla gatunku i nie mają znaczenia w praktyce klinicznej. Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febuxostatu.

Stwierdzono, że febuxostat w dawkach doustnych do 48 mg/kg/dobę nie wpływa na płodność i zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów.

Nie zaobserwowano dowodów zmniejszenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania febuxostatu. W przypadku toksycznego oddziaływania na matkę dużych dawek i towarzyszącego zmniejszonego wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi, dochodziło do ograniczenia rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej 4,3- krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów przy ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików przy ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Poloksamer 407
Krzemionka koloidalna uwodniona
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Opadry II Yellow)

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium.

Febuxostat Laboratorios Liconsa 120 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

NL-H-4167_Febuxostat 80, 120 mg orig 30.01.2022

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Laboratorios Liconsa, S.A.
C/Dulcinea S/N, 28805
Alcalá de Henares,
Madrid
Hiszpania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25448

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI ULOTKI

21 lipca 2022