

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Krka 80 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg febuxostatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- laktoza: 73 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki)

Różowawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Wymiary tabletki: około 16 mm x 8 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

Produkt leczniczy Febuxostat Krka jest wskazany do stosowania u dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

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

Działanie produktu Febuxostat Krka 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 μmol/l).

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

#### *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 febeksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone informacje od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Febuxostat Krka 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 także punkt 4.8).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podczas rozwoju opracowywania produktu oraz w jednym badaniu po dopuszczeniu do obrotu (CARES) u pacjentów z istniejącymi uprzednio ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub niestabilna dławica piersiowa) leczonych febeksostatem obserwowano większą liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych febeksostatem w porównaniu do pacjentów leczonych allopurynolem.

Jednakże w kolejnym badaniu po dopuszczeniu do obrotu (FAST), odsetek występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno nie prowadzących do zgonu jak i prowadzących do zgonu był podobny w przypadku febeksostatu oraz allopurynolu.

Leczenie w tej grupie pacjentów należy prowadzić z zachowaniem ostrożności i regularnie ich monitorować.

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego febeksostatu znajdują się w punkcie 4.8 i punkcie 5.1.

#### Alergia/nadwrażliwość na produkt leczniczy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszego miesiąca leczenia febeksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) wcześniejsza 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 o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Leczenie febeksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, ponieważ wczesne odstawienie daje

lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

#### Ostre napady dny (zaostrenia dny moczanowej)

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

W razie wystąpienia zaostrenia dny w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrenie dny moczanowej można równocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostreń 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. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach.

#### Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równocześnie merkaptopuryną/azatiopryną ze względu na powodowane przez febuksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności.

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkty 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny/azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności.

#### 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 równocześnie 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 febeksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

#### Zaburzenia tarczycy

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

#### Substancje pomocnicze

Febuxostat Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Merkaptopuryna/azatiopryna

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

W przypadku łącznego stosowania z febeksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Adekwatność proponowanego dostosowania dawki, w oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, została potwierdzona wynikami badania klinicznego interakcji między lekami u zdrowych ochotników otrzymujących 100 mg azatiopryny w monoterapii i zmniejszoną dawkę azatiopryny (25 mg) w połączeniu z febeksostatem (40 lub 120 mg).

Nie przeprowadzono badań interakcji febeksostatu z innymi cytotoksycznymi środkami chemoterapeutycznymi. Nie są dostępne żadne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania febeksostatu w trakcie innego 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 raz 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 raz 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 równoczesne stosowanie febeksostatu i naproksenu w dawce 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 zmniejszenia skuteczności febeksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do zwiększonych stężeń febeksostatu w osoczu.

#### Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febeksostat może być podawany jednocześnie z kolchiciną lub indometacyną bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub drugiej równocześnie stosowanej substancji czynnej.

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

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny w przypadku jednoczesnego podawania z febeksostatem. Podawanie febeksostatu (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 febeksostatu.

#### Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych ochotników dawka 120 mg febeksostatu raz na dobę powodowała zwiększenie średnio o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febeksostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Z tego względu nie należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie febeksostatu 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 febeksostatu (o około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia  $C_{max}$ , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febeksostat 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 febeksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/norododka. 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 mleka i zaburzenia rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego piersią. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

#### Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (przy stosowaniu w dawce do 48 mg/kg/dobę) (patrz punkt 5.3). Wpływ produktu Febuxostat Krka na płodność u ludzi nie jest znany.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką – od 10 mg do 300 mg), w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką – od 80 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to zaostrenie dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, obrzęk i zmęczenie. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie ciężkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadkie przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymienione są częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ) i rzadkie ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem.

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

*Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych, badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia oraz po wprowadzeniu do obrotu*

|                                    |                                                                                              |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Rzadko</u><br>Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*, niedokrwistość <sup>#</sup> |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Rzadko</u><br>Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*                          |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   | <u>Niezbyt często</u><br>Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) , niedoczynność tarczycy <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia oka                                                 | <u>Niezbyt często</u><br>Niewyraźne widzenie<br><u>Rzadko</u><br>Niedrożność tętnicy siatkówki <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | <u>Często***</u><br>Zaostrzenie dny moczanowej<br><u>Niezbyt często</u><br>Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała<br><u>Rzadko</u><br>Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia psychiczne                                          | <u>Niezbyt często</u><br>Zmniejszone libido, bezsenność<br><u>Rzadko</u><br>Nerwowość, nastrój depresyjny <sup>#</sup> , zaburzenia snu <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | <u>Często</u><br>Ból głowy, zawroty głowy <sup>#</sup><br><u>Niezbyt często</u><br>Parestezje, niedowład połowiczy, letarg <sup>#</sup> , senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu<br><u>Rzadko</u><br>Utrata smaku <sup>#</sup> , uczucie pieczenia <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | <u>Niezbyt często</u><br>Szumy uszne<br><u>Rzadko</u><br>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia serca                                               | <u>Niezbyt często</u><br>Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, arytmia <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | <u>Niezbyt często</u><br>Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca<br><u>Rzadko</u><br>Zapaść krążeniowa <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Często</u><br>Duszność<br><u>Niezbyt często</u><br>Zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dolnych dróg oddechowych <sup>#</sup> , kaszel, wodnista wydzielina z nosa <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Zapalenie płuc <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | <u>Często</u><br>Biegunka**, nudności<br><u>Niezbyt często</u><br>Ból brzucha, ból w górnej części brzucha <sup>#</sup> , wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg <sup>#</sup> , zapalenie trzustki<br><u>Rzadko</u><br>Perforacja układu pokarmowego <sup>#</sup> , zapalenie jamy ustnej <sup>#</sup> |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | <u>Często</u><br>Zaburzenia czynności wątroby**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | <p><u>Niezbyt często</u><br/>Kamica żółciowa</p> <p><u>Rzadko</u><br/>Zapalenie wątroby, żółtaczk*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | <p><u>Często</u><br/>Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd</p> <p><u>Niezbyt często</u><br/>Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk, rumień<sup>#</sup>, poty nocne<sup>#</sup>, łuszczyca<sup>#</sup>, swędząca wysypka<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u><br/>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna,</p>                                        |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <p><u>Często</u><br/>Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn<sup>#</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u><br/>Zapalenie stawów, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów<sup>#</sup>, ból pleców, sztywność mięśniowo-stawowa<sup>#</sup>, sztywność stawów<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u><br/>Rabdomioliza*, , zespół stożka rotatorów<sup>#</sup>, zespół bólu wielomięśniowego<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | <p><u>Niezbyt często</u><br/>Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz, parcie na mocz, zakażenie dróg moczowych<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u><br/>Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | <p><u>Niezbyt często</u><br/>Zaburzenia erekcji</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | <p><u>Często</u><br/>Obrzęk, zmęczenie</p> <p><u>Niezbyt często</u><br/>Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u><br/>Pragnienie, uczucie gorąca<sup>#</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Badania diagnostyczne                             | <p><u>Niezbyt często</u><br/>Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u><br/>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, czas kaolinowo-kefalinowy,, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*</p> |

|                                           |                                             |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | <u>Niezbyt często</u><br>Urazy <sup>#</sup> |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|

\* Działania niepożądane 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 kolchicyną.

\*\*\* Patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi częstości przypadków zaostrzenia dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy 3.

# Reakcje niepożądane związane z leczeniem w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zaostrzenia 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 punkty 4.2 i 4.4).

#### 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **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 polegające na zmniejszeniu 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 febeksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydy lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną febeksostatu wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy (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 3 fazy febeksostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurinolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febeksostatu, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie 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 3 fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=267), febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=269), febeksostat w dawce 240 mg raz na dobę (n=134) lub allopurinol (300 mg raz na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl lub 100 mg raz 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 febeksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febeksostatu w dawce 80 mg raz na dobę, jak i febeksostatu w dawce 120 mg raz 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  $\mu$ 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 3 fazy. Dokonano randomizacji siedmiuset sześćdziesięciu (760) pacjentów: febeksostat 80 mg raz na dobę (n=256), febeksostat 120 mg raz na dobę (n=251) lub allopurinol 300 mg raz na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febeksostatu w dawce 80 mg raz na dobę, jak i febeksostatu w dawce 120 mg raz 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  $\mu$ mol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

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

| Badanie              | Febeksostat<br>80 mg raz na dobę | Febeksostat<br>120 mg raz na dobę | Allopurinol<br>300/100 mg raz na dobę <sup>1</sup> |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| APEX<br>(28 tygodni) | 48%*<br>(n=262)                  | 65%*,#<br>(n=269)                 | 22%<br>(n=268)                                     |

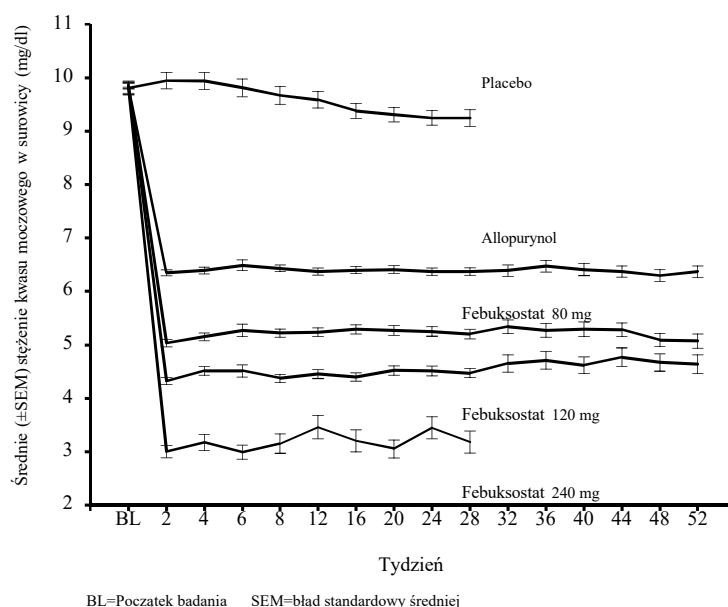
|                       |                 |                   |                |
|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| FACT<br>(52 tygodnie) | 53%*<br>(n=255) | 62%*<br>(n=250)   | 21%<br>(n=251) |
| Wyniki<br>sumaryczne  | 51%*<br>(n=517) | 63%*,#<br>(n=519) | 22%<br>(n=519) |

<sup>1</sup> Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg raz na dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg raz na dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz.

\* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg

Febuksostat 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 3 fazy są przedstawione na Wykresie 1.

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



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

Dawkę 240 mg febuksostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej maksymalnej 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 febuksostatu 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 dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febuksostat w dawce 40 mg raz na dobę (n=757), febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=756) lub allopuryinol w dawce 300/200 mg raz 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.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej (357 μmol/l) wynosił, odpowiednio, 45 % w przypadku febuksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febuksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością 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  $\leq 2,0$  mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febuksostatu u 44% (80 mg raz na dobę), 45% (120 mg raz na dobę) i 60% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol w dawce 100 mg raz 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 febuksostat 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  $\geq 10$  mg/dl*

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $<6,0$  mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla febuksostatu u 41% (80 mg raz na dobę), 48% (120 mg raz na dobę) i 66% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg raz 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  $\geq 10$  mg/dl, leczonych febuksostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuksostatu 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 febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat 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% (febuksostat w dawce 80 mg, 120 mg), 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 febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (22%) i allopurynol 300 mg (21%). Po zakończeniu 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% (febuksostat 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  $\geq 6,0$  mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępny czasowy 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 febuksostat w dawce 80 mg i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, w których podawano febuksostat 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, randomizowanym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzającym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę ( $n=649$ ), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę ( $n=292$ ) i allopurynol w dawce 300/100 mg raz 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 febuksostatem 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.

U 46% i 38% pacjentów, u których prowadzono leczenie podtrzymujące febuksostatem, 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 2, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposób w badaniu TMX-00-004.

116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat 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 ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

Podczas badań klinicznych 3 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). Zwiększone wartości TSH ( $>5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) obserwowano u pacjentów leczonych przez długi okres febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

#### *Długotrwałe badania po wprowadzeniu do obrotu*

Badanie CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z dną moczanową i ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie w tym: zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zabiegi rewaskularyzacji naczyń

serca lub mózgu, udar, hospitalizacja z powodu przemijającego ataku niedokrwiennego, choroba naczyń obwodowych lub cukrzyca z oznakami powikłań mikro- lub makronaczyniowych.

W celu osiągnięcia stężenia kwasu moczowego w surowicy mniejszego niż 6,0 mg/dl, dawkę febuksostatu podawano stopniowo, od 40 mg do 80 mg (niezależnie od czynności nerek) a dawkę allopurynolu zwiększano stopniowo o 100 mg w zakresie od 300 do 600 mg u pacjentów z prawidłową funkcją nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz w zakresie dawek od 200 do 400 u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu CARES był czas przed wystąpieniem pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego sercowo-naczyniowego (MACE – Major Adverse Cardiac Events), złożony z nieprowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego, nieprowadzącego do zgonu udaru, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niestabilnej dławicy piersiowej z nagłą koniecznością rewaskularyzacji wieńcowej.

Punkty końcowe (pierwszorzędowy i drugorzędowy) były analizowane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT - intention-to-treat analysis) włączając wszystkie osoby przydzielone przez randomizację, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę produktu w badaniu z podwójnie ślepą próbą.

Ogółem 56,6% pacjentów zakończyło badanie przed czasem i 45% pacjentów nie stawiało się na wszystkie zaplanowane w badaniu wizyty.

W sumie obserwowano 6190 pacjentów średnio przez 32 miesiące przy ekspozycji trwającej średnio 728 dni w grupie pacjentów leczonych febuksostatem (n 3098) i 719 dni w grupie otrzymującej allopurynol (n 3092). Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE wystąpił z podobną częstością w grupie febuksostatu i allopurynolu (odpowiednio u 10,8% vs. 10,4% pacjentów; hazard względny [HR – hazard ratio] 1,03; obustronny powtórzony przedział ufności 95 % [CI – confidence interval] 0,89-1,21).

W analizie poszczególnych składowych MACE odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy w przypadku febuksostatu niż w przypadku allopurynolu (4,3% vs. 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03–1,73). Odsetek innych składowych MACE był podobny w grupie febuksostatu i allopurynolu tj. nieprowadzący do zgonu zawał mięśnia sercowego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nieprowadzący do zgonu udaru (2,3% vs. 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i nagła rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (1,6% vs. 1,8% pacjentów, HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Odsetek śmiertelności ze wszystkich powodów był również wyższy dla febuksostatu niż dla allopurynolu (7,8% vs. 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez wyższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

Odsetek potwierdzonych hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przyjęć do szpitala związanych zaburzeniami rytmu serca niezwiązanych z niedokrwieniem, żylnymi zaburzeniami zakrzepowozatorowymi i hospitalizacji z powodu przemijającego ataku niedokrwiennego był porównywalny dla febuksostatu i allopurynolu.

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego).

Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi <0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febuksostat lub allopurynol. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu FAST był czas do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia zawartego w złożonym punkcie końcowym Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), który obejmuje: i) hospitalizację z powodu nie prowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – acute

coronary syndrome); ii) nie prowadzący do zgonu udar; iii) zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Analiza pierwotna oparta była na podejściu „on-treatment” (OT). Ogółem 6128 pacjentów zostało przydzielonych losowo, 3063 do grupy leczonej febeksostatem i 3065 do grupy leczonej allopurynolem.

W analizie pierwotnej OT wykazano równoważność febeksostatu i allopurynołu pod względem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych, które wystąpiły u 172 pacjentów (1,72/100 pacjento-lat) w przypadku febeksostatu w porównaniu do 241 pacjentów (2,05/100 pacjento-lat) w przypadku allopurynołu, skorygowany hazard względny [HR – hazard ratio] 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . Analiza pierwotna OT pierwszorzędowych punktów końcowych w podgrupie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, udarem lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie nie wykazała istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami: w grupie leczonej febeksostatem było 65 (9,5%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia i 83 (11,8%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia w grupie leczonej allopurynolem; skorygowany HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42);  $p = 0,202$ .

Leczenie febeksostatem nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonów ze wszystkich powodów, ogółem ani w podgrupach pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, udarem lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Ogółem, w grupie leczonej febeksostatem było mniej zgonów (62 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 108 zgonów ze wszystkich powodów) niż w grupie leczonej allopurynolem (82 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 174 zgony ze wszystkich powodów).

Odnotowano znaczniejsze obniżenie stężenia kwasu moczowego w przypadku leczenia febeksostatem w porównaniu do leczenia allopurynolem.

## 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 febeksostatu zwiększały się 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 febeksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania 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 febeksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febeksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki i (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  $\mu\text{g/ml}$  i 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Bezwzględna dostępność biologiczna 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 dużej zawartości tłuszczów nastąpiło zmniejszenie wartości  $C_{max}$  odpowiednio o 49% i 38% oraz zmniejszenie wartości AUC odpowiednio 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

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 za pomocą 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  $^{14}\text{C}$  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 nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

### Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość  $C_{\max}$  febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu zwiększała się około 1,8 razy od 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości  $C_{\max}$  i AUC aktywnych metabolitów zwiększały się 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 febeksostatu u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wartości  $C_{\max}$  i AUC febeksostatu 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 febeksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

### Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu stwierdzono większe wartości  $C_{\max}$  i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości  $C_{\max}$  i AUC skorygowane 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 po ekspozycji większej od maksymalnej ekspozycji na lek u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku jednoczesnego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 5.3).

#### Karcynogeneza, mutogeneza, zaburzenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak z komórek nabłonka przejściowego) jedynie z towarzyszącymi złośliwymi zmianami w grupie otrzymującej duże dawki, odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości występowania żadnych innych typów nowotworów u samców albo 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 febuksostatu.

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

Nie zaobserwowano dowodów zaburzenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania febuksostatu. 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 po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Kroscarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna, uwodniona  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Aluminium) zawierający 14, 28, 56 lub 84 tabletki powlekane, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/001

28 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/002

56 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/003

84 tabletki powlekane: EU/1/18/1347/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/03/2019

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Krka 120 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg febuxostatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- laktoza: 109 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Brązowożółte, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z linią podziału po obu stronach. Wymiary tabletki: około 19 mm x 8 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Febuxostat Krka jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu 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 Krka jest wskazany do stosowania u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Dna moczanowa:* Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Krka to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest >6 mg/dl (357 μmol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Febuxostat Krka w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu Febuxostat Krka 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 μmol/l).

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

*Zespół rozpadu guza:*

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

Przyjmowanie produktu Febuxostat Krka 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 febuxostatu 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 3 (FLORENCE) tylko pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby byli wyłączeni z udziału w badaniu. U pacjentów biorących udział w badaniu nie było konieczne dostosowanie dawki ze względu na zaburzenia czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Febuxostat Krka 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 także punkt 4.8).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

##### *Leczenie przewlekłej hiperurykემii*

Podczas opracowywania produktu oraz w jednym badaniu po dopuszczeniu do obrotu (CARES) u pacjentów z istniejącymi uprzednio ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub niestabilna dławica piersiowa) leczonych febuxostatem obserwowano większą liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do pacjentów leczonych allopurynolem.

Jednakże w kolejnym badaniu po dopuszczeniu do obrotu (FAST), odsetek występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno nie prowadzących do zgonu jak i prowadzących do zgonu był podobny w przypadku febuxostatu oraz allopurynołu.

Leczenie w tej grupie pacjentów należy prowadzić z zachowaniem ostrożności i regularnie ich monitorować.

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego febuxostatu znajdują się w punkcie 4.8 i punkcie 5.1.

### *Zapobieganiu i leczeniu 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 febuksostatem należy ściśle monitorować czynność serca jeżeli jest to uzasadnione klinicznie.

### Alergia/nadwrażliwość na produkt leczniczy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszego miesiąca leczenia febuksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) wcześniejsza nadwrażliwość na allopuryinol. 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 o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

### Ostre napady dny (zaostrzenia dny moczanowej)

Leczenia febuksostatem 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 punkt 4.8 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia febuksostatem 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 febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrzenie dny moczanowej można równocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem 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 febuksostatu stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS). Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lescha-Nyhana.

### Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równocześnie merkaptopuryną/azatiopryną ze względu na powodowane przez febuksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności.

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkty 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny/azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności.

#### Pacjenci po przeszczepach narządów

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

#### Teofilina

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

#### Zaburzenia wątroby

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

#### Zaburzenia tarczycy

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

#### Substancje pomocnicze

Febeksostat Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Merkaptopuryna/azatiopryna

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

W przypadku łącznego stosowania z febeksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Adekwatność proponowanego dostosowania dawki, w oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, została potwierdzona wynikami badania klinicznego interakcji między lekami u zdrowych ochotników otrzymujących 100 mg azatiopryny w monoterapii i zmniejszoną dawkę azatiopryny (25 mg) w połączeniu z febeksostatem (40 lub 120 mg).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi cytotoksycznymi lekami chemoterapeutycznymi. W badaniu głównym w zespole rozpadu guza podawano febuksostat 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 febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu raz na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rosiglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rosiglitazonu i jego metabolitu N-desmetyl rosiglitazonu, co wskazuje, że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febuksostatu i rosiglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

#### Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji dla febuksostatu 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 febuksostatu w dawce 80 mg raz 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 febuksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

#### Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febuksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych uczestników badań równoczesne stosowanie febuksostatu i naproksenu w dawce 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febuksostat ( $C_{max}$  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.

Febuksostat może być podawany jednocześnie z naproksemem bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub naproksenu.

#### Leki indukujące glukuronidację

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i zmniejszenia skuteczności febuksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do zwiększonych stężeń febuksostatu w osoczu.

#### Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

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

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny w przypadku jednoczesnego podawania z febeksostatem. Podawanie febeksostatu (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 febeksostatu.

#### Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych ochotników dawka 120 mg febeksostatu raz na dobę powodowała zwiększenie średnio o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febeksostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Z tego względu nie należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie febeksostatu 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 febeksostatu (o około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia  $C_{max}$ , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febeksostat 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 febeksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/novorodka. 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. Febeksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (przy stosowaniu w dawce do 48 mg/kg/dobę) (patrz punkt 5.3). Wpływ produktu Febuxostat Krka na płodność u ludzi nie jest znany.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką – od 10 mg do 300 mg), w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką – od 80 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z dną moczanową to zaostrzenie dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka świąd, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, obrzęk i zmęczenie. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie ciężkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadkie przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

## Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymienione są częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ) i rzadkie ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ) działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem. 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

*Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych, badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia oraz po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dną moczanową.*

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | <u>Rzadko</u><br>Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*, niedokrwistość <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | <u>Rzadko</u><br>Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia endokrynologiczne        | <u>Niezbyt często</u><br>Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), niedoczynność tarczycy <sup>#</sup>                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia oka                      | <u>Niezbyt często</u><br>Niewyraźne widzenie<br><u>Rzadko</u><br>Niedrożność tętnicy siatkówki <sup>#</sup>                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Często***</u><br>Zaostrzenie dny moczanowej<br><u>Niezbyt często</u><br>Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała<br><u>Rzadko</u><br>Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt                                                        |
| Zaburzenia psychiczne               | <u>Niezbyt często</u><br>Zmniejszone libido, bezsenność<br><u>Rzadko</u><br>Nerwowość, nastrój depresyjny <sup>#</sup> , zaburzenia snu <sup>#</sup>                                                                                                                               |
| Zaburzenia układu nerwowego         | <u>Często</u><br>Ból głowy, zawroty głowy <sup>#</sup><br><u>Niezbyt często</u><br>Parestezje, niedowład połowiczy, senność, letarg <sup>#</sup> , zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu<br><u>Rzadko</u><br>Utrata smaku <sup>#</sup> , uczucie pieczenia <sup>#</sup> |
| Zaburzenia ucha i błędnika          | <u>Niezbyt często</u><br>Szumy uszne                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Rzadko<br>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia serca                                               | <u>Niezbyt często</u><br>Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), arytmia <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | <u>Niezbyt często</u><br>Nadciśnienie tętnicze, zacierwienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”)<br><u>Rzadko</u><br>Zapaść krążeniowa <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Często</u><br>Duszność<br><u>Niezbyt często</u><br>Zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dolnych dróg oddechowych <sup>#</sup> , kaszel, wodnista wydzielina z nosa <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Zapalenie płuc <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | <u>Często</u><br>Biegunka**, nudności<br><u>Niezbyt często</u><br>Ból brzucha, ból w górnej części brzucha <sup>#</sup> , wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg <sup>#</sup> , zapalenie trzustki<br><u>Rzadko</u><br>Perforacja układu pokarmowego <sup>#</sup> , zapalenie jamy ustnej <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | <u>Często</u><br>Zaburzenia czynności wątroby**<br><u>Niezbyt często</u><br>Kamica żółciowa<br><u>Rzadko</u><br>Zapalenie wątroby, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | <u>Często</u><br>Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd<br><u>Niezbyt często</u><br>Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk, rumień <sup>#</sup> , poty nocne <sup>#</sup> , łuszczyca <sup>#</sup> , swędząca wysypka<br><u>Rzadko</u><br>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, , wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | <u>Często</u><br>Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn <sup>#</sup><br><u>Niezbyt często</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Zapalenie stawów, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów <sup>#</sup> , ból pleców, sztywność mięśniowo-stawowa <sup>#</sup> , sztywność stawów <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Rabdomioliza*, zespół stożka rotatorów <sup>#</sup> , zespół bólu wielomięśniowego <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           | <u>Niezbyt często</u><br>Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz, parcie na mocz, zakażenie dróg moczowych <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      | <u>Niezbyt często</u><br>Zaburzenia erekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <u>Często</u><br>Obrzęk, zmęczenie<br><u>Niezbyt często</u><br>Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej ból, złe samopoczucie <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Pragnienie, uczucie gorąca <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Badania diagnostyczne                       | <u>Niezbyt często</u><br>Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR <sup>#</sup><br><u>Rzadko</u><br>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, czas kaolinowo-kefalinowy,, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi* |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   | <u>Niezbyt często</u><br>Urazy <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* Działania niepożądane 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 kolhicyną.

\*\*\* Patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi częstości przypadków zaostrzenia dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy 3.

# Reakcje niepożądane związane z leczeniem w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febuksostatu. 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 febuksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszcających wysypek, zmiany skórne, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielu narządów (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia 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 punkty 4.2 i 4.4).

### Zespół rozpadu guza

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Niezbyt często: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **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 polegające na zmniejszeniu 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, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej,

fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydydny lub fosforylaza nukleozydów purynowych.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febeksostatu wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy (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 3 fazy febeksostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febeksostatu, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie 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 3 fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=267), febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=269), febeksostat w dawce 240 mg raz na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg raz na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl lub 100 mg raz 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 febeksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febeksostatu w dawce 80 mg raz na dobę, jak i febeksostatu w dawce 120 mg raz 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  $\mu$ 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 3 fazy. Dokonano randomizacji siedmiuset sześćdziesięciu (760) pacjentów: febeksostat 80 mg raz na dobę (n=256), febeksostat 120 mg raz na dobę (n=251) lub allopurynol 300 mg raz na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febeksostatu w dawce 80 mg raz na dobę, jak i febeksostatu w dawce 120 mg raz 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  $\mu$ mol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

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

| Badanie              | Febeksostat<br>80 mg raz na dobę | Febeksostat 120 mg<br>raz na dobę | Allopurynol<br>300/100 mg raz na dobę <sup>1</sup> |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| APEX<br>(28 tygodni) | 48%*<br>(n=262)                  | 65%*,#<br>(n=269)                 | 22%<br>(n=268)                                     |

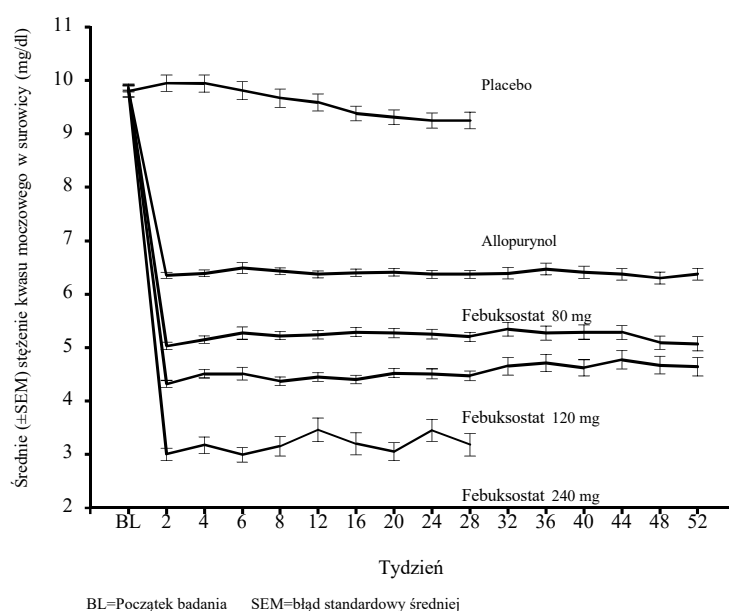
|                       |                 |                   |                |
|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| FACT<br>(52 tygodnie) | 53%*<br>(n=255) | 62%*<br>(n=250)   | 21%<br>(n=251) |
| Wyniki<br>sumaryczne  | 51%*<br>(n=517) | 63%*,#<br>(n=519) | 22%<br>(n=519) |

<sup>1</sup> Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg raz na dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg raz na dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz.

\* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg

Febuksostat 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 3 fazy są przedstawione na Wykresie 1.

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



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

Dawkę 240 mg febeksostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febeksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej maksymalnej 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 febeksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febeksostat w dawce 40 mg raz na dobę (n=757), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg raz 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 moczowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni. Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej (357 μmol/l) wyniósł, odpowiednio, 45 % w przypadku febeksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febeksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek*

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie  $>1,5$  mg/dl i  $\leq 2,0$  mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febuksostatu u 44% (80 mg raz na dobę), 45% (120 mg raz na dobę) i 60% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol w dawce 100 mg raz 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 febuksostat 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  $\geq 10$  mg/dl*

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $<6,0$  mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla febuksostatu u 41% (80 mg raz na dobę), 48% (120 mg raz na dobę) i 66% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg raz 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  $\geq 10$  mg/dl, leczonych febuksostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuksostatu 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 febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat 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% (febuksostat w dawce 80 mg, 120 mg), 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 febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (22%) i allopurynol 300 mg (21%). Po zakończeniu 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% (febuksostat 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  $\geq 6,0$  mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępy czasowe 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 febuksostat w dawce 80 mg i allopuryinol. Nie zaobserwowano różnic odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, w których podawano febuksostat 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, randomizowanym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzającym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=649), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=292) i allopuryinol w dawce 300/100 mg raz 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 febuksostatem 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.

U 46% i 38% pacjentów, u których prowadzono leczenie podtrzymujące febuksostatem, 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 2, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepiiony sposób w badaniu TMX-00-004.

116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat 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 ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

Podczas badań klinicznych 3 fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopuryinolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Zwiększone wartości TSH ( $>5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) obserwowano u pacjentów leczonych przez długi okres febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

#### *Długotrwałe badania po wprowadzeniu do obrotu*

Badanie CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopuryinolu u pacjentów z dną moczanową i ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie w tym: zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zabiegi rewaskularyzacji naczyń

serca lub mózgu, udar, hospitalizacja z powodu przemijającego ataku niedokrwiennego, choroba naczyń obwodowych lub cukrzyca z oznakami powikłań mikro- lub makronaczyniowych.

W celu osiągnięcia stężenia kwasu moczowego w surowicy mniejszego niż 6,0 mg/dl, dawkę febeksostatu podawano stopniowo, od 40 mg do 80 mg (niezależnie od czynności nerek) a dawkę allopurynolu zwiększano stopniowo o 100 mg w zakresie od 300 do 600 mg u pacjentów z prawidłową funkcją nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz w zakresie dawek od 200 do 400 u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CARES był czas przed wystąpieniem pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego sercowo-naczyniowego (MACE – Major Adverse Cardiac Events), złożony z nieprowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego, nieprowadzącego do zgonu udaru, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niestabilnej dławicy piersiowej z nagłą koniecznością rewaskularyzacji wieńcowej.

Punkty końcowe (pierwszorzędowny i drugorzędowny) były analizowane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT - intention-to-treat analysis) włączając wszystkie osoby przydzielone przez randomizację, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę produktu w badaniu z podwójnie ślepą próbą.

Ogółem 56,6% pacjentów zakończyło badanie przed czasem i 45% pacjentów nie stawiało się na wszystkie zaplanowane w badaniu wizyty.

W sumie obserwowano 6190 pacjentów średnio przez 32 miesiące przy ekspozycji trwającej średnio 728 dni w grupie pacjentów leczonych febeksostatem (n 3098) i 719 dni w grupie otrzymującej allopurynol (n 3092). Pierwszorzędowny punkt końcowy MACE wystąpił z podobną częstotliwością w grupie febeksostatu i allopurynolu (odpowiednio u 10,8% vs. 10,4% pacjentów; hazard względny [HR – hazard ratio] 1,03; obustronny powtórzony przedział ufności 95 % [CI – confidence interval] 0,89-1,21).

W analizie poszczególnych składowych MACE odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy w przypadku febeksostatu niż w przypadku allopurynolu (4,3% vs. 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03–1,73). Odsetek innych składowych MACE był podobny w grupie febeksostatu i allopurynolu tj. nieprowadzący do zgonu zawał mięśnia sercowego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nieprowadzący do zgonu udaru (2,3% vs. 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i nagła rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (1,6% vs. 1,8% pacjentów, HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Odsetek śmiertelności ze wszystkich powodów był również wyższy dla febeksostatu niż dla allopurynolu (7,8% vs. 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez wyższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

Odsetek potwierdzonych hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przyjęć do szpitala związanych zaburzeniami rytmu serca niezwiązanych z niedokrwieniem, żylnymi zaburzeniami zakrzepowozatorowymi i hospitalizacji z powodu przemijającego ataku niedokrwiennego był porównywalny dla febeksostatu i allopurynolu.

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febeksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego).

Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi  $<0,36$  mmol/L ( $< 6$  mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febeksostat lub allopurynol. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu FAST był czas do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia zawartego w złożonym punkcie końcowym Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), który obejmuje: i) hospitalizację z powodu nie prowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – acute

coronary syndrome); ii) nie prowadzący do zgonu udar; iii) zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Analiza pierwotna oparta była na podejściu „on-treatment” (OT). Ogółem 6128 pacjentów zostało przydzielonych losowo, 3063 do grupy leczonej febeksostatem i 3065 do grupy leczonej allopurynolem.

W analizie pierwotnej OT wykazano równoważność febeksostatu i allopurynołu pod względem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych, które wystąpiły u 172 pacjentów (1,72/100 pacjento-lat) w przypadku febeksostatu w porównaniu do 241 pacjentów (2,05/100 pacjento-lat) w przypadku allopurynołu, skorygowany hazard względny [HR – hazard ratio] 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . Analiza pierwotna OT pierwszorzędowych punktów końcowych w podgrupie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, udarem lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie nie wykazała istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami: w grupie leczonej febeksostatem było 65 (9,5%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia i 83 (11,8%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia w grupie leczonej allopurynolem; skorygowany HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42);  $p = 0,202$ .

Leczenie febeksostatem nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonów ze wszystkich powodów, ogółem ani w podgrupach pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, udarem lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Ogółem, w grupie leczonej febeksostatem było mniej zgonów (62 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 108 zgonów ze wszystkich powodów) niż w grupie leczonej allopurynolem (82 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 174 zgony ze wszystkich powodów).

Odnotowano znaczniejsze obniżenie stężenia kwasu moczowego w przypadku leczenia febeksostatem w porównaniu do leczenia allopurynolem.

### Zespół rozpadu guza

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febeksostatu w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza oceniano w badaniu FLORENCE (FLO-01). Wykazano, że febeksostat skuteczniej i szybciej zmniejsza stężenie kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem.

Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania febeksostatu w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynołu  $[\pm \text{odchylenie standardowe}]$ :  $349,7 \pm 112,90$  mg). Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasburykazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy ( $\text{AUCsUA}_{1-8}$ ) 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  $\text{AUC sUA}_{1-8}$  ( $\text{mgxh/dl}$ ) była znamienne niższa dla febeksostatu ( $514,0 \pm 225,71$  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 febeksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febeksostatem 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 febeksostatu i allopurynołu; 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 febeksostatu i allopurynołu, ryzyko względne:  $0,994$  [95% przedział ufności:  $0,9691$ ;  $1,0199$ ];  $p = 1,0000$ ). Częstość występowanie wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla febeksostatu i allopurynołu 67,6% i 64,7% oraz 6,4% i 6,4%. W badaniu FLORENCE wykazano, że febeksostat był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących febeksostat i rasburykazę.

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 zwiększały się 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 dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febuksostatu 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 febuksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febuksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki i (lub) farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

### Wchłanianie

Febuksostat 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 febuksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów nastąpiło zmniejszenie wartości  $C_{\max}$  odpowiednio o 49% i 38% oraz zmniejszenie wartości AUC odpowiednio 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 febuksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji febuksostatu w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}/F$ ) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febuksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych za pomocą dawek 80 mg i 120 mg. Aktywne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

### Metabolizm

Febuksostat 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 febuksostatu jest tworzony głównie przez UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

### Eliminacja

Febuksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febuksostatu znakowanego radioizotopem  $^{14}\text{C}$  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%), acyloglukuronidu 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 wartość  $C_{max}$  febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu zwiększała się około 1,8 razy od 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości  $C_{max}$  i AUC aktywnych metabolitów zwiększały się 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 febeksostatu u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wartości  $C_{max}$  i AUC febeksostatu 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 febeksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

#### Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu stwierdzono większe wartości  $C_{max}$  i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości  $C_{max}$  i AUC skorygowane 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 po ekspozycji większej od maksymalnej ekspozycji na lek u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku jednoczesnego stosowania z febeksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 5.3).

#### Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak z komórek nabłonka przejściowego) jedynie z towarzyszącymi złoгами ksantyny w grupie otrzymującej duże dawki, odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości występowania żadnych innych typów nowotworów u samców albo 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 febuksostatu.

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

Nie zaobserwowano dowodów zaburzenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania febuksostatu. 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 po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

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

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
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 szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Aluminium) zawierający 14, 28, 56 lub 84 tabletki powlekane, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/005

28 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/006

56 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/007

84 tabletki powlekane: EU/1/18/1347/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/03/2019

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Krka 80 mg tabletki powlekane

febuksostat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg febuksostatu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/001

28 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/002

56 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/003

84 tabletki powlekane: EU/1/18/1347/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Febuxostat Krka 80 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Krka 120 mg tabletki powlekane

febuxostat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg febuxostatu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/005

28 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/006

56 tabletek powlekanych: EU/1/18/1347/007

84 tabletki powlekane: EU/1/18/1347/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Febuxostat Krka 120 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Aluminium)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Krka 80 mg tabletki

febuksostat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Aluminium)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Krka 120 mg tabletki

febuksostat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**