

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Laboratorios Liconsa, 80 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg febuxostatatu (w postaci febuxostatatu półwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 72,70 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane w białym kolorze, z linią podziału, o wymiarach w przybliżeniu 17,5 mm x 7,9 mm.

Linia podziału na tabletkę 80 mg tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia a nie podział na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie 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 Laboratorios Liconsa jest wskazany do stosowania u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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

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

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).

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha). 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 Laboratorios Liconsa u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wcześniejszymi poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub zastoinowa niewydolność serca niestabilna dławica piersiowa), podczas pracy nad produktem oraz w jednym badaniu porejestracyjnym (CARES) zaobserwowano większą liczbę śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania febuksostatu w porównaniu z allopurynolem. Jednak w kolejnym badaniu porejestracyjnym (FAST) febuksostat nie wykazywał gorszych wyników niż allopurynol pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno ze skutkiem śmiertelnym, jak i bez skutku śmiertelnego. Leczenie w tej grupie pacjentów należy prowadzić ostrożnie i należy ich systematycznie monitorować. Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego znajdują się w punktach 4.8 i 5.1.

#### Alergia lub /nadwrażliwość na produkt leczniczy

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

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

Pacjentów należy poinformować objawach przedmiotowych oraz podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów lub / reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji

Alergicznych lub /nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna lub /nadwrażliwość, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna w tym/wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

#### Ostre napady napady dny (zaostrzenia dny moczanowej)

Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu 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 doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach.

#### Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

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

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

#### 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

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

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

#### Zaburzenia wątroby

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

#### Zaburzenia tarczycy

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

#### Laktoza

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

#### Sód

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

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

#### Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

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 febuxostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febuxostatu na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rosiglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rosiglitazonu i jego metabolitu Ndesmetyl rosiglitazonu, co wskazuje że febuxostat nie jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana

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

dawkowania podczas jednoczesnego podawania febeksostatu i rosiglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

#### Teofilina

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

#### Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febeksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febeksostatu. U zdrowych uczestników badań równoczesne stosowanie febeksostatu i naproksenu 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febeksostat ( $C_{max}$  28%, AUC 41% i  $t_{1/2}$  26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zdarzeń niepożądanych. Febeksostat może być podawany jednocześnie z naproksemem 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 podwyższonego stężenia 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 uczestników dawka 120 mg produktu Febuxostat Laboratorios Liconsa na dobę powodowała zwiększenie 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

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

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

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

Zgłaszano związane ze stosowaniem 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 Laboratorios Liconsa nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność wykonywania tych czynności.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### *Ogólny profil bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką 10 mg do 300 mg), badania bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu (badanie FAST: 3001 osób otrzymujących co najmniej dawkę od 80 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka, świąd, artralgia, mialgia, bóle kończyn, obrzęk i zmęczenie. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiły rzadkie poważne reakcje nadwrażliwości na febuksostat, z których niektóre były związane z objawami ogólnoustrojowymi i rzadkimi przypadkami nagłej śmierci sercowej

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Poniżej wymienione są częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) reakcje niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuxostatem.

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

*Tabela 1: Reakcje niepożądane związane z leczeniem w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych, badaniach bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> Pancytopenia, małopłytkowość, agranulocytoza*, anemia#
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*, niedoczynność tarczycy#
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie TSH
Zaburzenia oka	<u>Niezbyt często</u> Niewyraźne widzenie <u>Rzadko</u> Okłuzja tętnicy siatkówki#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość, obniżony nastrój#, zaburzenia snu#
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy, zawroty głowy <u>Niezbyt często</u> Parestezje, niedowład połowiczny, senność, ospałość #, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu <u>Rzadko</u> Utrata smaku#, uczucie pieczenia#
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Niezbyt często</u> Szumy uszne <u>Rzadko</u> Zawroty głowy
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG <u>Rzadko spotykany</u> Nagła śmierć sercowa

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

Zaburzenia naczyniowe	<p><u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca</p> <p><u>Rzadko</u> Zapaść krążeniowa<sup>#</sup></p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p><u>Często</u> Duszność</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych<sup>#</sup>, kaszel, nieżyt nosa<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u> Zapalenie płuc<sup>#</sup></p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p><u>Często</u> Biegunka<sup>**</sup>, nudności</p> <p><u>Niezbyt często:</u> Ból brzucha, ból w górnej części brzucha<sup>#</sup>, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste</p>
	<p>wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg<sup>#</sup>, zapalenie trzustki</p> <p><u>Rzadko</u> Perforacja przewodu pokarmowego<sup>#</sup>, zapalenie jamy ustnej<sup>#</sup></p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p><u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby<sup>**</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa</p> <p><u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego<sup>#</sup></p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierna potliwość, łysienie, egzema<sup>#</sup>, rumień, nocne pocenie się<sup>#</sup>, łuszczyca<sup>#</sup>, wysypka swędząca<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszczająca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna</p>

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

Zaburzenia mięśniowoszkietowe i tkanki łącznej	<p><u>Często</u> Bóle stawów, bóle mięśni, ból w kończynach#</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie stawów, bóle mięśniowostawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów#, ból pleców#, sztywność mięśniowo-szkietowa#, sztywność stawów</p> <p><u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, zespół (uszkodzenia) pierścienia/stożka rotatorów#, polimialgia reumatyczna#</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz, nagła potrzeba oddania moczu, zakażenie dróg moczowych#</p> <p><u>Rzadko</u> Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek</p>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p><u>Niezbyt często</u> Zaburzenia wzdru</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><u>Często</u> Obrzęk, zmęczenie</p> <p><u>Niezbyt często</u> Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból#, złe samopoczucie#</p> <p><u>Rzadko</u> Pragnienie, uczucie gorąca#</p>
Badania diagnostyczne	<p><u>Niezbyt często</u> Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi. zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów. zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi. zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu. zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi. zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększone INR#</p> <p><u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*</p>
Urazy, zatrucia i powikłania spowodowane zabiegami	<p><u>Niezbyt często</u> Stłuczenie #</p>

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

\*\*

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

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 III.

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

#### Opis niektórych działań niepożądanych

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

### 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 febukostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febukostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

#### Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febukostatu 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 febukostat wykazywał się lepszą zdolnością zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne 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 febukostatu, pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

*Badanie APEX:* APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wielośrodkowym badaniem klinicznym 3 fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), Febuxostat 80 mg na dobę (n=267), febukostat 120 mg na dobę (n=269), Febuxostat 240 mg na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl lub 100 mg na dobę [n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie  $>1,5$  mg/dl i  $\leq 2,0$  mg/dl). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febukostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

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

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

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

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego:

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

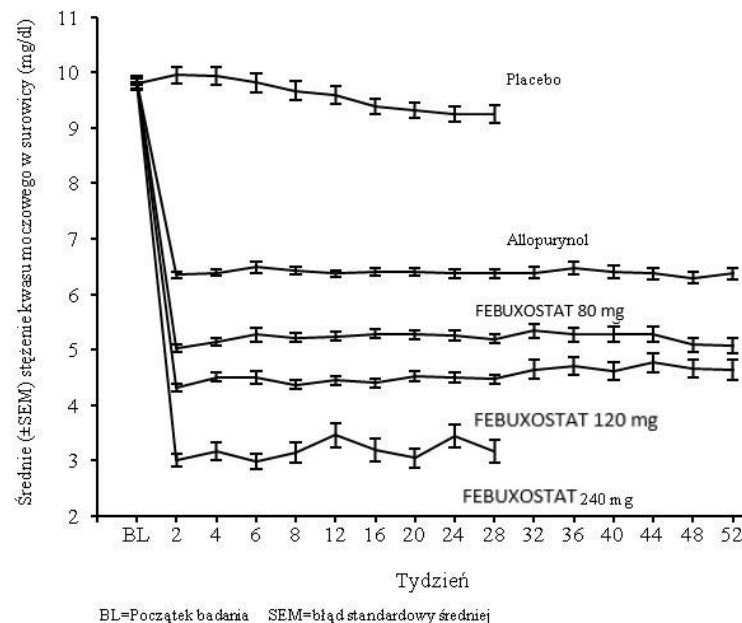
Badanie	Febuxostat 80 mg /dobę	Febuxostat 120 mg /dobę	Allopurinol 300/100 mg /dobę <sup>1</sup>
APEX (28 tygodni)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

1

Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg/dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i  $\leq$ 2,0 mg/dl) lub 300 mg/dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz. \* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg

Febuxostat zmniejszał stężenia kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/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**



BL=Początek badania SEM=błąd standardowy średniej

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

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

Dawkę 240 mg febuxostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febuxostatu w dawce 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 febuxostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febuxostat 40 mg na dobę ( $n=757$ ), febuxostat 80 mg na dobę ( $n=756$ ) lub allopurynol w dawce 300/200 mg na dobę ( $n=756$ ). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy  $<6,0$  mg/dl podczas wizyty końcowej

(357  $\mu\text{mol/l}$ ) wynosił, odpowiednio, 45 % w przypadku febuxostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febuxostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tzn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie  $>1,5$  mg/dl i  $\leq 2,0$  mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg na dobę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febuxostat u 44% (80 mg na dobę), 45% (120 mg na dobę) i 60% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol w dawce 100 mg na dobę i placebo.

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

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

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  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 produktu febuxostat u 41% (80 mg na dobę), 48% (120 mg na dobę) i 66% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

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

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 febuxostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuxostatu w dawce 80 mg raz na dobę 49% (125/254) i dla allopurynolu w dawce 300/200 mg raz na dobę 31% (72/230).

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

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuxostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuxostat w dawce 80 mg (22%) i allopurynol 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego następowało zaostrzenie i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 52). Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 49 – 52) zaobserwowano u 6-8% (febuxostat w dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

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

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

#### *Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające*

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

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

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

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

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

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

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

Podczas badań klinicznych 3 fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuxostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopurynolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Zwiększone wartości TSH (>5,5 µIU/ml) obserwowano u pacjentów leczonych przez długi okres febuxostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

#### Długoterminowe badania po wprowadzeniu do obrotu

Badanie CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepieniem, niezależnym badaniem porównującym wyniki CV z febuxostatem w porównaniu z allopurynolem u pacjentów z dną moczanową i historią poważnej choroby CV, w tym zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej, zabiegu rewaskularyzacji naczyń wieńcowych lub mózgu, udaru mózgu, hospitalizowany przemijający atak niedokrwienności, choroba naczyń obwodowych lub cukrzyca z objawami choroby mikronaczyniowej lub makronaczyniowej. Aby osiągnąć sUA poniżej 6 mg / dl, dawkę febuxostatu zwiększano od 40 mg do 80 mg (niezależnie od czynności nerek), a dawkę allopurynolu zwiększano stopniowo co 100 mg od 300 do 600 mg u pacjentów z prawidłową nerką funkcją i łagodne zaburzenie czynności nerek oraz od 200 do 400 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w CARES był czas do pierwszego wystąpienia MACE, złożonego z nieśmiertelnego MI, udaru bez zgonu, śmierci z CV i niestabilnej dusznicy bolesnej z pilną rewaskularyzacją wieńcową. Punkty końcowe (pierwotne i wtórne) analizowano zgodnie z analizą zamiaru leczenia (ITT) obejmującą wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku z podwójnie ślepej próbą.

Ogółem 56,6% pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenie próbne, a 45% pacjentów nie ukończyło wszystkich wizyt w badaniu. W sumie obserwowano 6190 pacjentów przez

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

medianę 32 miesiące, a mediana czasu ekspozycji wyniosła 728 dni dla pacjentów w grupie febeksostatu (n = 3098) i 719 dni w grupie allopurynolu (n = 3092).

Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE występował z podobną częstością w grupach leczonych febeksostatem i allopurynolem (odpowiednio 10,8% vs. 10,4% pacjentów; współczynnik ryzyka [HR] 1,03; dwustronne powtarzane 95% CI 0,87 - 1,21).

W analizie poszczególnych składników MACE częstość zgonów z CV była wyższa w przypadku febeksostatu niż allopurynolu (4,3% vs. 3,2% pacjentów; HR 1,34; 95% CI 1,03 - 1,73). Odsetki innych zdarzeń MACE były podobne w grupach febeksostatu i allopurynolu, tj. Zawał serca nie prowadzący do zgonu (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72 - 1,21), udar nie kończący się zgonem (2,3% vs. 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI 0,73 - 1,41) i pilna rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej (1,6% vs. 1,8% pacjentów; HR 0,86; 95% CI 0,59 - 1,26). Wskaźnik śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny był również wyższy w przypadku febeksostatu niż allopurynolu (7,8% vs. 6,4% pacjentów; HR 1,22; 95% CI 1,01 - 1,47), co wynikało głównie z większej liczby zgonów z powodu CV w tej grupie (patrz punkt 4.4). Wskaźniki hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu arytmii niezwiązanych z niedokrwieniem, żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i hospitalizacji z powodu przejściowych ataków niedokrwiennych były porównywalne dla febeksostatu i allopurynolu.

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym, zaślepionym badaniem z punktem końcowym, porównującym profil bezpieczeństwa CV febeksostatu w porównaniu z allopurynolem u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w schorzeniach, w których doszło już do odkładania się moczanów) i czynnikami ryzyka CV (tj. u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych i z co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka CV). Kwalifikujący się pacjenci otrzymywali leczenie allopurynolem przed randomizacją, a zależnie od potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, zaleceniami EULAR i zatwierdzonym schematem dawkowania. Po zakończeniu fazy wstępnej z allopurynolem, pacjenci ze stężeniem sUA <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dopuszczalną dawkę allopurynolu byli randomizowani w stosunku 1:1 do otrzymania febeksostatu lub leczenia allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania FAST był czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia uwzględnionego w złożonym punkcie końcowym badania APTC (antiplatelet trialists' collaborative), do którego zaliczono: (i) hospitalizację z powodu zawału serca bez zgonu/ostrego zespołu wieńcowego z dodatnim wynikiem badania biomarkerów (ACS); (ii) udar mózgu bez zgonu; (iii) zgon z powodu zdarzenia CV. Analiza pierwotna opierała się na metodzie on-treatment (OT). Ogółem randomizacją objęto 6128 pacjentów, z których 3063 otrzymało febeksostat, a 3065 – allopurynol. Mediana czasu trwania obserwacji „on-treatment” była krótsza w grupie otrzymującej febeksostat w porównaniu z grupą otrzymującą allopurynol (1227 dni w porównaniu z 1393 dniami).

W pierwotnej analizie OT febeksostat nie wypadł gorzej niż allopurynol pod względem częstości występowania pierwotnego punktu końcowego, który wystąpił u 172 pacjentów (1,72/100 pacjentolat) otrzymujących febeksostat w porównaniu z 241 pacjentami (2,05/100 pacjentolat) otrzymującymi allopurynol, ze skorygowanym HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), p<0,001. Analiza OT dla pierwotnego punktu końcowego w podgrupie pacjentów z zawałem, udarem lub ACS w wywiadzie nie wykazała istotnej różnicy między grupami leczenia: zdarzenia wystąpiły u 65 (9,5%) pacjentów w grupie otrzymującej febeksostat i u 83 (11,8%) pacjentów w grupie otrzymującej allopurynol; skorygowany HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); p=0,202.

Leczenie febeksostatem nie było skojarzone ze zwiększeniem częstości zgonów z przyczyn związanych z układem krążenia ani zgonów z innych przyczyn, zarówno w ujęciu ogólnym, jak i w podgrupie pacjentów z wyjściowym wywiadem w kierunku MI, udaru lub ACS. Ogółem w grupie otrzymującej febeksostat odnotowano mniej zgonów (62 zgony z przyczyn związanych z chorobami układu krążenia i 108 zgonów

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

z innych przyczyn) niż w grupie otrzymującej allopurynol (82 zgony z przyczyn związanych z chorobami układu krążenia i 174 zgony z innych przyczyn). Stwierdzono znaczne zmniejszenie stężenia kwasu moczowego podczas leczenia febeksostatem w porównaniu z leczeniem 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 półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynoszący około 5 do 8 godzin.

Przeprowadzono analizy farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne populacji wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych produktem febuxostat w dawce 40 mg - 240 mg 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 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 produkt febuxostat 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 osiągniętych za pomocą dawek 80 mg i 120 mg. Czynne 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.

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

### 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 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 produktu febuksostat u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość  $C_{\max}$  febuksostatu nie zmieniała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febuksostatu 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 czynnych 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 febuksostat u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wartości  $C_{\max}$  i AUC febuksostatu 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 febuksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostat osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

### Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostat 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.

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

### Karcynogeneza, mutageneza, 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

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

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  
Kroskarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Poloksamer 407  
Krzemionka koloidalna uwodniona  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki (Opadry II Yellow)

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

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

Przezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium.

Febuxostat Laboratorios Liconsa 80 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

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

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

25447

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

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

### **10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI ULOTKI**

21 lipca 2022