
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Solinea, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 120 mg febuxostatu (w postaci febuxostatu półwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 114,75 mg laktozy (jednowodnej).

Każda tabletkę zawiera 2,79 mg sodu (w postaci kroscarmelozy sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane oznaczone symbolem „120” po jednej stronie i o długości około 19,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej hiperurykemieii 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 Solinea jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu hiperurykemieii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. TLS – Tumor Lysis Syndrome).

Produkt leczniczy Febuxostat Solinea jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dna moczanowa: Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Solinea 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 μ mol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Febuxostat Solinea w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu leczniczego Febuxostat Solinea jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach.

Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l).

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

Zespół rozpadu guza: Zalecana doustna dawka produktu Febuxostat Solinea to 120 mg raz na dobę, niezależnie od posiłków. Przyjmowanie produktu Febuxostat Solinea należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii cytotoksycznej i kontynuować przez minimum 7 dni, jednak leczenie można przedłużyć do 9 dni, zgodnie z czasem trwania chemioterapii i oceną kliniczną.

Osoby w wieku podeszłym

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

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, patrz punkt 5.2).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zespół rozpadu guza: w głównym badaniu fazy 3. (FLORENCE) z udziału wykluczono tylko pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów włączonych do badania dostosowanie dawki ze względu na czynność wątroby nie było konieczne.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

Nie zaleca się leczenia febuksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia.

Liczbowo większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC zgłaszanych przez badacza (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nieprowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuksostatem w porównaniu do grupy leczonej allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu do 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS (patrz punkt 5.1 gdzie podane są szczegółowe informacje dotyczące badań).

Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach 3 fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat dla febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat dla allopurynołu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

Zapobieganie i leczenie hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem zespołu rozpadu guza

U pacjentów otrzymujących produkt Febuxostat Solinea poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować czynność serca, jeśli jest to wskazane klinicznie.

Alergia i (lub) nadwrażliwość na produkt leczniczy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych i (lub) nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych i (lub) wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febuksostatem.

U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (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 oznakach oraz objawach i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych i (lub) 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 i (lub) nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

Ostre napady dny (zaostrenie 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 punkty 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. Tego zjawiska nie obserwowano w głównym badaniu klinicznym z zastosowaniem febuksostatu w zespole rozpadu guza. Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febuksostatu, nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z zespołem Lescha-Nychana.

Merkaptopuryna / azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równocześnie merkaptopuryną/ azatiopryną. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, pacjenta należy ściśle monitorować. Zalecane jest zmniejszenie dawek merkaptopuryny / azatiopryny w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5).

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 febuksostatem, 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 μ IU/ml) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznie występującymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to oznacza, że zasadniczo uznaje się go za "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

W oparciu o mechanizm działania hamującego aktywność oksydazy ksantynowej (XO) przez febuksostat, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do toksyczności (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań interakcji leków metabolizowanych przez oksydazę ksantynową (XO) i febuksostat.

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z cytotoksycznymi środkami chemoterapeutycznymi. W ramach głównego badania w zespole rozpadu guza, febuksostat w dawce 120 mg na dobę podawano pacjentom poddawanych różnym rodzajom chemioterapii, w tym z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Nie oceniano jednak w tym badaniu interakcji między lekami ani interakcji lek-choroba. Dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji podczas jednoczesnego 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 w warunkach *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 z zastosowaniem febuksostatu u zdrowych ochotników, aby ocenić czy hamowanie aktywności 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 szczególnej ostrożności w przypadku jednoczesnego 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 jednoczesne 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 naproksenem 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 hydrochlorotiazylem.

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*.

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

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zobojętniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febuksostatu (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 kobiet karmiących piersią. 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 badaniach reprodukcji u zwierząt z użyciem dawek do 48 mg/kg/dobę, nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ febuksostatu 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 Solinea 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 produktu leczniczego Feboxostat Solinea – 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymienione są często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) występujące reakcje niepożądane, zgłaszane u pacjentów leczonych febuksostatem.

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

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

| | |
|-------------------------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Rzadko Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Rzadko Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt* |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niezbyt często Zwiększona aktywność TSH |
| Zaburzenia oka | Rzadko Niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często*** Zaostrzenie dny moczanowej Niezbyt często Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała Rzadko Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt |
| Zaburzenia psychiczne | Niezbyt często Zmniejszone libido, bezsenność Rzadko Nerwowość |

| | |
|--|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | Często Ból głowy Niezbyst często Zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczny, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Rzadko Szumy uszne |
| Zaburzenia serca | Niezbyst często Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG |
| Zaburzenia naczyniowe | Niezbyst często Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Niezbyst często Duszność, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często Biegunka**, nudności Niezbyst często: Ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy Rzadko Zapalenie trzustki, owrzodzenie jamy ustnej |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często Zaburzenia czynności wątroby** Niezbyst często Kamica żółciowa Rzadko Zapalenie wątroby*, żółtaczka*, uszkodzenie wątroby* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące mniejszą częstością, patrz poniżej) Niezbyst często Zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa Rzadko |

| | |
|---|---|
| | <p>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się</p> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <p>Niezbyt często Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki Rzadko Rabdomioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa</p> |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <p>Niezbyt często Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz Rzadko Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, nagła potrzeba oddania moczu</p> |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <p>Niezbyt często Zaburzenia wzwodu</p> |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <p>Często Obrzęk Niezbyt często Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej Rzadko Pragnienie</p> |
| Badania diagnostyczne | <p>Niezbyt często Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>zwiększenie stężenia potasu we krwi Rzadko Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi</p> |
|--|--|

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

** Związana z leczeniem, biegunka niezakaźna 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.

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 i (lub) 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, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

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

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy 3. 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 grupie leczonej. 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: krwotok.

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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryn 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 guaninowej, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydy lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Dna moczanowa

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

Badanie APEX: APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym 3 fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), febuksostat 80 mg na dobę (n=267), febuksostat 120 mg na dobę (n=269), febuksostat 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 febuksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

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

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

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

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

| Badanie | Febuksostat 80 mg /dobę | Febuksostat 120 mg/dobę | Allopurynol 300 / 100 mg /dobę1 |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| 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) |

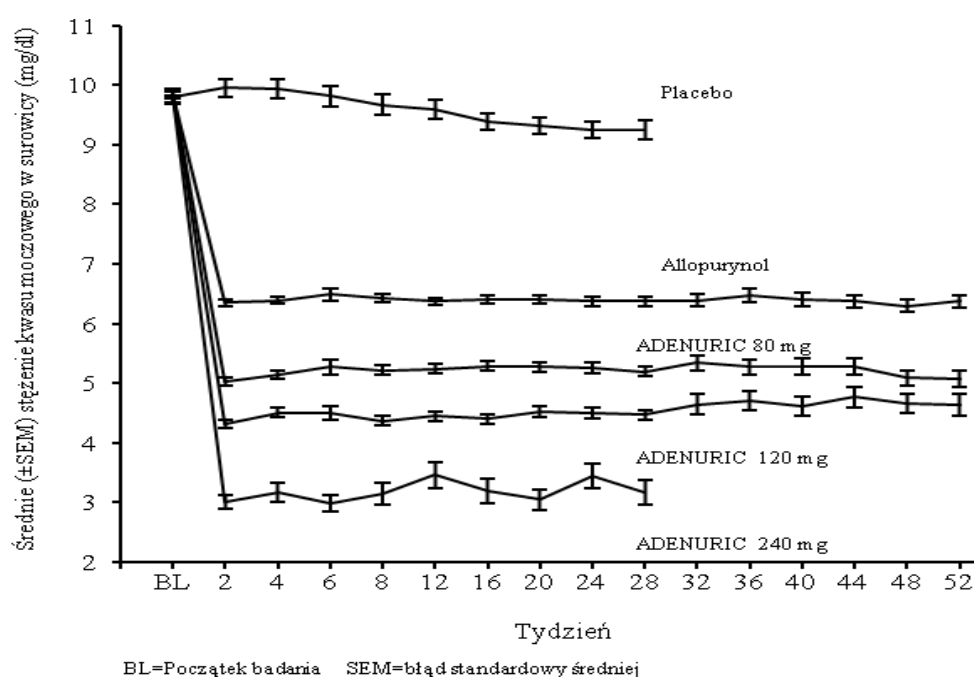
1. Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg/dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i \leq 2,0 mg/dl) lub 300 mg/dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz.

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

Febuksostat zmniejszał stężenia kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale.

Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) stwierdzano do wizyty w tygodniu 2, a następnie stężenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenie 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 stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi
– połączone wyniki z głównych badań 3 fazy



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

Dawkę 240 mg 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 allopuryynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji

dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febuksostat 40 mg na dobę (n=757), febuksostat 80 mg na dobę (n=756) lub allopuryinol 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 febuksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febuksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopuryinolu 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 zaburzeniami czynności 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 allopuryinolu, dawkę ograniczono do 100 mg na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febuksostatu 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 allopuryinol 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 wyników uzyskanych u pacjentów z dną moczanową i zaburzeniami 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 allopuryinolu w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczanową i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (65% badanych pacjentów).

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

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło ≥ 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 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.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, leczonych 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 profilaktycznego, 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) i 14% (allopurynol w dawce 300 mg) i 20% (placebo) badanych.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia profilaktycznego, 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, które 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 liczebnie 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 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, otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzonym badaniem klinicznym fazy 3 dotyczącym

bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: febuksostat 80 mg na dobę (n=649), febuxostat 120 mg na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300/100 mg na dobę (n=145). Około 69% pacjentów nie wymagało zmiany leczenia w celu osiągnięcia końcowego leczenia podtrzymującego). Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych badań, zostali wyłączeni z badania.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie w czasie całego badania (np. 91% i 93% pacjentów w początkowym etapie leczenia 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 II, otwartym, wielośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposobu 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 μmol/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 μIU/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).

Zespół rozpadu guza

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

Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1), podwójnie zaślepionym, głównym badaniem fazy 3., porównującym skuteczność kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania febuksostatu w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynolu [\pm standardowe odchylenie]: $349,7 \pm 112,90$ mg). Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasbirykazy. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy (AUC sUA1-8) 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 AUCsUA1-8 (mgxh/dl) była znamienne niższa dla febuksostatu ($514,0 \pm 225,71$ w porównaniu do $708,0 \pm 234,42$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $-196,794$ [95% przedział ufności: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego było znacząco mniejsze w przypadku febuksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febuksostatem i allopurynolem (odpowiednio: $-0,83 \pm 26,98$ w porównaniu do $-4,92 \pm 16,70$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $4,0970$ [95% przedział ufności: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego odpowiednio w ramieniu febuksostatu i allopurynolu; ryzyko względne: $0,875$ [95% przedział ufności: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) ani potwierdzonego klinicznie TLS ($1,7\%$ i $1,2\%$ odpowiednio w ramieniu febuksostatu i allopurynolu, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowania wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia oznak i objawów oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla febuksostatu i allopurynolu $67,6\%$ i $64,7\%$ oraz $6,4\%$ i $6,4\%$. W badaniu FLORENCE wykazano, że febuksostat był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących febuksostat i rasbirykazę.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania febuksostatu u pacjentów z ostrymi, ciężkimi postaciami TLS np. u pacjentów, u których inne produkty obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi okazały się nieskuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu 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 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 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 jedнокrotnym 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 febuksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek febuksostatu 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 osiągniętych za pomocą dawek 80 mg i 120 mg. Czynne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

Metabolizm

Febuksostat jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez koniugację za pośrednictwem transferazy urydyldifosfoglukuronowej (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}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 febuksostatu 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 febuksostatu 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 wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

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

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostatu 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.

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/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
Poloxamer 407
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry II Yellow (85F32004) zawierająca:
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 tabletek.

Blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek.

Produkt leczniczy Febuxostat Solinea, 120 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28 i 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o. Sp. K.

Elizówka 65, Hala I

21-003 Ciecierzyn

Tel. 81-4634882

Faks: 81-4634886

e-mail: info@solinea.pl

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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