

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Accord, 80 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Febuxostat Accord, 80 mg:

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuxostat (w postaci soli magnezowej).

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletkę zawiera 76,50 mg laktozy jednowodnej. Każda tabletkę zawiera 0,17 mmola (3,9 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Febuxostat Accord 80 mg: białozółte lub żółte, tabletkę powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem "80" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Długość:  $17,2 \pm 0,2$  mm; Szerokość:  $6,2 \pm 0,2$  mm ; Grubość:  $5,6 \text{ mm} \pm 0,2$  mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Febuxostat Accord jest wskazany w leczeniu przewlekłej hiperurykemie 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 Accord jest wskazany do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Działanie produktu Febuxostat Accord 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  $6 \text{ mg/dl}$  ( $357 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ).

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).

#### *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*

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania febuksostatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha). Zalecana dawka u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 80 mg. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Sposób stosowania*

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Febuxostat Accord należy przyjmować doustnie, 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*

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

Jednakże w kolejnym badaniu po dopuszczeniu do obrotu (FAST), odsetek występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno nie prowadzących do zgonu jak i prowadzących do zgonu był podobny w przypadku febuksostatu oraz allopurynolu. Leczenie w tej grupie pacjentów należy prowadzić z zachowaniem ostrożności i regularnie ich monitorować. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego febuksostatu znajdują się w punkcie 4.8 i punkcie 5.1.

#### *Alergia i (lub) nadwrażliwość na produkt leczniczy*

Po wprowadzeniu febuksostatu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji alergicznych i (lub) nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały w pierwszym miesiącu leczenia

febuksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) wcześniejsza nadwrażliwość na allopuryinol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) wiązały się w niektórych przypadkach z gorączką, zaburzeniami układu krwiotwórczego, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji alergicznych lub nadwrażliwości i ściśle kontrolować ich wystąpienie (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub nadwrażliwości (w tym zespołu Stevensa-Johnsona) leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać, gdyż wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna lub nadwrażliwości (w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna lub wstrząs), nie wolno nigdy ponownie stosować febuksostatu.

#### Ostre napady dny (zaostrenie dny moczanowej)

Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do czasu całkowitego ustąpienia ostrego ataku dny moczanowej. Na początku leczenia możliwe jest zaostrenie dny moczanowej w wyniku zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy na skutek uwalniania moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkty 4.8 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia febuksostatem zaleca się profilaktyczne podawanie NLPZ lub kolchicyny przez co najmniej 6 miesięcy w celu zapobiegania zaostreniom dny moczanowej (patrz punkt 4.2).

W razie zaostrenia dny moczanowej w trakcie stosowania febuksostatu, leczenia nie należy przerywać. Zaostrenie dny można równolegle leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Ciągłe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostreń dny.

#### Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym wytwarzaniem moczanu (np. z nowotworem złośliwym i w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, z zespołem Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach zwiększyć się w stopniu umożliwiającym odkładanie się jej złogów w drogach moczowych.

Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febuksostatu, nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów z zespołem Lescha-Nyhana.

#### Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów jednocześnie leczonych merkaptopuryną lub azatiopryną, ponieważ hamowanie oksydazy ksantynowej przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny / azatiopryny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiej toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zalecane jest zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny do 20% lub mniej w stosunku do przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle kontrolować, a dawkę merkaptopuryny / azatiopryny należy dostosować na podstawie odpowiedzi terapeutycznej pacjenta i wystąpienia ewentualnych objawów toksyczności.

#### Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u biorców przeszczepów ze względu na brak doświadczenia w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

#### Teofilina

Jednoczesne podanie febeksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny nie wykazało u zdrowych ochotników jakiegokolwiek interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febeksostat w dawce 80 mg można stosować u pacjentów leczonych jednocześnie teofiliną bez ryzyka zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu.

Brak dostępnych danych w odniesieniu do febeksostatu w dawce 120 mg.

#### Zaburzenia czynności wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 obserwowano u pacjentów leczonych febeksostatem łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby (5,0%). Badanie czynności wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febeksostatem, a następnie okresowo zgodnie z oceną kliniczną (patrz punkt 5.1).

#### Zaburzenia tarczycy

U pacjentów długotrwale leczonych febeksostatem (5,5%) w ramach długotrwałych otwartych badań rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenie TSH ( $>5,5 \mu\text{IU/ml}$ ). U pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania febeksostatu (patrz punkt 5.1).

#### Laktoza

Produkt Febuxostat Accord zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Sód

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

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

#### Merkaptopuryna i azatiopryna

Ze względu na mechanizm działania hamującego aktywność oksydazy ksantynowej (XO) przez febeksostat, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie aktywności XO przez febeksostat może być przyczyną zwiększenia stężenia tych leków w osoczu, prowadzącego do mielotoksyczności.

W przypadku jednoczesnego stosowania z febeksostatem dawkę merkaptopuryny / azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej w stosunku do przepisanej dawki (patrz punkt 4.5 i 5.3).

Nie przeprowadzono badań interakcji febeksostatu z innymi cytotoksycznymi środkami chemoterapeutycznymi.

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

Nie przeprowadzono badań interakcji febeksostatu z innymi cytotoksycznymi środkami chemoterapeutycznymi.

#### Rozyglitazon/substraty CYP2C8

W warunkach *in vitro* wykazano, że febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8. W badaniu z udziałem zdrowych osób jednoczesne podanie febeksostatu w dawce 120 mg raz na dobę i rozyglitazonu w pojedynczej doustnej dawce 4 mg nie wpływało na farmakokinetykę rozyglitazonu ani jego metabolitu N-demetylorozyglitazonu, co wskazuje, że febeksostat nie jest *in vivo* inhibitorem CYP2C8. W związku z tym jednoczesne podawanie febeksostatu i

rozyglitazonu lub innych substratów CYP2C8 nie wymaga jakiegokolwiek modyfikacji dawkowania.

#### Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji z zastosowaniem febeksostatu u zdrowych osób w celu oceny, czy hamowanie aktywności XO może spowodować zwiększenie stężenia teofiliny we krwi, tak jak zgłaszano w przypadku innych inhibitorów XO. Wyniki badania wykazały, że jednoczesne podanie febeksostatu w dawce 80 mg raz na dobę i teofiliny w pojedynczej dawce 400 mg nie wpływa na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Dlatego jednoczesne stosowanie febeksostatu w dawce 80 mg i teofiliny nie wymaga szczególnej ostrożności. Brak dostępnych danych w odniesieniu do febeksostatu w dawce 120 mg.

#### Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febeksostatu zależy od UDP-glukuronylotransferaz (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febeksostatu. U zdrowych osób jednoczesne stosowanie febeksostatu i naproksenu w dawce 250 mg dwa razy na dobę wiązało się ze zwiększoną ekspozycją na febeksostat ( $C_{max}$  28%, AUC 41% i  $t_{1/2}$  26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych NLPZ/inhibitorów COX-2 nie wiązało się z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości działań niepożądanych.

Febeksostat można stosować jednocześnie z naproksenem bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub naproksenu.

#### Induktory glukuronidacji

Leki silnie pobudzające aktywność enzymów UGT mogą powodować nasilenie metabolizmu i zmniejszać skuteczność febeksostatu. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Odwrotnie, odstawienie produktu leczniczego indukującego glukuronidację może spowodować zwiększenie stężenia febeksostatu w osoczu.

#### Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febeksostat można podawać jednocześnie z kolchicyną lub indometacyną bez konieczności modyfikowania dawki febeksostatu lub jednocześnie stosowanej substancji czynnej.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki febeksostatu stosowanego jednocześnie z hydrochlorotiazidem.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny stosowanej jednocześnie z febeksostatem. Stosowanie febeksostatu (80 mg lub 120 mg raz na dobę) z warfaryną u zdrowych osób nie wpływało na farmakokinetykę warfaryny. Jednocześnie stosowany febeksostat nie wpływał również na wartość INR ani aktywność czynnika VII.

#### Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że w warunkach *in vitro* febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6. W badaniu u zdrowych osób podanie 120 mg febeksostatu raz na dobę powodowało zwiększenie średnio o 22% wartości AUC dla dezypraminy (substratu CYP2D6), co wskazuje na możliwość słabego hamującego działania febeksostatu *in vivo* na aktywność CYP2D6. Dlatego jednoczesne podawanie febeksostatu z innymi substratami CYP2D6 nie powinno wymagać modyfikacji dawki którejkolwiek z tych substancji.

#### Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne przyjęcie leku zobojętniającego sok żołądkowy zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu opóźnia wchłanianie febeksostatu (o około 1

godzinie) i powoduje zmniejszenie o 32% wartości  $C_{max}$  bez znaczącej zmiany AUC. Dlatego febuksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy.

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

##### Ciąża

Bardzo nieliczne dane dotyczące stosowania febuksostatu w okresie ciąży nie wskazują na jakikolwiek niepożądany wpływ na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i (lub) noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu ani na przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Febuksostatu Accord 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 Accord nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

W badaniach reprodukcji u zwierząt nie wykazano, aby febuksostat podawany w dawkach do 48 mg/kg na dobę wykazywał zależny od dawki niekorzystny wpływ 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**

Podczas stosowania febuksostatu zgłaszano senność, zawroty głowy, odczucie mrowienia i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność przed podjęciem prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania niebezpiecznych czynności do czasu upewnienia się, że produkt Febuxostat Accord nie wpływa niekorzystnie na ich sprawność.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z dną moczanową, odnotowanymi w badaniach klinicznych (4072 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę z zakresu od 10 mg do 300 mg) w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką od 18 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu febuksostatu do obrotu były: zaostrzenie objawów dny, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, obrzęk i zmęczenie. Nasilenie tych działań było przeważnie lekkie lub umiarkowane. Po wprowadzeniu febuksostatu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, a niektóre z nich wiązały się z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadkie przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej wymieniono częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych febuksostatem.

Częstości są oparte na badaniach i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z dną.

W obrębie każdej z grup o danej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych fazy 3, długotrwałych badań rozszerzonych, badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia i po wprowadzeniu febuksostatu do obrotu u pacjentów z dną.**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*, niedokrwistość <sup>#</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększona aktywność TSH, niedoczynność tarczycy <sup>#</sup>
Zaburzenia oka	<u>Niezbyt często</u> Niewyraźne widzenie <u>Rzadko</u> Niedrożność tętnicy siatkówki <sup>#</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie łaknienia, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość, nastrój depresyjny <sup>#</sup> , zaburzenia snu <sup>#</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy, zawroty głowy <u>Niezbyt często</u> Parestezje, niedowład połowiczny, senność, letarg <sup>#</sup> , zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu <u>Rzadko</u> Utrata smaku <sup>#</sup> , uczucie pieczenia <sup>#</sup>
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Niezbyt często</u> Szumy uszne <u>Rzadko</u> <u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego<sup>#</sup></u>
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, arytmia <sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca <u>Rzadko</u> Zapaść krążeniowa <sup>#</sup>

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p><u>Często</u> Duszność <u>Niezbyt często</u> Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych<sup>#</sup>, kaszel, wodnista wydzielina z nosa<sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Zapalenie płuc<sup>#</sup></p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p><u>Często</u> Biegunka<sup>**</sup>, nudności <u>Niezbyt często:</u> Ból brzucha, ból w górnej części brzucha<sup>#</sup>, wzdęcia, refluks żołądkowo-przelykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg<sup>#</sup>, zapalenie trzustki <u>Rzadko</u> Perforacja układu pokarmowego<sup>#</sup>, zapalenie jamy ustnej<sup>#</sup></p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p><u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby<sup>**</sup> <u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa <u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczka*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego<sup>#</sup></p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd <u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk, rumień<sup>#</sup>, poty nocne<sup>#</sup>, łuszczyca<sup>#</sup>, swędząca wysypka<sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszczająca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p><u>Często</u> Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn<sup>#</sup> <u>Niezbyt często</u> Zapalenie stawów, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów<sup>#</sup>,</p>



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

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

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

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

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

#### Opis 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 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 złuszczących 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).

Wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia często obserwowano objawy zaostrzenia dny moczanowej, ale później częstość zaostrzeń objawów dny zmniejszała się w sposób zależny od czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw dnie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw dnie, leki hamujące biosyntezę 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 tych przemian katalizowane są przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu. Działanie lecznicze polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy wywiera przez wybiórcze hamowanie aktywności XO. Febuksostat jest silnym, niepurynowym, wybiórczym inhibitorem XO (NP-SIXO) ze stałą  $K_i$  w warunkach *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postaci XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów uczestniczących w metabolizmie puryn lub pirymidyn, tzn. deaminazy guaninowej,

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną febuksostatu wykazano w trzech głównych badaniach klinicznych 3 fazy (dwa główne badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane niżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym z głównych badań 3 fazy febuksostat wykazywał większą niż allopurinol zdolność zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy w ostatnich 3 comiesięcznych pomiarach było poniżej 6,0 mg/dl (357 µmol/l). W dodatkowym badaniu 3 fazy CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febuksostatu, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy było mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań nie włączono pacjentów po przeszczepieniu narządu (patrz punkt 4.4).

#### Badanie APEX

APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, wieloośrodkowym, trwającym 28 tygodni badaniem klinicznym 3 fazy z podwójnie ślełą próbą. Tysiąc siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów przydzielono losowo do następujących grup: placebo (n=134), febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=267), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=269), febuksostat w dawce 240 mg raz na dobę (n=134) lub allopurinol w dawce 300 mg raz na dobę (n=258) u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy ≤1,5 mg/dl albo w dawce 100 mg raz na dobę (n=10) u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl, ale ≤2,0 mg/dl. Dawką do oceny bezpieczeństwa febuksostatu było 240 mg (2-krotność największej zalecanej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną przewagę zarówno febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę, jak i febuksostatu w dawce 120 mg raz na dobę nad allopurynolem w standardowych dawkach 300 mg (n=258) / 100 mg (n=10) w odniesieniu do zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l), patrz tabela 2 i rycina 1.

#### Badanie FACT

FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) było randomizowanym, wieloośrodkowym, trwającym 52 tygodnie badaniem 3 fazy z podwójnie ślełą próbą. Siedmiuset sześćdziesięciu (760) pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących raz na dobę: febuksostat w dawce 80 mg (n=256), febuksostat w dawce 120 mg (n=251) lub allopurinol w dawce 300 mg (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną przewagę febuksostatu zarówno w dawce 80 mg raz na dobę, jak i w dawce 120 mg raz na dobę nad allopurynolem w standardowej dawce 300 mg w odniesieniu do zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l).

W tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

#### **Tabela 2.**

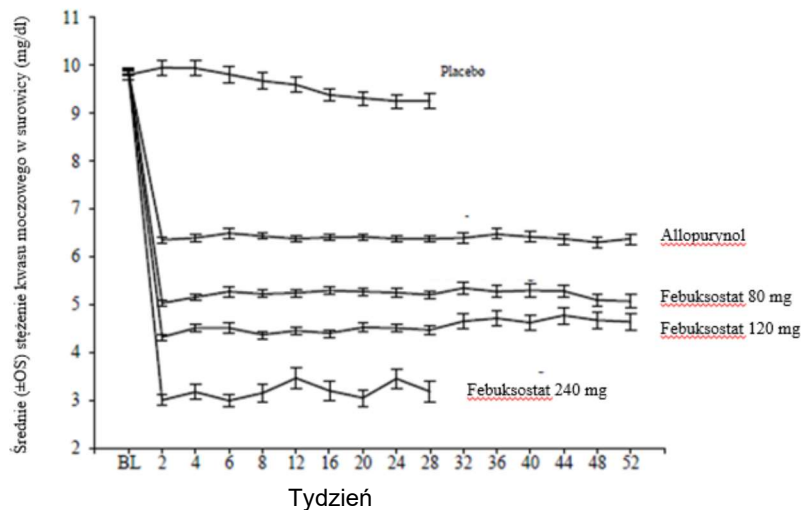
**Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 µmol/l)  
Ostatnie trzy comiesięczne wizyty**

Badanie	Febuksostat	Febuksostat	Allopurinol
---------	-------------	-------------	-------------

	80 mg QD	120 mg QD	300 mg / 100 mg QD1
APEX (28 tygodni)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Łączne wyniki	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

<sup>1</sup> analiza łącznych wyników uzyskanych u osób otrzymujących 100 mg QD (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 ≤ 2,0 mg/dl) lub 300 mg QD (n=509)  
\* p <0,001 vs allopurynol, # p <0,001 vs 80 mg

Febuksostat szybko i trwale zmniejszał stężenie kwasu moczowego w surowicy. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 μmol/l) stwierdzano do wizyty w 2. tygodniu, a następnie stężenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy w czasie u pacjentów każdej z grup terapeutycznych w dwóch głównych badaniach klinicznych 3. fazy przedstawiono na rycinie 1.



BL = wartości początkowe OS = odchylenie standardowe

Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurynol w dawce 300 mg raz na dobę, a 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie >1,5 mg/dl i < 2,0 mg/dl dawkę 100 mg na dobę (10 z 268 pacjentów w badaniu APEX). Zastosowano febuksostat w dawce 240 mg w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dawki dwukrotnie większej od zalecanej maksymalnej dawki.

#### Badanie CONFIRMS

To randomizowane, kontrolowane, 26-tygodniowe badanie 3.fazy miało na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febuksostatu w dawce 40 mg i 80 mg u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg lub 200 mg. Dwa tysiące sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących raz na dobę: febuksostat w dawce 40 mg (n=757), febuksostat w dawce 80 mg (n=756) lub allopurynol w dawce 300 albo 200 mg (n=756). U co najmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Przez 26 tygodni trwania badania obowiązkowa była profilaktyka zaostrzenia dny moczanowej.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μmol/l)

podczas wizyty końcowej wynosił, odpowiednio, 45% w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 40 mg, 67% w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg i 42% w grupie otrzymującej allopurynol w dawce 300 lub 200 mg.

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

W badaniu APEX oceniano skuteczność u 40 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (tzn. z początkowym stężeniem kreatyniny w surowicy  $>1,5$  mg/dl i  $\leq 2,0$  mg/dl). Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek przydzielonym do grupy otrzymującej allopurynol ograniczono dawkę do 100 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto u 44% pacjentów z grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg na dobę, 45% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 120 mg na dobę i 60% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 240 mg na dobę w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej allopurynol w dawce 100 mg na dobę i grupie placebo.

Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w procentowym zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy u osób zdrowych, bez względu na ich czynność nerek. Zmniejszenie wyniosło 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. Wykazano znacząco większą skuteczność febuksostatu w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do  $<6,0$  mg/dl w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg lub 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) początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło  $\geq 10$  mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $<6,0$  mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto u 41% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg na dobę, u 48% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 120 mg na dobę i u 66% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 240 mg na dobę w porównaniu z 9% w grupie otrzymującej allopurynol w dawce 300 mg lub 100 mg na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $<6,0$  mg/dl podczas wizyty końcowej), otrzymujących febuksostat w dawce 40 mg raz na dobę wyniósł 27% (66/249), otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę 49% (125/254), a otrzymujących allopurynol w dawce 300 mg lub 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 profilaktyki u większego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) konieczne było leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej niż u pacjentów z grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol 300 mg (23%) i placebo (20%). Zaostrzenie następowało po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i zmniejszało się stopniowo z czasem. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 28. Zaostrzenie dny moczanowej w ostatnich 4 tygodniach badania (tygodnie 24-28) odnotowano u 15% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg, 120 mg, u 14% pacjentów otrzymujących allopurynol w dawce 300 mg i u 20% pacjentów otrzymujących placebo.

## Badanie FACT

W trakcie 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki u większego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) konieczne było leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej niż zarówno u pacjentów z grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (22%), jak i otrzymujących allopuryinol w dawce 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego następowało zaostrzenie i zmniejszało się stopniowo z czasem (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od 8. do 52. tygodnia). Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 49-52) zaobserwowano u 6-8% pacjentów otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg, 120 mg i 11% pacjentów otrzymujących allopuryinol w dawce 300 mg.

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 (odstępów czasowe tygodnie 20-24 do tygodni 49-52).

Podczas badania CONFIRMS odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (dzień 1. przez 6 miesięcy) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupie otrzymującej febuksostat i allopuryinol. Nie odnotowano różnic w odsetku pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, którym 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 rozszerzającym badaniem 3.fazy oceniającym bezpieczeństwo stosowania obejmującym pacjentów, którzy ukończyli główne badanie 3.fazy (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów otrzymujących raz na dobę: febuksostat w dawce 80 mg (n=649), febuksostat w dawce 120 mg (n=292) i allopuryinol w dawce 300 mg lub 100 mg [n=145]. U około 69% pacjentów zmiana leczenia w celu osiągnięcia finalnego stabilnego leczenia nie była konieczna. Z badania wyłączono pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych badań.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie w czasie całego badania (tzn. u 91% i 93% pacjentów otrzymujących początkowo febuksostat odpowiednio w dawce 80 mg i 120 mg stężenie kwasu moczowego w surowicy w 36. miesiącu wynosiło <6,0 mg/dl).

Dane z trzech lat leczenia wykazały zmniejszenie częstości zaostrzeń dny moczanowej, a leczenie z powodu zaostrzenia konieczne było u mniej niż 4% pacjentów (tzn. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 oraz 30-36.

U 46% i 38% pacjentów otrzymujących raz na dobę stałą dawkę podtrzymującą febuksostatu 80 mg lub 120 mg odnotowano podczas wizyty końcowej całkowity zanik wyczuwalnych guzków dnawych obserwowanych na początku leczenia.

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem 2. fazy dotyczącym bezpieczeństwa stosowania febuksostatu z udziałem pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowe badanie TMX-00-004 z podwójnie ślełą próbą. Do badania włączono 116 pacjentów, którym podawano początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. U 62% pacjentów dostosowanie dawki w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl nie było konieczne, a 38% pacjentów wymagało modyfikacji dawki w celu osiągnięcia końcowej stabilnej dawki.

U ponad 80% (81-100%) pacjentów stężenie kwasu moczowego w surowicy podczas końcowej wizyty kontrolnej wyniosło <6,0 mg/dl (357 μmol/l) po podaniu każdej dawki febuksostatu.

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

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

Badanie CARES było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z dną moczanową i ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie w tym: zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zabiegi rewaskularyzacji naczyń serca lub mózgu, udar, hospitalizacja z powodu przemijającego ataku niedokrwienego, choroba naczyń obwodowych lub cukrzyca z oznakami powikłań mikro- lub makronaczyniowych. W celu osiągnięcia stężenia kwasu moczowego w surowicy mniejszego niż 6,0 mg/dl, dawkę febuksostatu podawano stopniowo, od 40 mg do 80 mg (niezależnie od czynności nerek) a dawkę allopurynolu zwiększano stopniowo o 100 mg w zakresie od 300 do 600 mg u pacjentów z prawidłową funkcją nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz w zakresie dawek od 200 do 400 u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

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

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

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

W sumie obserwowano 6190 pacjentów średnio przez 32 miesiące przy ekspozycji trwającej średnio 728 dni w grupie pacjentów leczonych febuksostatem (n 3098) i 719 dni w grupie otrzymującej allopurynol (n 3092).

Pierwszorzędowny punkt końcowy MACE wystąpił z podobną częstością w grupie febuksostatu i allopurynolu (odpowiednio u 10,8% vs 10,4% pacjentów; hazard względny [HR – hazard ratio] 1,03; obustronny powtórzony przedział ufności 95 % [CI – confidence interval] 0,89-1,21).

W analizie poszczególnych składowych MACE odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy w przypadku febuksostatu niż w przypadku allopurynolu (4,3% vs 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03–1,73). Odsetek innych składowych MACE był podobny w grupie febuksostatu i allopurynolu tj. nieprowadzący do zgonu zawał mięśnia sercowego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nie prowadzący do zgonu

udar (2,3% vs. 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i nagła rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (1,6% vs 1,8% pacjentów, HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Odsetek śmiertelności ze wszystkich powodów był również wyższy dla febeksostatu niż dla allopurynolu (7,8% vs 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez wyższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

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

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowonaczyniowego, przy stosowaniu febeksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego). Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi  $< 6$  mg/dL lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febeksostat lub allopurynol. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu FAST był czas do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia zawartego w złożonym punkcie końcowym Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), który obejmuje: i) hospitalizację z powodu nie prowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – acute coronary syndrome); ii) nie prowadzący do zgonu udar; iii) zgon związany ze zdarzeniem sercowonaczyniowym. Analiza pierwotna oparta była na podejściu „on-treatment” (OT).

Ogółem 6128 pacjentów zostało przydzielonych losowo, 3063 do grupy leczonej febeksostatem i 3065 do grupy leczonej allopurynolem. W analizie pierwotnej OT wykazano równowagę febeksostatu i allopurynolu pod względem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych, które wystąpiły u 172 pacjentów (1,72/100 pacjento-lat) w przypadku febeksostatu w porównaniu do 241 pacjentów (2,05/100 pacjento-lat) w przypadku allopurynolu, skorygowany hazard względny [HR – hazard ratio] 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03),  $p = 0,202$ .

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych osób maksymalne stężenie febeksostatu w osoczu ( $C_{max}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności jego stężenia w osoczu od czasu (AUC) po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawek 10 mg do 120 mg zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Po



podaniu dawek 120 mg i 300 mg zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu było większe niż proporcjonalne. Podawanie dawek od 10 mg do 240 mg nie powodowało znaczącej kumulacji febuksostatu. Pozorny średni końcowy okres półtrwania febuksostatu w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi około 5 do 8 godzin.

Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne analizy populacyjne przeprowadzono u 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową, leczonych febuksostatem w dawce 40-240 mg raz na dobę. Oceniane w tej analizie parametry farmakokinetyczne były zasadniczo zgodne z danymi uzyskanymi u osób zdrowych, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki lub farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

#### Wchłanianie

Febuksostat jest szybko ( $t_{max} = 1,0-1,5$  godziny) i dobrze wchłaniany ( $\geq 84\%$ ). Po jednorazowym lub wielokrotnym doustnym podaniu dawek 80 i 120 mg raz na dobę febuksostat osiąga maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) odpowiednio około 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$  i 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Nie oceniano bezwzględnej biodostępności febuksostatu uwalnianego z tabletki.

Po wielokrotnym podawaniu febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę lub w pojedynczej dawce 120 mg z bogatołuszczywym posiłkiem wartość  $C_{max}$  zmniejszyła się, odpowiednio o 49% i 38%, a wartość AUC odpowiednio o 18% i 16%. Wielokrotne dawki 80 mg nie spowodowały klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy. Z tego względu Febuxostat Accord można przyjmować niezależnie od posiłków.

#### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym febuksostatu ( $V_{ss}/F$ ) po doustnym podaniu dawek 10 do 300 mg mieści się w zakresie od 29 do 75 l. Febuksostat wiąże się z białkami osocza (głównie z albuminą) w około 99,2% i wartość ta pozostaje stała w zakresie stężeń uzyskanych po podaniu dawki 80 mg i dawki 120 mg. Wiązanie się czynnych metabolitów febuksostatu z białkami osocza wynosi od około 82% do 91%.

#### Metabolizm

Febuksostat jest w znacznym stopniu metabolizowany w procesie sprzężania z udziałem transferazy urydylodifosfoglukuronowej (UDPGT) oraz w procesie oksydacji z udziałem enzymów układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowane, z których trzy obecne są w ludzkim osoczu. Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że w procesie oksydacji udział biorą głównie izoenzymy CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a w powstaniu glukuronidu febuksostatu uczestniczą głównie UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

#### Eliminacja

Febuksostat wydalany jest z organizmu przez wątrobę i nerki. Po podaniu doustnym znakowanego  $^{14}\text{C}$  febuksostatu w dawce 80 mg, w moczu wykryto około 49% dawki w postaci niezmiennego febuksostatu (3%), acylowego glukuronidu febuksostatu (30%), znane metabolity po oksydacji oraz ich sprzężone pochodne (13%), a także inne nieznanne metabolity (3%). Ponadto około 45% dawki wykryto w kale w postaci niezmiennego febuksostatu (12%), acylowego glukuronidu febuksostatu (1%), znane metabolity po oksydacji oraz ich sprzężone pochodne (25%) oraz inne nieznanne metabolity (7%).

#### Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu febuksostatu w dawce 80 mg jego wartość  $C_{max}$  nie zmieniła się u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febuksostatu zwiększyła się około 1,8-krotnie z 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  u pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Wartości  $C_{max}$  i AUC czynnych metabolitów febuksostatu zwiększyły się odpowiednio 2- i 4-krotnie. U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnym podaniu febuksostatu w dawce 80 mg wartość  $C_{max}$  i AUC febuksostatu oraz jego metabolitów nie zmieniła się znacząco u pacjentów z lekkimi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów z ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

#### Wiek

Nie stwierdzono, aby wielokrotne dawki doustne febuksostatu powodowały znaczące zmiany wartości AUC dla febuksostatu lub jego metabolitów u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami.

#### Płeć

Po wielokrotnym podaniu febuksostatu wartości  $C_{max}$  i AUC u kobiet były większe odpowiednio o 24% i 12% niż u mężczyzn. Jednak skorygowane wobec masy ciała wartości tych parametrów u pacjentów obu płci były zbliżone. Modyfikacja dawki w zależności od płci nie jest konieczna.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania toksyczne w trakcie badań nieklinicznych obserwowano zazwyczaj przy ekspozycji na febuksostat większej niż maksymalna ekspozycja u ludzi.

Na podstawie modelowania i analizy symulacyjnej danych z badania przedklinicznego na szczurach, w przypadku jednoczesnego stosowania z febuksostatem dawkę merkaptopuryny / azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej w stosunku do przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

#### *Rakotwórczość, genotoksyczność, zaburzenie płodności*

U samców szczura stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak i rak z komórek nabłonka przejściowego) w połączeniu z kamieniami ksantynowymi tylko u zwierząt otrzymujących duże dawki, odpowiadające około 11-krotnej ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości innych rodzajów nowotworów u samców lub samic myszy lub szczura. Obserwacje te uznaje się za skutek specyficznego dla gatunku metabolizmu puryny oraz składu moczu. Nie mają one znaczenia w praktyce klinicznej.

Standardowa seria badań genotoksyczności nie ujawniła żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febuksostatu.

Stwierdzono, że febuksostat w dawkach doustnych do 48 mg/kg na dobę nie wpływa na płodność ani na zdolności rozrodcze samców i samic szczura.

Nie dowiedziono, aby febuksostat zaburzał płodność, działał teratogenicznie lub szkodliwie na płód. U szczurów duże dawki (prowadzące do ekspozycji odpowiadającej 4,3-krotnej ekspozycji u ludzi) powodowały u matek działania toksyczne ze zmniejszeniem wskaźnika odstawienia młodych od piersi i ograniczeniem rozwoju potomstwa. Badania działania teratogenicznego na ciężarnych samicach szczura i ciężarnych samicach królika po ekspozycji

większej odpowiednio około 4,3-krotnie i około 13-krotnie od ekspozycji u ludzi, nie ujawniły działań teratogennych.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu tlenek lekki  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka*

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry PVC/PCTFE/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające:

Febuxostat Accord 80 mg: 14, 28, 30, 56 i 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

**8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Numer pozwolenia: 25155

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21.02.2019

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

18.01.2023