

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 80 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuksostatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 76,50 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Bledożółte lub żółte tabletkę powlekane w kształcie kapsułki z jednostronnie wytłoczonym symbolem „80” i z linią podziału na drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę 80 mg tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

Produkt leczniczy ADENURIC jest wskazany do stosowania u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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

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

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

#### *Osoby w wieku podeszłym*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).  
Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone informacje od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### *Zaburzenia sercowo-naczyniowe*

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 allopuryolem.

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 allopuryolu.

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/nadwrażliwość na produkt*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/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 allopuryinol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

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

#### *Ostre napady dny (zaostżenia dny moczanowej)*

Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanowej. Zaostżenie dny moczanowej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złożeń

w tkankach (patrz punkt 4.8 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia febuksostatem zaleca się profilaktykę lekami z grupy NLPZ lub kolchicyną przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

W razie wystąpienia zaostrzenia dny w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrzenie dny moczanowej można równocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostrzeń dny.

#### *Odkładanie się złożeń 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 złożeń w drogach moczowych. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach.

#### *Merkaftopuryna/azatiopryna*

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

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

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

#### *Pacjenci po przeszczepach narządów*

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

#### *Teofilina*

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

#### *Zaburzenia wątroby*

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

#### *Zaburzenia tarczycy*

W długofalowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenia TSH (>5,5  $\mu$ 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 zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### *Merkaptopuryna/azatiopryna*

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

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

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

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi cytotoksycznymi środkami chemoterapeutycznymi. Nie są dostępne żadne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w trakcie innego 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 na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rosiglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rosiglitazonu i jego metabolitu N-desmetyl rosiglitazonu, co wskazuje że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febuksostatu i rosiglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

### *Teofilina*

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

### *Naprosen i inne inhibitory glukuronidacji*

Metabolizm febuksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych uczestników badań równoczesne stosowanie febuksostatu i naproksenu 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.

### *Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna*

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

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

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

#### *Dezypramina/substraty CYP2D6*

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

#### *Leki zobojętniające sok żołądkowy*

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

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

### *Ciąża*

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

### *Karmienie piersią*

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

### *Płodność*

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

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

Zgłaszano związane ze stosowaniem febeksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub podejmowania niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt ADENURIC 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 Adenuric – 10 mg do 300 mg), w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Adenuric – od 18 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, obrzęk i zmęczenie. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadkie przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

*Tabelaryczna lista działań niepożądanych*

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

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

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

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> Zwiększone stężenie 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 apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość, nastrój depresyjny <sup>#</sup> , zaburzenia snu <sup>#</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy, zawroty głowy <sup>#</sup> <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> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego <sup>#</sup>
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	Często Duszność <u>Niezbyt często</u> Zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dolnych dróg oddechowych <sup>#</sup> , kaszel, wodnista wydzielina z nosa <sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Zapalenie płuc <sup>#</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	<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>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa <u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>#</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd <u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk, rumień <sup>#</sup> , poty nocne <sup>#</sup> , łuszczyca <sup>#</sup> , swędząca wysypka <sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszczejąca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<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> , 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 mocz, 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 stężenia 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 stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR <sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> <u>Urazy</u> <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 kolhicyną.

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### 4.9 Przedawkowanie

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

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

##### Mechanizm działania

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

##### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Skuteczność kliniczną produktu ADENURIC wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 1832 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym 3 fazy produkt ADENURIC 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  $\mu$ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu ADENURIC, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

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

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

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

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno produktu ADENURIC 80 mg na dobę, jak i produktu ADENURIC 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  $\mu$ mol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego:

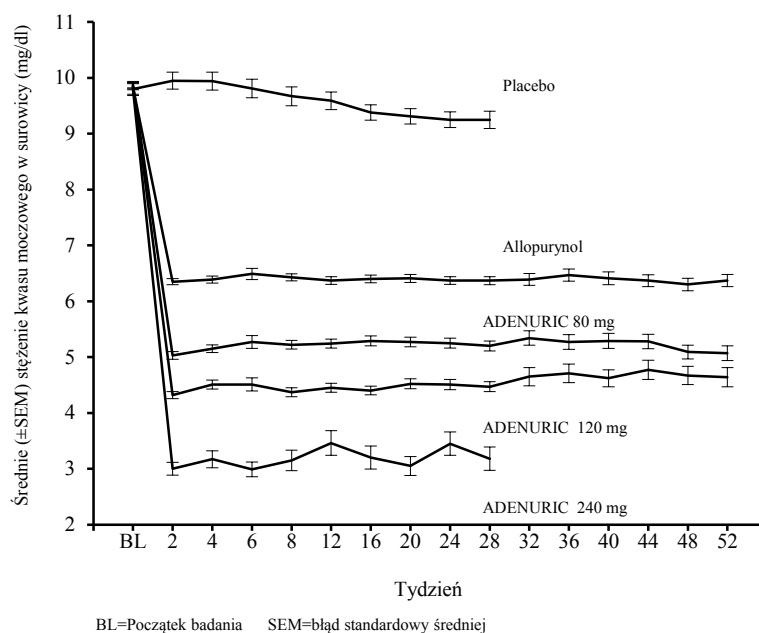
**Tabela 2**  
**Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μmol/l)**  
**Ostatnie trzy comiesięczne wizyty**

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

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

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

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



Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurynol 300 mg 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 allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczaniową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: ADENURIC 40 mg na dobę (n=757), ADENURIC 80 mg na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek

(klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

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

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek*

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

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

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

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl*

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $<6,0$  mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla produktu ADENURIC 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  $\geq 10$  mg/dl, leczonych febuksostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę 49% (125/254) i dla allopurynolu w dawce 300/200 mg raz na dobę 31% (72/230).

*Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej*

Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol 300 mg (23%) i placebo (20%). Zaostrzenie następowało po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 28. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 24 – 28) zaobserwowano u 15% (febuksostat pacjentów dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

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

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

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

#### *Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające*

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym fazy 3., otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzającym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=649), ADENURIC 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 febeksostatem odpowiednio w dawce 80 mg i 120 mg, miało stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl w miesiącu 36.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 ślepią próbą.

Ogółem 56,6% pacjentów zakończyło badanie przed czasem i 45% pacjentów nie stawiło 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 febuksostatu niż dla allopurynolu (7,8% vs 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez wyższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

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

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego). Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi <0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febuksostat lub allopurynol. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu FAST był czas do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia zawartego w złożonym punkcie końcowym Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), który obejmuje: i) hospitalizację z powodu nie prowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – acute coronary syndrome); ii) nie prowadzący do zgonu udar; iii) zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Analiza pierwotna oparta była na podejściu „on-treatment” (OT).

Ogółem 6128 pacjentów zostało przydzielonych losowo, 3063 do grupy leczonej febuksostatem i 3065 do grupy leczonej allopurynolem.

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

Leczenie febuksostatem 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 febuksostatem było mniej zgonów (62 zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 108 zgonów ze wszystkich powodów) niż w grupie leczonej allopurynolem (82 zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 174 zgonów ze wszystkich powodów).

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla 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 produktem ADENURIC 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 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów nastąpiło zmniejszenie wartości  $C_{max}$  odpowiednio o 49% i 38% oraz zmniejszenie wartości AUC odpowiednio o 18% i 16%. Nie zaobserwowano natomiast żadnej klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy w testach (dawka wielokrotna 80 mg). Z tego względu produkt ADENURIC można przyjmować niezależnie od posiłków.

### *Dystrybucja*

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



### *Biotransformacja*

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

### *Eliminacja*

Febuksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febuksostatu znakowanego radioizotopem <sup>14</sup>C około 49% dawki produktu stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg produktu ADENURIC 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 µg·h/ml w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 µg·h/ml w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości  $C_{max}$  i AUC 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.

### *Niewydolność wątroby*

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością 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 ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

### *Wiek*

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

### *Płeć*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania toksyczne leku podczas badań nieklinicznych obserwowano zwykle po ekspozycji większej od maksymalnej ekspozycji na lek u człowieka.

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

### *Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności*

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak z komórek nabłonka przejściowego) jedynie z towarzyszącymi złoгами ksantyny w grupie otrzymującej duże dawki, odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości występowania żadnych innych typów nowotworów u samców albo u samic myszy lub szczurów. Uważa się, że obserwacje te są efektem metabolizmu puryny i składu moczu specyficznego dla gatunku i nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febuksostatu.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

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

#### *Otoczka tabletki*

Opadry II Yellow 85F42129 zawierająca:  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

Przezroczysty blister (Aclar/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierający 14 tabletek.

Produkt ADENURIC 80 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

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

EU/1/08/447/001  
EU/1/08/447/002  
EU/1/08/447/005  
EU/1/08/447/006  
EU/1/08/447/007  
EU/1/08/447/008  
EU/1/08/447/013  
EU/1/08/447/014  
EU/1/08/447/015  
EU/1/08/447/016  
EU/1/08/447/017  
EU/1/08/447/018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2008  
Data przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 120 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 120 mg febuksostatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Bladożółte lub żółte tabletkę powlekane w kształcie kapsułki z jednostronnie wytłoczonym symbolem „120”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy ADENURIC jest wskazany do stosowania u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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

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

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

*Zespół rozpadu guza:* Zalecana doustna dawka produktu ADENURIC to 120 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku.

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

#### *Osoby w wieku podeszłym*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### *Zaburzenia sercowo-naczyniowe*

#### 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 allopurynołu.

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.

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

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

### *Alergia/nadwrażliwość na produkt*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/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 reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

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

### *Ostre ataki dny (zaostrzenia dny moczanowej)*

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

W razie wystąpienia zaostrzenia dny w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrzenie dny moczanowej można równolegle leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostrzeń dny.

### *Odkładanie się złogów ksantyny*

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Tego zjawiska nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym produktu Adenuric stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS). Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lesch-Nyhan.

### *Merkaptopuryna/azatiopryna*

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

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

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

### *Pacjenci po przeszczepach narządów*

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

### *Teofilina*

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

### *Zaburzenia wątroby*

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

### *Zaburzenia tarczycy*

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

### *Laktoza*

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z obecnością pewnych rzadko występujących zaburzeń dziedzicznych, takich jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

### *Sód*

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

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

### *Merkaptopuryna/azatiopryna*

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

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

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

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi cytotoksycznymi lekami chemoterapeutycznymi.

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

### *Rosiglitazon/substraty CYP2C8*

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



### *Teofilina*

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

### *Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji*

Metabolizm febuksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych uczestników badań równoległe stosowanie febuksostatu i naproksenu 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 naprokselem bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub naproksenu.

### *Leki indukujące glukuronidację*

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i obniżenia 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 podwyższonych poziomów stężenia febuksostatu w osoczu.

### *Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna*

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

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febuksostatu przy jednoczesnym podawaniu z hydrochlorotiazydem.

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

### *Dezypramina/substraty CYP2D6*

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

### *Leki zubożniające sok żołądkowy*

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zubożniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febuksostatu (około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia  $C_{max}$ , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febuksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zubożniających 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/norowodka. 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 pokarmu kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do pokarmu kobiecego i zaburzenia rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego piersią. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

### *Płodność*

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ produktu ADENURIC 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 udziału w niebezpiecznych czynnościach do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt ADENURIC nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

## **4.8 Działania niepożądane**

### *Ogólny profil bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Adenuric – 10 mg do 300 mg), w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Adenuric – od 18 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z dną moczanową to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, zawroty głowy, duszność, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, obrzęk i zmęczenie. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadkie przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### *Tabelaryczna lista działań niepożądanych*

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

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

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*, niedokrwistość <sup>#</sup>
Zaburzenia układu	<u>Rzadko</u>

immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie 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 apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość, nastrój depresyjny <sup>#</sup> , zaburzenia snu <sup>#</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy, zawroty głowy <sup>#</sup> <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> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego <sup>#</sup>
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), arytmia <sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) <u>Rzadko</u> Zapaść krążeniowa <sup>#</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> Duszność <u>Niezbyt często</u> Zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dolnych dróg oddechowych <sup>#</sup> , kaszel, wodnista wydzielina z nosa <sup>#</sup> <u>Rzadko</u> Zapalenie płuc <sup>#</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Biegunka**, nudności <u>Niezbyt często:</u> Ból brzucha, ból w górnej części brzucha <sup>#</sup> , wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste 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>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby**

	<p><u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa</p> <p><u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczk*, 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</p> <p><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></p> <p><u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczyń ruchomy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p><u>Często</u> Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn<sup>#</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów<sup>#</sup>, ból pleców, sztywność mięśniowo-stawowa<sup>#</sup>, sztywność stawów<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, zespół stożka rotatorów<sup>#</sup>, zespół bólu wielomięśniowego<sup>#</sup></p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz, parcie na mocz, zakażenie dróg moczowych<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u> Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek</p>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p><u>Niezbyt często</u> Zaburzenia erekcji</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><u>Często</u> Obrzęk, zmęczenie</p> <p><u>Niezbyt często</u> Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u> Pragnienie, uczucie gorąca<sup>#</sup></p>
Badania diagnostyczne	<p><u>Niezbyt często</u> Zwiększenie stężenia 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 stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR<sup>#</sup></p> <p><u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*</p>

Urazy, zatrucia i powikłania 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 III.
- # 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 oddzielenie się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febuksostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie 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 złuszczyjących wysypek, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowymi (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Objawy dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość zaostrenia 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 podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślełą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i allopurynol (346 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), tylko u 22 (6,4%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, to jest u 11 (6,4%) pacjentów w każdej leczzonej grupie. Większość działań niepożądanych była albo łagodna albo umiarkowana.

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

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy

#### Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: krwawienie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

##### Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną produktu ADENURIC wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 1832 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym fazy 3 produkt ADENURIC wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymania 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 pomiary stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu ADENURIC, pierwszym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

*Badanie APEX:* APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg na dobę (n=267), ADENURIC 120 mg na dobę (n=269), ADENURIC 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 wyższość zarówno ADENURIC 80 mg na dobę, jak i ADENURIC 120 mg na dobę w porównaniu z grupą leczenia otrzymującą standardowo stosowane dawki allopurynolu 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

*Badanie FACT:* FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem

kluczowym fazie 3. Dokonano randomizacji siedemset sześćdziesięciu (760) pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=256), ADENURIC 120 mg na dobę (n=251) lub allopuryinol 300 mg na dobę (n=253).

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

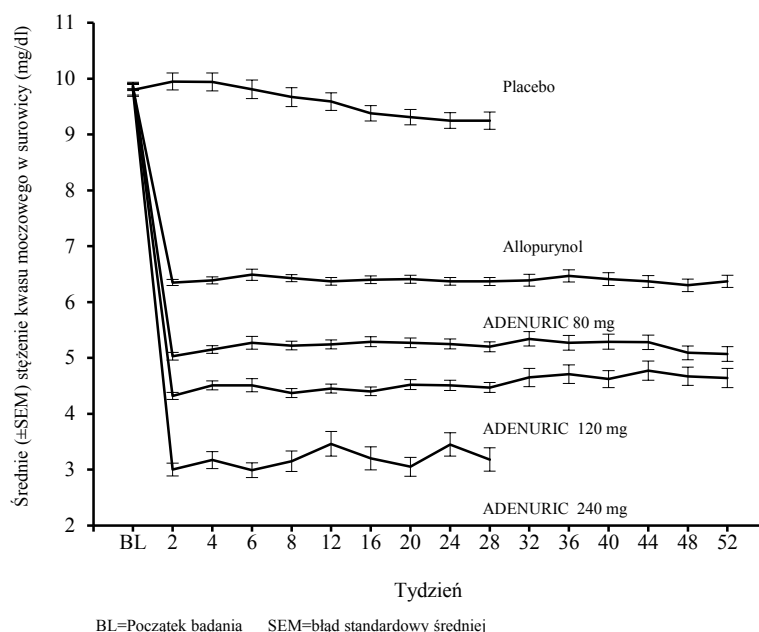
**Tabela 2**  
**Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μmol/l)**  
**Ostatnie trzy comiesięczne wizyty**

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

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

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

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



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

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

Badanie CONFIRMS – badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febuksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczaniową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: ADENURIC 40 mg na dobę (n=757), ADENURIC 80 mg na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek



(klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

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

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek*

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

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

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

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl*

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

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

*Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej*

Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febeksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febeksostat 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% (febeksostat pacjentów dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

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

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

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

*Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające*

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym fazy 3., otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzającym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=649), ADENURIC 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 3% pacjentów wymagającymi leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i miesiącach 30-36.

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

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy II, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania 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  $\mu$ mol/l) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

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

*Długotrwałe badania po wprowadzeniu do obrotu*

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

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

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

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 ślepią próbą.

Ogółem 56,6% pacjentów zakończyło badanie przed czasem i 45% pacjentów nie stawiło 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 febuksostatu niż dla allopurynolu (7,8% vs 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez wyższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

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

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego). Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi <0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febuksostat lub allopurynol. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu FAST był czas do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia zawartego w złożonym punkcie końcowym Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), który obejmuje: i) hospitalizację z powodu nie prowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – acute coronary syndrome); ii) nie prowadzący do zgonu udar; iii) zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Analiza pierwotna oparta była na podejściu „on-treatment” (OT).

Ogółem 6128 pacjentów zostało przydzielonych losowo, 3063 do grupy leczonej febuksostatem i 3065 do grupy leczonej allopurynolem.

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

Leczenie febuksostatem 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 febuksostatem było mniej zgonów (62 zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 108 zgonów ze wszystkich powodów) niż w grupie leczonej allopurynolem (82 zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 174 zgonów ze wszystkich powodów).

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

### *Zespół rozpadu guza*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Adenuric w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza oceniano w badaniu FLORENCE (FLO-01). Wykazano, że Adenuric skuteczniej i szybciej zmniejsza stężenie kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy III, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania produktu Adenuric w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynołu [ $\pm$  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. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy (AUC sUA<sub>1-8</sub>) i zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (sC), w obu przypadkach od wartości wyjściowych do wartości w dniu 8.

Ogólnie, do badania włączono 346 pacjentów z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii z umiarkowanym/wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość AUC sUA sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) była znacznie niższa dla produktu Adenuric ( $514,0 \pm 225,71$  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 produktu Adenuric od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy produktem Adenuric 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 produktu Adenuric i allopurynołu; ryzyko względne:  $0,875$  [95% przedział ufności:  $0,4408$ ;  $1,7369$ ];  $p = 0,8488$ ) ani potwierdzonego klinicznie TLS (1,7% i 1,2% odpowiednio w ramieniu produktu Adenuric i allopurynołu, 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 produktu Adenuric i allopurynołu 67,6% i 64,7% oraz 6,4% i 6,4%. W badaniu FLORENCE wykazano, że produkt Adenuric był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących produkt Adenuric 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 obszar pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febeksostatu wzrastały proporcjonalnie do dawki, po pojedynczej dawce i dawkach wielokrotnych z zakresu 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC dla febeksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febeksostatu stwierdzono średni półokres eliminacji końcowej ( $t_{1/2}$ ) wynoszący około 5 do 8 godzin.

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

### *Wchłanianie*

Febeksostat jest szybko ( $t_{max}$  1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po 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 produktu febeksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

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

### *Dystrybucja*

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

### *Biotransformacja*

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

### *Eliminacja*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stężenie  $C_{max}$  febeksostatu nie zmieniało

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

#### *Niewydolność wątroby*

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością wątroby wartości  $C_{max}$  i AUC febeksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

#### *Wiek*

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

#### *Płeć*

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

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

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

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

#### *Karcynogeneza, mutageneza, zmniejszenie płodności*

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

Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febeksostatu.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### *Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Hydroksypropyloceluloza  
Sodu kroskarmeloza  
Krzemionka koloidalna, uwodniona

### *Otoczka tabletki*

Żółcień Opadry II 85F42129 zawierająca:  
Polialkohol winylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysty blister (Aclar/PCV/aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierający 14 tabletek.

Produkt ADENURIC 120 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

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

EU/1/08/447/003  
EU/1/08/447/004  
EU/1/08/447/009  
EU/1/08/447/010  
EU/1/08/447/011  
EU/1/08/447/012  
EU/1/08/447/019  
EU/1/08/447/020  
EU/1/08/447/021  
EU/1/08/447/022  
EU/1/08/447/023  
EU/1/08/447/024

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2008  
Data przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

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

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



## **ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA  
ZWOLNIENIE SERII**

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

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

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

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
FR-38300 Bourgoin Jallieu  
Francja

lub

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Niemcy

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

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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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

### **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

### Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADENURIC 80 mg tabletki powlekane  
Febuksostat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki zawiera 80 mg febuksostatu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę (jednowodną).  
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
42 tabletki powlekane  
56 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Podmiot odpowiedzialny:  
Menarini International O. L. S. A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

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

EU/1/08/447/001 28 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/002 84 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/005 42 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/006 14 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/007 56 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/008 98 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/013 14 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/014 28 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/015 42 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/016 56 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/017 84 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/018 98 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

ADENURIC 80 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC: (numer)  
SN: (numer)  
NN: (numer)

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH**

**FOLIOWYCH**

**BLISTER PVC/ACLAR/ALUMINIUM LUB BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADENURIC 80 mg tabletki  
Febuksostat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Menarini International O. L. S. A.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Exp:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Pn.  
Wt.  
Śr.  
Czw.  
Pt.  
Sob.  
Ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADENURIC 120 mg tabletki powlekane  
Febuksostat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki zawiera 120 mg febuksostatu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę (jednowodną).  
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
42 tabletki powlekane  
56 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**



**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Podmiot odpowiedzialny:  
Menarini International O. L. S. A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

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

EU/1/08/447/003 28 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/004 84 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/009 14 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/010 42 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/011 56 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/012 98 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/019 14 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/020 28 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/021 42 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/022 56 tabletek powlekanych  
EU/1/08/447/023 84 tabletki powlekane  
EU/1/08/447/024 98 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

ADENURIC 120 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH**

**FOLIOWYCH**

**BLISTER PVC/ACLAR/ALUMINIUM LUB BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADENURIC 120 mg tabletki  
Febuksostat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Menarini International O. L. S. A.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Exp:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Pn.  
Wt.  
Śr.  
Czw.  
Pt.  
Sob.  
Ndz.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

### ADENURIC 80 mg tabletki powlekane ADENURIC 120 mg tabletki powlekane Febuksostat

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADENURIC i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADENURIC
3. Jak stosować lek ADENURIC
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADENURIC
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ADENURIC i w jakim celu się go stosuje

Tabletki ADENURIC zawierają substancję czynną febuksostat i są stosowane w leczeniu dny moczanowej, która wiąże się z występowaniem nadmiaru związku chemicznego nazywanego kwasem moczowym (moczynu) w organizmie. U niektórych osób ilość kwasu moczowego we krwi zwiększa się i może stać się za duża, aby związek pozostawał rozpuszczony. W takim przypadku mogą tworzyć się kryształy moczanu wewnątrz oraz wokół stawów i nerek. Powstające kryształy mogą wywoływać nagły, silny ból, zaczerwienienie, uczucie ciepła i obrzęk stawu (tzw. napad dny moczanowej). Jeśli choroba jest nieleczona, wewnątrz i wokół stawów mogą tworzyć się większe złogi tzw. guzki dnawe. Guzki dnawe mogą powodować uszkodzenia stawów i kości.

ADENURIC działa poprzez zmniejszenie stężenia kwasu moczowego. Utrzymywanie małego stężenia kwasu moczowego poprzez stosowanie leku ADENURIC raz na dobę zatrzymuje powstawanie kryształów i z czasem zmniejsza objawy. Utrzymanie dostatecznie małych stężeń kwasu moczowego przez odpowiednio długi okres może również prowadzić do zmniejszenia się guzków dnawych.

ADENURIC 120 mg tabletki jest również stosowany w leczeniu i zapobieganiu wysokiemu stężeniu kwasu moczowego we krwi, który może występować podczas rozpoczynania chemioterapii raka krwi. Gdy stosuje się chemioterapię, komórki nowotworowe są niszczone, a stężenie kwasu moczowego we krwi zwiększa się odpowiednio, o ile nie zapobiega się powstawaniu kwasu moczowego.

Adenuric jest dla osób dorosłych.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADENURIC

##### Kiedy nie stosować leku ADENURIC:

- jeśli pacjent ma uczulenie na febuksostat, lub na którykolwiek z pozostałych składników tych tabletek (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADENURIC należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca, problemy z sercem lub udar;
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały choroby nerek i (lub) ciężkie reakcje alergiczne na Allopuryinol (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej)
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały choroby wątroby lub nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby;
- jeśli pacjent leczony jest z powodu dużego stężenia kwasu moczowego w wyniku choroby nowotworowej lub zespołu Lescha-Nyhana (rzadka choroba dziedziczna, w której występuje za dużo kwasu moczowego we krwi);
- jeśli pacjent ma problemy z tarczycą

W razie wystąpienia reakcji alergicznej na ADENURIC należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku (patrz też punkt 4).

Możliwe objawy reakcji alergicznej to:

- wysypka w tym ciężkie postaci wysypki (np. pęcherzyki, guzki, swędząca, złuszcząca wysypka), świąd
- obrzęk kończyn lub twarzy
- trudności w oddychaniu
- gorączka i powiększenie węzłów chłonnych
- ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne z zatrzymaniem akcji serca i krążenia.

Lekarz może podjąć decyzję o trwałym zaprzestaniu leczenia lekiem ADENURIC.

Zgłaszano rzadkie przypadki potencjalnie zagrażających życiu wysypek skórnych (zespół Stevensa-Johnsona) podczas stosowania leku ADENURIC, objawiające się początkowo w postaci czerwonawych, koncentrycznych plam lub okrągłych plam często z pęcherzykami na tułowiu. Objawy mogą też obejmować owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów i zapalenie spojówek (zaczerwienienie i obrzęk wokół oczu). Wysypka może rozszerzyć się i powodować złuszczenie i oddzielanie się naskórka.

W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa – Johnsona podczas leczenia lekiem ADENURIC, leczenia febuksostatem nie wolno rozpoczynać ponownie. W przypadku wystąpienia wysypki lub wymienionych objawów skórnych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i poinformować o przyjmowaniu febuksostatu.

Jeśli u pacjenta występuje napad dny moczanowej (nagle pojawienie się silnego bólu, tkliwości, zaczerwienienia, uczucia ciepła i obrzęku stawu): przed pierwszym rozpoczęciem leczenia lekiem ADENURIC należy odczekać, aż napad dny osłabnie.

U niektórych osób napady dny moczanowej mogą się zaostrzać w przypadku rozpoczynania leczenia pewnymi lekami kontrolującymi stężenia kwasu moczowego. Zaostrzenia nie występują u każdego, ale zaostrzenie może wystąpić, nawet jeśli pacjent stosuje lek ADENURIC, a szczególnie w trakcie pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. Ważne jest kontynuowanie zażywania leku ADENURIC nawet, jeśli u pacjenta wystąpi zaostrzenie, ponieważ ADENURIC nadal zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Wraz z upływem czasu napady dny moczanowej będą występować rzadziej i będą mniej bolesne, jeśli lek ADENURIC będzie stosowany codziennie.

Lekarz często przepisuje inne leki, jeśli są niezbędne, aby pomóc zapobiec lub leczyć objawy zaostrzenia (takie jak ból i obrzęk stawu).

U pacjentów, którzy mają bardzo wysokie stężenie kwasu moczowego (np. przechodzących chemioterapię), leczenie lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego może prowadzić do nagromadzenia ksantyny w drogach moczowych z możliwością powstania kamieni, mimo że nie obserwowano tego u pacjentów leczonych lekiem ADENURIC z powodu zespołu rozpadu guza.

Lekarz może poprosić o wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia, czy czynność wątroby jest prawidłowa.

## **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

## **Inne leki i ADENURIC**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Sz szczególnie istotne jest poinformowanie lekarza lub farmaceuty w przypadku stosowania leków zawierających dowolne z niżej wymienionych substancji, ponieważ mogą one oddziaływać z lekiem ADENURIC, a lekarz może wówczas rozważyć podjęcie niezbędnych środków:

- merkaptopuryna (stosowana w leczeniu raka),
- azatiopryna (stosowana w celu zmniejszenia odpowiadzi układu odpornościowego),
- teofilina (stosowana w leczeniu astmy).

## **Ciąża i karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy ADENURIC może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Leku ADENURIC nie należy stosować w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy ADENURIC może przenikać do pokarmu kobiecego. Nie należy stosować leku ADENURIC, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy jednak mieć świadomość, że w trakcie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, senność, niewyraźne widzenie i drętwienie lub mrowienie. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **ADENURIC zawiera laktozę**

Tabletki ADENURIC zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję pewnych cukrów, przed zastosowaniem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

## **ADENURIC zawiera sól**

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

## **3. Jak stosować lek ADENURIC**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to jedna tabletkę na dobę. Z tyłu blistra jest umieszczone oznaczenie dni tygodnia, ułatwiające sprawdzenie, czy każdego dnia została przyjęta dawka leku.
- Tabletki należy przyjmować doustnie; lek można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

*Dna moczaniowa*

ADENURIC jest dostępny w postaci tabletek 80 mg i tabletek 120 mg. Lekarz przepisze najodpowiedniejszą dawkę leku dla pacjenta.

Lek ADENURIC należy stosować codziennie, nawet jeśli nie występuje zaostrzenie lub napad dny moczanowej.

#### Zapobieganie i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworu.

Lek Adenuric jest dostępny w postaci tabletek 120 mg.

Przyjmowanie leku Adenuric należy rozpocząć dwa dni przed chemioterapią i kontynuować zgodnie z zaleceniem lekarza. Leczenie jest zwykle krótkoterminowe.

Linia podziału na tabletkę 80 mg tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADENURIC**

W razie przypadkowego przedawkowania należy zapytać się lekarza o sposób postępowania lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym.

#### **Pominięcie zastosowania leku ADENURIC**

W przypadku pominięcia dawki leku ADENURIC należy ją zażyć, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni, chyba że zbliżyła się pora na przyjęcie kolejnej dawki, w którym to przypadku należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną o normalnej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku ADENURIC**

Nie należy przerywać stosowania leku ADENURIC bez zasięgnięcia porady lekarza, nawet w przypadku lepszego samopoczucia. Przerwanie stosowania leku ADENURIC może spowodować, że stężenie kwasu moczowego zacznie ponownie się zwiększać, a objawy mogą się zaostrzyć z powodu powstawania nowych kryształów moczynu wokół stawów lub w stawach oraz w nerkach.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego, jeśli wystąpią następujące rzadkie (występujące u 1 na 1000 pacjentów) reakcje niepożądane ponieważ mogą one prowadzić do wystąpienia poważnych reakcji alergicznych:

- reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość na lek (patrz też punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- potencjalnie zagrażające życiu wysypki skórne charakteryzujące się tworzeniem się pęcherzyków i łuszczeniem się skóry i wewnętrznych powierzchni jam ciała np. jamy ustnej i narządów płciowych, bolesne owrzodzenie jamy ustnej i (lub) okolic narządów płciowych ze współistniejącą gorączką, bólem gardła i zmęczeniem (zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) lub powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (do niewydolności wątroby), podwyższeniem liczby białych krwinek (reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi – ang. - DRESS) (patrz punkt 2).
- uogólnione wysypki skórne

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- biegunka,
- ból głowy,
- wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, patrz poniżej punkty „niezbyt często” i „rzadko”),
- nudności,
- zaostrzenie objawów dny,
- zlokalizowane obrzęki spowodowane gromadzeniem się płynu w tkankach (obrzęk),
- zawroty głowy,
- duszność,
- świąd,
- ból kończyn, ból mięśni lub stawów,
- zmęczenie.

Inne działania niepożądane niewymienione powyżej są wymienione poniżej.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie apetytu, zmiana stężenia cukru we krwi (cukrzyca), której objawem może być nadmierne pragnienie, zwiększone stężenie tłuszczów we krwi, zwiększenie masy ciała
- zanik popędu płciowego,
- zaburzenia snu, senność,
- uczucie drętwienia, mrowienie, osłabienie lub zmiana czucia dotyku (niedoczulica, niedowład lub parestezje), zaburzenia smaku, osłabienie odczuwania zapachów (osłabienie węchu),
- nieprawidłowości w zapisie EKG pracy serca, nieregularne albo szybkie bicie serca, uczucie kołatania serca (palpitacja),
- uderzenia gorąca lub zaczerwienienie (np. zaczerwienienie twarzy lub szyi), podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, krwawienie (krwotok, zaobserwowane tylko u pacjentów przyjmujących chemioterapię z powodu chorób krwi),
- kaszel, dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, zapalenie przewodów nosowych i (lub) gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych,
- suchość w jamie ustnej, ból brzucha lub uczucie dyskomfortu w brzuchu albo oddawanie gazów, ból w górnej części brzucha, zgaga lub niestrawność, zaparcie, częstsze oddawanie stolców, wymioty, uczucie dyskomfortu w żołądku,
- swędząca wysypka, pokrzywka, zapalenie skóry, przebarwienie skóry, małe, czerwone lub fioletowe plamy na skórze, małe, płaskie czerwone plamy na skórze, płaskie, czerwone obszary na skórze pokryte niewielkimi guzkami, wysypka, miejscowe zaczerwienienie i plamy na skórze, nadmierne pocenie się, poty nocne, łysienie, zaczerwienienie skóry (rumień), łuszczyca, wyprysk, inne rodzaje zaburzeń skórnych,
- skurcz mięśni, osłabienie mięśni, zapalenie kaletki lub zapalenie stawów (zapalenie stawów, któremu zwykle towarzyszy ból, obrzęk i (lub) sztywność), ból pleców, kurcze mięśni, sztywność mięśni i (lub) stawów,
- krew w moczu, nieprawidłowe częste oddawanie moczu, nieprawidłowe wyniki analiz moczu (zwiększone stężenie białka w moczu), zmniejszenie zdolności nerek do prawidłowego funkcjonowania, zakażenie dróg moczowych,
- ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej,
- kamienie w pęcherzyku żółciowym lub drogach żółciowych (kamica żółciowa),
- wzrost stężenia TSH,
- zmiany składu chemicznego krwi lub liczby krwinek lub płytek (nieprawidłowe wyniki analizy krwi),
- kamienie nerkowe,
- zaburzenia erekcji,
- niedoczynność tarczycy,
- niewyraźne widzenie, zmiana widzenia,
- dzwonienie w uszach,



- katar,
- owrzodzenie jamy ustnej,
- zapalenie trzustki: częste objawy to ból brzucha, nudności i wymioty,
- nagłe parcie na mocz,
- ból,
- złe samopoczucie,
- zwiększenie INR,
- uraz,
- obrzęk warg.

**Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów):**

- uszkodzenie mięśni, stan, który w odosobnionych przypadkach może być ciężki. Mogą wystąpić zaburzenia ze strony mięśni, ze współistniejącym złym samopoczuciem lub wysoką gorączką, spowodowanymi uszkodzeniem mięśni. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia.
- ciężki obrzęk głębokich warstw skóry, szczególnie w obrębie warg, oczu, narządów płciowych, dłoni, stóp lub języka z możliwymi nagłymi trudnościami w oddychaniu
- wysoka gorączka z wysypką odropodobną, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (do niewydolności wątroby), podwyższeniem liczby białych krwinek (leukocytoza z lub bez eozynofilii)
- wysypki różnego rodzaju (np. z białymi plamami, z pęcherzami, z ropnymi pęcherzami, z łuszczeniem się skóry, wysypka odropodobna), rozlany rumień, martwica, pęcherze na skórze i błonach śluzowych powodujące rozwarstwianie się i możliwość wystąpienia posocznicy (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- nerwowość
- odczuwanie pragnienia
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie apetytu, niekontrolowana utrata apetytu (anoreksja)
- nieprawidłowa, mała liczba krwinek (białych lub czerwonych krwinek lub płytek)
- zmiany w moczu lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu związane z zapaleniem nerek (cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek)
- zapalenie wątroby
- zażółcenie skóry (żółtaczką)
- zakażenie pęcherza moczowego
- uszkodzenie wątroby
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (wskaźnik uszkodzenia mięśni)
- nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- depresja
- zaburzenia snu
- utrata węchu
- uczucie pieczenia
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- zapaść krążeniowa
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- owrzodzenie jamy ustnej; zapalenie jamy ustnej
- perforacja przewodu pokarmowego
- zespół stożka rotatorów
- zespół bólu wielomięśniowego
- uczucie gorąca
- nagła utrata widzenia spowodowana niedrożnością tętnicy w oku

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Adenuric

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na folii blistra z tabletkami po oznaczeniu „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek ADENURIC

Substancją czynną leku jest febuksostat.  
Każda tabletką zawiera 80 mg lub 120 mg febuksostatu.

Pozostałe substancje pomocnicze to:

*Rdzeń tabletki:* laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna uwodniona.  
*Otoczka tabletki:* Opadry II Yellow 85F42129 zawierająca: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E 172).

### Jak wygląda lek ADENURIC i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane ADENURIC mają barwę bladożółtą lub żółtą i są w kształcie kapsułki. Tabletki powlekane 80 mg są oznaczone jednostronnie symbolem „80” z linią podziału na drugiej stronie. Tabletki powlekane 120 mg są oznaczone jednostronnie symbolem „120”.

Lek ADENURIC 80 mg i 120 mg jest pakowany w przezroczyste blistry (Aclar/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierające 14 tabletek.

Lek ADENURIC 80 mg i 120 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny:

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

#### Wytwórca:

Patheon France

40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Francja

**lub**

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

**Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +468355933

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

Laboratorios Menarini S.A.  
Tel: +34-93 462 88 00

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Manrini Hrvatska d.o.o.  
Tel : +385 1 4821 361

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd

**Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC”  
Tel: +370 52 691 947

**Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 1799 7320

**Malta**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +352 264976

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +468355933

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH.  
Tel: +43 1 879 95 85-0

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500

**România**

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +468355933

**Italia**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210

Ljubljana d. o.o.

Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY  
Puh/Tel: +358 403 000 760

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +468355933

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.