

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Krka 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg febuksostatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- Laktoza (jednowodna): 73 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Febuxostat Krka jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Osoby w wieku podeszłym

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

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

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

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

Alergia/nadwrażliwość na produkt leczniczy

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

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

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

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

Ostre napady dny (zaostrzenia dny moczanowej)

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

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

Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach.

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

Pacjenci po przeszczepach narządów

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

Teofilina

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

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 zaobserwowano łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu

czynnościowego wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febeksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia tarczycy

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

Nie przeprowadzono badań interakcji febeksostatu z innymi cytotoksycznymi środkami chemioterapeutycznymi. Nie są dostępne żadne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania febeksostatu w trakcie innego leczenia cytotoksycznego.

Rosiglitazon/substraty CYP2C8

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

Teofilina

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

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febuksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych uczestników badań równoczesne stosowanie febuksostatu i naproksenu w dawce 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febuksostat (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zdarzeń niepożądanych.

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

Leki indukujące glukuronidację

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

Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

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

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych ochotników dawka 120 mg febuksostatu raz na dobę powodowała zwiększenie średnio 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 zubojujące sok żołądkowy

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

plodu/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. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), niedoczynność tarczycy [#]
Zaburzenia oka	<u>Niezbyt często</u> Niewyraźne widzenie <u>Rzadko</u> Niedrożność tętnicy siatkówki [#]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość, nastrój depresyjny [#] , zaburzenia snu [#]
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy, zawroty głowy [#] <u>Niezbyt często</u> Parestezje, niedowład połowiczny, letarg [#] , senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu <u>Rzadko</u> Utrata smaku [#] , uczucie pieczenia [#]
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Niezbyt często</u> Szumy uszne <u>Rzadko</u> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [#]
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, arytmia [#] <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 [#]
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 [#] , kaszel, wodnista wydzielina z nosa [#] <u>Rzadko</u> Zapalenie płuc [#]
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Biegunka**, nudności <u>Niezbyt często</u> Ból brzucha, ból w górnej części brzucha [#] , wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg [#] , zapalenie trzustki <u>Rzadko</u> Perforacja układu pokarmowego [#] , zapalenie jamy ustnej [#]

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p><u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby**</p> <p><u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa</p> <p><u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby, żółtaczk*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego[#]</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, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk, rumień[#], poty nocne[#], łuszczyca[#], swędząca wysypka[#]</p> <p><u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, wysypka 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[#]</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie stawów, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów[#], ból pleców, sztywność mięśniowo-stawowa[#], sztywność stawów[#]</p> <p><u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, , zespół stożka rotatorów[#], zespół bólu wielomięśniowego[#]</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwiomocz, częstomocz, białkomocz, parcie na mocz, zakażenie dróg moczowych[#]</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[#]</p> <p><u>Rzadko</u> Pragnienie, uczucie gorąca[#]</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 kreatyny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR[#]</p> <p><u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, czas kaolinowo-kefalinowy,, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności</p>

	fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> Urazy [#]

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy

krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydy lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną febuksostatu wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym 3 fazy febuksostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febuksostatu, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl 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), febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=267), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=269), febuksostat w dawce 240 mg raz na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg raz na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl lub 100 mg raz na dobę [n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febuksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

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

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

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

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

Badanie	Febuksostat 80 mg raz na dobę	Febuksostat 120 mg raz na dobę	Allopurynol 300/100 mg raz na dobę ¹
---------	----------------------------------	-----------------------------------	--

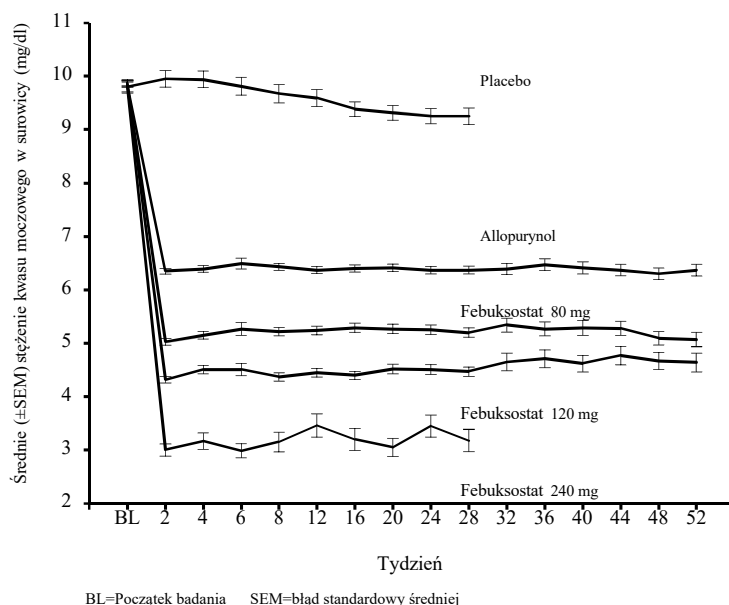
APEX (28 tygodni)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

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

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

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

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



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

Dawkę 240 mg febeksostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febeksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej maksymalnej dawki.

Badanie CONFIRMS: badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febeksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febeksostat w dawce 40 mg raz na dobę (n=757), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=756) lub allopuryinol w dawce 300/200 mg raz na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej ($357 \mu\text{mol/l}$) 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 $\leq 2,0$ mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febeksostatu u 44% (80 mg raz na dobę), 45% (120 mg raz na dobę) i 60% (240 mg raz na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol w dawce 100 mg raz na dobę i placebo.

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

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy u pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że 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 ≥ 10 mg/dl

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

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 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 w dawce 80 mg, 120 mg), 14% (allopurynol w dawce 300 mg) i 20% (placebo) badanych.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej 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 liczebnie mniejszy w grupach, które osiągnęły średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl lub <4,0 mg/dl w porównaniu z grupą, która osiągnęła średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania \geq 6,0 mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępy czasowe tydzień 20-24 do tygodnia 49-52).

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

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

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

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

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

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

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy 2, otwartym, wielośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepiony sposób w badaniu TMX-00-004.

116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawkowania w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl i 38% wymagało dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia końcowej dawki podtrzymującej.

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

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

Długotrwałe badania po wprowadzeniu do obrotu

Badanie CARES było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym zdarzenia sercowo-naczyniowe

występujące przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z dną moczanową i ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie w tym: zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zabiegi rewaskularyzacji naczyń serca lub mózgu, udar, hospitalizacja z powodu przemijającego ataku niedokrwienego, choroba naczyń obwodowych lub cukrzyca z oznakami powikłań mikro- lub makronaczyniowych.

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

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

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

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

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

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

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

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego). Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febuksostat lub allopurynol. 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 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 108 zgonów ze wszystkich powodów) niż w grupie leczonej allopurynolem (82 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 174 zgony ze wszystkich powodów). Odnotowano znaczniejsze obniżenie stężenia kwasu moczowego w przypadku leczenia 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 febuksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febuksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki i (lub) farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febuksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu dawek 80 mg i 120 mg raz na dobę stężenie C_{max} wynosiło odpowiednio 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ 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 febuksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość C_{max} febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu zwiększała się około 1,8 razy od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{max} i AUC aktywnych metabolitów zwiększały się odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugh'a) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugh'a) zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{max} i AUC febeksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugh'a).

Wiek

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

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febeksostatu stwierdzono większe wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{max} i AUC

skorygowane ze względu na masę ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w związku z płcią pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Karcynogeneza, 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 złogami 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
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna, uwodniona
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07/12/2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Krka 120 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg febuksostatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- laktoza (jednowodna): 109 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy Febuxostat Krka jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Zespół rozpadu guza:

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

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

Osoby w wieku podeszłym

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zespół rozpadu guza (TLS): w badaniu głównym fazy 3 (FLORENCE) tylko pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby byli wyłączeni z udziału w badaniu. U pacjentów biorących udział w badaniu nie było konieczne dostosowanie dawki ze względu na zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

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

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

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

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego febuxostatatu 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 febuksostatem należy ściśle monitorować czynność serca jeżeli jest to uzasadnione klinicznie.

Alergia/nadwrażliwość na produkt leczniczy

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

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

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

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

Odkładanie się złogów ksantyny

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

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

Pacjenci po przeszczepach narządów

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

Teofilina

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

Zaburzenia wątroby

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

Zaburzenia tarczycy

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

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

Teofilina

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

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

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

Febeksostat może być podawany jednocześnie z naproksenem bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub naproksenu.

Leki indukujące glukuronidację

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

Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

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

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych ochotników dawka 120 mg febuksostatu raz na dobę powodowała zwiększenie średnio 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 zobojętniające sok żołądkowy

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/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. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymienione są częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem. Częstość występowania została podana w oparciu o badania i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z dną moczanową.

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

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

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

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

	Zapalenie stawów, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki, obrzęk stawów [#] , ból pleców, sztywność mięśniowo-stawowa [#] , sztywność stawów [#] <u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, zespół stożka rotatorów [#] , zespół bólu wielomięśniowego [#]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwiomocz, częstomocz, białkomocz, parcie na mocz, zakażenie dróg moczowych [#] <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, złe samopoczucie [#] <u>Rzadko</u> Pragnienie, uczucie gorąca [#]
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR [#] <u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, czas kaolinowo-kefalinowy,, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> Urazy [#]

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febuksostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką 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 złuszczenia wysypek, zmiany skórne, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielu narządów (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

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

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i allopuryinol (346 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), tylko u 22 (6,4%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, to jest u 11 (6,4%) pacjentów w każdej leczonej grupie. Większość działań niepożądanych była albo łagodna albo umiarkowana.

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

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: krwawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyliny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febeksostatu wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym 3 fazy febeksostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febeksostatu, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

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

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

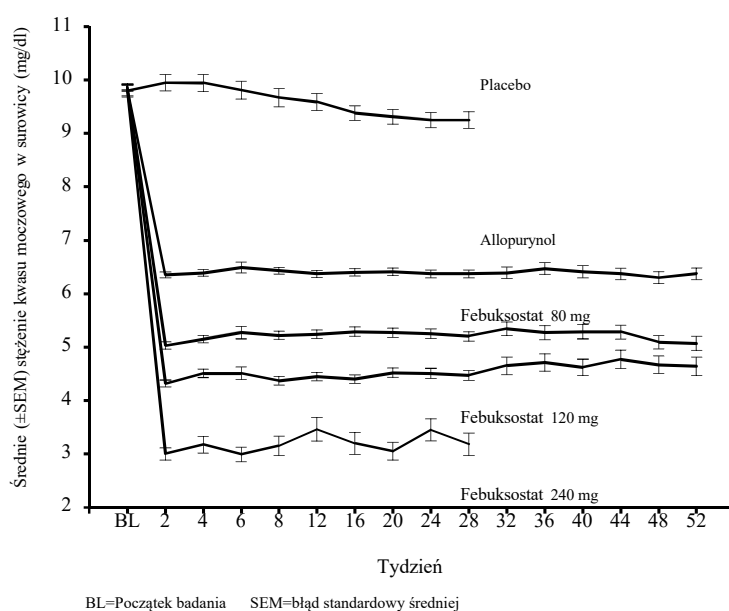
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

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

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

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

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



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

Dawkę 240 mg febeksostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febeksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej maksymalnej dawki.

Badanie CONFIRMS: badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febeksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczaniową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febeksostat w dawce 40 mg raz na dobę (n=757), febeksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg raz na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczaniowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni. Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej (357 μmol/l) wyniósł, odpowiednio, 45 % w przypadku febeksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febeksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (badania APEX i FACT) był licznie mniejszy w grupach, które osiągnęły średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl lub $<4,0$ mg/dl w porównaniu z grupą, która

osiągnęła średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania $\geq 6,0$ mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępy czasowe tydzień 20-24 do tygodnia 49-52).

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

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

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

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

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

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

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy 2, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposobie w badaniu TMX-00-004.

116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawkowania w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dl i 38% wymagało dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia końcowej dawki podtrzymującej.

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

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

Długotrwałe badania po wprowadzeniu do obrotu

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

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

W celu osiągnięcia stężenia kwasu moczowego w surowicy mniejszego niż 6,0 mg/dl, dawkę 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 ślełą próbą.

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

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

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

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

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego). Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febuksostat lub allopurynol. 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 udaru; 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 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 108 zgonów ze wszystkich powodów) niż w grupie leczonej allopurynolem (82 zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i 174 zgony ze wszystkich powodów).

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

Zespół rozpadu guza

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

Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania febuksostatu w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynołu $[\pm \text{odchylenie standardowe}]$: $349,7 \pm 112,90$ mg). Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasbirykazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy ($AUC_{sUA_{1-8}}$) i zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (sC), w obu przypadkach od wartości wyjściowych do wartości w dniu 8.

Ogólnie, do badania włączono 346 pacjentów z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii z umiarkowanym/wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość $AUC_{sUA_{1-8}}$ (mgxh/dl) była znamienne niższa dla febuksostatu ($514,0 \pm 225,71$ w porównaniu do $708,0 \pm 234,42$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $-196,794$ [95% przedział ufności: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego było znacząco mniejsze w przypadku febuksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febuksostatem i allopurynolem (odpowiednio: $-0,83 \pm 26,98$ w porównaniu do $-4,92 \pm 16,70$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $4,0970$ [95% przedział ufności: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego odpowiednio w ramieniu febuksostatu i 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 febuksostatu i allopurynołu, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowanie wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla febuksostatu i allopurynołu 67,6% i 64,7% oraz 6,4% i 6,4%. W badaniu FLORENCE wykazano, że febuksostat był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących febuksostat i rasbirykazę.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu zwiększały się proporcjonalnie do dawki, po pojedynczej dawce i dawkach wielokrotnych z zakresu 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febuksostatu stwierdzono średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszący około 5 do 8 godzin.

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

Wchłanianie

Febuksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po 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 febuksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Febuksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febuksostatu znakowanego radioizotopem ^{14}C około 49% dawki produktu stwierdzano w moczu w

postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanach metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanach metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość C_{max} febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu zwiększała się około 1,8 razy od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{max} i AUC aktywnych metabolitów zwiększały się odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{max} i AUC febeksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

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

Płeć

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07/12/2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Krka 80 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (jednowodną).
Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Febuxostat Krka 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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

Febuxostat Krka 120 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (jednowodną).

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

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

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

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Febuxostat Krka 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Krka 80 mg tabletki

febuksostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Krka 120 mg tabletki

febuksostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Febuxostat Krka 80 mg tabletki powlekane Febuxostat Krka 120 mg tabletki powlekane febuksostat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Febuxostat Krka i w jakim celu się go stosuje

Tabletki Febuxostat Krka zawierają substancję czynną febuksostat i są stosowane w leczeniu dny moczanowej, która wiąże się z występowaniem nadmiaru związku chemicznego nazywanego kwasem moczowym (moczanu) 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 złoże tzw. guzki dnawe. Guzki dnawe mogą powodować uszkodzenia stawów i kości.

Lek Febuxostat Krka działa poprzez zmniejszenie stężenia kwasu moczowego. Utrzymywanie małego stężenia kwasu moczowego poprzez stosowanie leku Febuxostat Krka 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.

Febuxostat Krka 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.

Lek Febuxostat Krka jest dla osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Febuxostat Krka

Kiedy nie stosować leku Febuxostat Krka

- jeśli pacjent ma uczulenie na febuksostat lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Febuxostat Krka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- 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 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 Febuxostat Krka 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 Febuxostat Krka.

Zgłaszano rzadkie przypadki potencjalnie zagrażających życiu wysypek skórnych (zespół Stevensa-Johnsona) podczas stosowania febuksostatu, 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 febuksostatem, leczenia lekiem Febuxostat Krka nie wolno rozpoczynać ponownie. W przypadku wystąpienia wysypki lub wymienionych objawów skórnych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i poinformować o przyjmowaniu tego leku.

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

U niektórych osób napady dny moczanowej mogą się zaostrzać w przypadku rozpoczynania leczenia pewnymi lekami kontrolującymi stężenie kwasu moczowego. Zaostrzenia nie występują u każdego, ale zaostrzenie może wystąpić, nawet jeśli pacjent stosuje lek Febuxostat Krka, a szczególnie w trakcie pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. Ważne jest kontynuowanie zażywania leku Febuxostat Krka nawet, jeśli u pacjenta wystąpi zaostrzenie, ponieważ Febuxostat Krka nadal zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Wraz z upływem czasu napady dny moczanowej będą występować rzadziej i będą mniej bolesne, jeśli lek Febuxostat Krka 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 febuksostatem 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 tego leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Lek Febuxostat Krka a inne leki

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Febuxostat Krka zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

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 Febuxostat Krka

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

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to jedna tabletkę na dobę. Linia podziału na tabletkę ma na celu tylko ułatwienie jej przełamania w przypadku, gdy pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki.
- Tabletki należy przyjmować doustnie; lek można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dna moczanowa

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

Lek Febuxostat Krka 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 Febuxostat Krka jest dostępny w postaci tabletek 120 mg.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Febuxostat Krka

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

Pominięcie zastosowania leku Febuxostat Krka

W przypadku pominięcia dawki leku Febuxostat Krka należy ją zażyć tak szybko, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni, chyba że zbliżyła się pora przyjęcia kolejnej dawki. W takim przypadku należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną o normalnej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Febuxostat Krka

Nie należy przerywać stosowania leku Febuxostat Krka bez zasięgnięcia porady lekarza, nawet w przypadku gdy pacjent czuje się lepiej. Przerwanie stosowania leku Febuxostat Krka może spowodować, że stężenie kwasu moczowego zacznie ponownie się zwiększać, a objawy mogą się zaostrzyć z powodu powstawania nowych kryształów moczanu 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 nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów) reakcje niepożądane, ponieważ mogą one prowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych:

- reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość na lek (patrz także 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 nie więcej niż 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 moczanowej
- 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 nie więcej niż 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 dolnych 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 stolca, 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 kończyn, 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 hormonu tyreotropowego (TSH)
- zmiany składu chemicznego krwi lub liczby krwinek lub płytek krwi (nieprawidłowe wyniki analizy krwi)
- kamienie nerkowe
- zaburzenia erekcji
- niedoczynność tarczycy
- niewyraźne widzenie, zmiana widzenia
- dzwonięcie 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 nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- uszkodzenie mięśni, stan, który w odosobnionych przypadkach może być ciężki. Mogą wystąpić zaburzenia ze strony mięśni, szczególnie ze współistniejącym złym samopoczuciem lub wysoką

- gorączką, spowodowanymi nieprawidłowym rozpadem 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 krwi)
 - 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 smaku
 - 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 farmaceutce. 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 Febuxostat Krka

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani 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 Febuxostat Krka

- Substancją czynną leku jest febuksostat.
Każda tabletkowa powlekana zawiera 80 mg febuksostatu.
Każda tabletkowa powlekana zawiera 120 mg febuksostatu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna uwodniona i magnezu stearynian w rdzeniu tabletki oraz alkohol poliwinylowy, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E 171), talk, żelaza tlenek, żółty (E 172) – tylko w tabletkach powlekanych 120 mg oraz żelaza tlenek, czerwony (E 172) – tylko w tabletkach powlekanych 80 mg w otoczce tabletki.
Patrz punkt 2 „Febuxostat Krka zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Febuxostat Krka i co zawiera opakowanie

Febuxostat Krka 80 mg tabletki powlekane (tabletki): różowawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Wymiary tabletki: około 16 mm x 8 mm. Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Febuxostat Krka 120 mg tabletki powlekane (tabletki): brązowożółte, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z linią podziału po obu stronach. Wymiary tabletki: około 19 mm x 8 mm. Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Febuxostat Krka dostępny jest w pudełku tekturowym zawierającym 14, 28, 56 lub 84 tabletki powlekane w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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