

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prohidna, 80 mg, tabletki powlekane

Prohidna, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Prohidna, 80 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 80 mg febuksostatu (w postaci febuksostatu magnezowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 76,50 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka zawiera 0,17 mmol (3,9 mg) sodu.

Prohidna, 120 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 120 mg febuksostatu (w postaci febuksostatu magnezowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 114,70 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka zawiera 0,25 mmol (5,86 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Prohidna, 80 mg, tabletki powlekane

Bładożółte lub żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z jednostronnie wytłoczonym symbolem „80”, $17,2 \pm 0,2$ mm długości, $6,2 \pm 0,2$ mm szerokości, $5,6 \pm 0,2$ mm grubości.

Prohidna, 120 mg, tabletki powlekane

Bładożółte lub żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z jednostronnie wytłoczonym symbolem „120”, $19,2 \pm 0,2$ mm długości, $8,2 \pm 0,2$ mm szerokości, $6,1 \pm 0,2$ mm grubości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Zapobieganiu i leczeniu przewlekłej 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 Prohidna jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Działanie produktu Prohidna 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 zaostrezeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

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

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

Osoby w wieku podeszłym

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Patrz również punkt 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykemii

Należy unikać leczenia febuksostatem u pacjentów z istniejącymi uprzednio ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub niestabilna dławica piersiowa), chyba że nie ma innych opcji terapeutycznych. Liczbowo większą częstość zdarzeń

sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nieprowadzący do zgonu, udar nieprowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuksostatem w porównaniu do grupy leczonej allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu do 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS (patrz punkt 5.1 gdzie podane są informacje dotyczące badań). Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach 3 fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat dla febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat dla allopurynolu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

W badaniu porejestracyjnym CARES (patrz punkt 5.1 aby zapoznać się ze szczegółami badania) odsetek występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE – Major Adverse Cardiac Events) był podobny u pacjentów leczonych febuksostatem oraz leczonych allopurynolem (HR 1,03; 95% CI 0,87–1,23) ale odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy w (4,3% vs 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73).

Zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)

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

Alergia i (lub) nadwrażliwość na produkt

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

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych lub reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub /nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna lub nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna lub w tym 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 ataku 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 moczanowej w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostżenie dny moczanowej można równolegle 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 produktu febuksostat 120 mg stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS). Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lesch-Nyhan.

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny. W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

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

Pacjenci po przeszczepach narządów

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

Teofilina

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

Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

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

Zaburzenia tarczycy

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

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

W oparciu o mechanizm działania hamującego XO przez febuksostat, nie zaleca się równoległego

stosowania tych leków. Hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji leków (poza teofiliną) metabolizowanych przez oksydazę ksantynową (XO) i febuksostatu u ludzi.

W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi cytotoksycznymi lekami chemoterapeutycznymi.

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

Rosiglitazon/substraty CYP2C8

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

Teofilina

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

Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

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

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

Leki indukujące glukuronidację

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

Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febeksostatu przy jednoczesnym podawaniu z hydrochlorotiazylem.

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

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

Leki zobojętniające sok żołądkowy

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febeksostat przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do pokarmu kobiecego i zaburzenia rozwoju karmionych młodych.

Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego piersią. Febeksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję do 48 mg/kg/dobę nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ febeksostatu 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 udziału w niebezpiecznych czynnościach do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że febeksostat nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Prohidna – 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do

obrotu u pacjentów z dną moczanową to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadkie przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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

Tabela 1: Reakcje niepożądane związane ze stosowaniem leku w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych oraz po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dną moczanową.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie TSH
Zaburzenia oka	<u>Rzadko</u> Niewyraźne widzenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony zwiększenie łaknienia, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Ból głowy <u>Niezbyt często</u> Zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczy, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Rzadko</u> Szumy uszne
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) <u>Rzadko</u> Nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> Duszność, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Biegunka**, nudności <u>Niezbyt często:</u> Ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przelykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy <u>Rzadko</u> Zapalenie trzustki, owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa <u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczk*, uszkodzenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej) <u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowaa polekowa
	<u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Niezbyt często</u> Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki <u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz <u>Rzadko</u> Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, parcie na mocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często</u> Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Często</u> Obrzęk <u>Niezbyt często</u> Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej <u>Rzadko</u> Pragnienie

Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi <u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
-----------------------	--

*

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

**

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

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

Opis niektórych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febeksostatu. 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 febeksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszczających wysypek, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowymi (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

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

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślełą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febeksostat 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 febeksostat 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną produktu febuksostat wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 1832 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym fazy 3 produkt febuksostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne pomiary 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 produktu febuksostat, pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

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

pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $>1,5$ mg/dl I $\leq 2,0$ mg/dl). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febeksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febeksostat 80 mg na dobę, jak i febeksostat 120 mg na dobę w *porównaniu* z grupą leczenia otrzymującą standardowo stosowane dawki allopurynolu 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 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 fazy 3. Dokonano randomizacji siedemset sześćdziesięciu (760) pacjentów: febeksostat 80 mg na dobę (n=256), febeksostat 120 mg na dobę (n=251) lub allopurinol 300 mg na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febeksostat 80 mg na dobę, jak i febeksostat 120 mg na dobę w *porównaniu* z grupą leczenia 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).

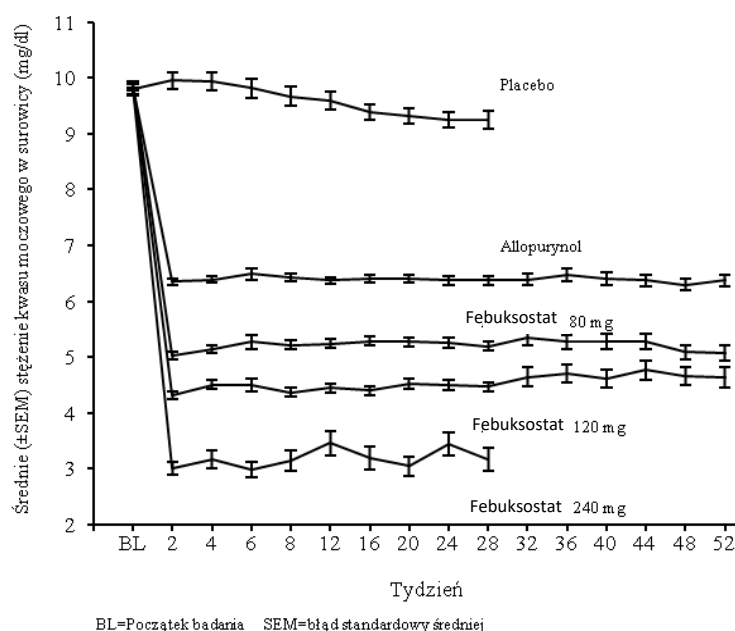
W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

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 /dobę	Febeksostat 120 mg	Allopurinol 300 / 100 mg / 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/ dobę (n=10: ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl) lub 300 mg/ dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz. * p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, [#] p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg			

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

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



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

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

Badanie CONFIRMS – badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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 sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: febeksostat 40 mg na dobę ($n=757$), febeksostat 80 mg na dobę ($n=756$) lub allopurinol w dawce 300/200 mg na dobę ($n=756$). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek

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

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

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 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 produktu febeksostat u 41% (80 mg na dobę), 48% (120 mg na dobę) i 66% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem 300 mg lub 100 mg na dobę i 0 % w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, leczonych 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) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

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

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

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

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

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

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

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

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

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy II, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepiiony 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 ($357 \mu\text{mol/l}$) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

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

Długotrwałe badania po wprowadzeniu do obrotu

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CARES był czas przed wystąpieniem pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego sercowo-naczyniowego (MACE – Major Adverse Cardiac Events), złożony z nieprowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego, nieprowadzącego do zgonu udaru, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niestabilnej dławicy piersiowej z nagłą koniecznością rewaskularyzacji wieńcowej. Punkty końcowe (pierwszorzędowny i drugorzędowny) były analizowane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT - intention-to-treat analysis) włączając wszystkie osoby przydzielone przez randomizację, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę produktu w badaniu z podwójnie ślepą próbą.

Ogółem 56,6% pacjentów zakończyło badanie przed czasem i 45% pacjentów nie stawiało 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] 0,87-1,23. W analizie poszczególnych składowych MACE odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy w przypadku febuksostatu niż w przypadku allopurynolu (4,3% vs 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Odsetek innych składowych MACE był podobny w grupie febuksostatu i allopurynolu tj. nieprowadzący do zgonu zawał mięśnia sercowego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nie prowadzący do zgonu udar (2,3% vs. 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI

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

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

Zespół rozpadu guza

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

Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy III, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania produktu febeksostat w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynelem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopuryenu [$\pm$ standardowe odchylenie]: $349,7 \pm 112,90$ mg. Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynelem lub nie mieć dostępu do rasbirykazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy (AUC sUA₁₋₈) i zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (sC), w obu przypadkach od wartości wyjściowych do wartości w dniu 8.

Ogólnie, do badania włączono 346 pacjentów z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii z umiarkowanym/wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość AUC sUA sUA₁₋₈ (mgxh/dl) była statystycznie niższa dla produktu febeksostat ($514,0 \pm 225,71$ w porównaniu do $708,0 \pm 234,42$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $-196,794$ [95% przedział ufności: $-238,600$; $-154,988$]; $p < .0001$). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego było znacząco mniejsze w przypadku produktu febeksostat od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy produktem febeksostat i allopurynelem. (odpowiednio: $-0,83 \pm 26,98$ w porównaniu do $-4,92 \pm 16,70$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $4,0970$ [95% przedział ufności: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego odpowiednio w ramieniu produktu febeksostat i allopuryenu; ryzyko względne: $0,875$ [95% przedział ufności: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) ani potwierdzonego klinicznie TLS (1,7% i 1,2% odpowiednio w ramieniu produktu febeksostat i allopuryenu, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowania wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia oznak i objawów oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla produktu febeksostat i allopuryenu 67,6% i 64,7% oraz 6,4% i 6,4%. W badaniu FLORENCE wykazano, że produkt febeksostat był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynelem. Brak jest dostępnych danych porównujących produkt febeksostat i rasbirykazę. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania febeksostatu u pacjentów z ostrymi, ciężkimi postaciami TLS np. u pacjentów, u których inne produkty obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi okazały się nieskuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Przeprowadzono analizy farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne populacji wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych produktem Prohidna w dawce 40 mg - 240 mg na

dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyki febeksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki lub farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczaniową.

Wchłanianie

Febeksostat jest szybko ($t_{\max}$ 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu dawek 80 mg i 120 mg raz na dobę stężenie $C_{\max}$ wynosiło odpowiednio

2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ i 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu febeksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

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

Dystrybucja

Obserwowana objętość dystrybucji febeksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febeksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych po stosowaniu 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 nieznanach metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acylo-glukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanach metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wiek

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

Płeć

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Rakotwórczość, genotoksyczność, zaburzenie płodności

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

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

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

Nie zaobserwowano dowodów zmniejszenia 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 przy ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików przy ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Hydroksypropyloceluloza
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu tlenek lekki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka: Opadry II Yellow

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające odpowiednią ilość przezroczystych blistrów z folii PVC/PCTFE/Aluminium z ulotką.

Produkt Prohidna jest dostępny w opakowaniach zawierających 28 i 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

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

25338, 25339

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/05/2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18/11/2020