

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forure, 80 mg, tabletki powlekane
Forure, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Forure, 80 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuksostatu (w postaci febuksostatu półwodnego).

Forure, 120 mg, tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Forure, 80 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 76,50 mg laktozy jednowodnej.

Forure, 120 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 114,75 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Forure, 80 mg, tabletki powlekane

Bładożółte lub żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną liczbą „80” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o średnicy 16,5 mm x 7,0 mm ± 5%.

Forure, 120 mg, tabletki powlekane

Bładożółte lub żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną liczbą „120” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o średnicy 18,5 mm x 9,0 mm ± 5%.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Forure, 120 mg

Produkt leczniczy Forure jest wskazany w 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 Forure jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dna moczanowa: Zalecana doustna dawka produktu Forure 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 mikromol/L), można rozważyć zastosowanie produktu Forure w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu Forure 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 mikromol/L).

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

Forure, 120 mg

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

Przyjmowanie produktu leczniczego Forure 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 podeszłym wieku

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.

Forure, 120 mg

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 febuksostatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Forure należy przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

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

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

Leczenie w tej grupie pacjentów należy prowadzić z zachowaniem ostrożności i regularnie ich monitorować. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego febuksostatu znajdują się w punkcie 4.8 i punkcie 5.1.

Forure, 120 mg

Zapobieganiu i leczeniu 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 Forure należy ściśle monitorować czynność serca jeżeli jest to uzasadnione klinicznie.

Alergia lub nadwrażliwość na produkt

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

Pacjentów należy poinformować o 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 w tym wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

Ostre ataki dny (zaostrenia dny moczanowej)

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

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

Odkładanie się złożeń ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złożeń w drogach moczowych.

Forure, 120 mg

Nie zaobserwowano tego w głównym badaniu klinicznym febeksostatu w zespole rozpadu guza.

Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febeksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lesch-Nyhan.

Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febeksostatu u pacjentów leczonych jednocześnie merkaptopuryną/azatiopryną, ponieważ hamowanie oksydazy ksantynowej przez febeksostat może prowadzić do zwiększenia stężeń merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu, co może być przyczyną ciężkiej toksyczności.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, aby uniknąć ewentualnych reakcji hematologicznych (patrz punkty 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy starannie monitorować i odpowiednio dostosowywać dawkę merkaptopuryny/azatiopryny biorąc pod uwagę ocenę odpowiedzi terapeutycznej i występowanie ewentualnych działań toksycznych.

Pacjenci po przeszczepach narządów

Ponieważ brak doświadczenia 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 jakiejkolwiek interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febeksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równolegle 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 długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano podwyższone stężenia TSH (> 5,5 mIU/mL) u pacjentów długotrwale leczonych febeksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febeksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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 (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu“.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

Forure, 80 mg: Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania febuksostatu z innymi cytotoksycznymi lekami chemoterapeutycznymi.

Forure, 120 mg

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 jednocześnie 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 jednocześnie 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.

Naprosken 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 jednocześnie 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 obniżenia skuteczności febuksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do podwyższonych poziomów stężenia febuksostatu w osoczu.

Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febuksostatu podczas jednoczesnego podawania z hydrochlorotiazydem.

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

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

Leki zubożniające sok żołądkowy

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuksostat przenika do mleka 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 w dawkach do 48 mg/kg/dobę nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ febuksostatu na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febuksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub udziału w niebezpiecznych czynnościach do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt Forure 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 dawką od 10 mg do 300 mg), w badaniach bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu (badanie FAST: 3001 uczestników leczonych co najmniej 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 przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi i rzadkie zdarzenia nagłej śmierci sercowej.

Tabelaryczne zestawienie 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 $< 1/1\,000$) reakcje niepożądane, występujące w grupach pacjentów leczonych febuksostatem.

Forure, 120 mg

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: Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych, badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania 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 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 połowiczy, senność, letarg [#] , 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*
	<u>Forure, 120 mg</u> <u>Niezbyt często</u> Blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”)
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca
	<u>Rzadko</u> Zapaść krążeniowa [#]
	<u>Forure, 120 mg</u> <u>Niezbyt często</u> Krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”)
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 gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg [#] , zapalenie trzustki
	<u>Rzadko</u> Perforacja układu pokarmowego [#] , zapalenie jamy ustnej [#]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby ^{**}
	<u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa
	<u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczka*, uszkodzenie wątroby*, zapalenie pęcherzyka żółciowego [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej), świąd
	<u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk, rumień [#] , 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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Często</u> Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn [#]
	<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 [#]

	<u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, zespół stożka rotatorów#, zespół bólu wielomięśniowego#
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, 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 aktywności amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie INR#
	<u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> Urazy#

*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.

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

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

Forure, 120 mg

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślełą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febuksostatu wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 (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 fazy III febuksostat wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne pomiary stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dL (357 mikromol/L). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febuksostatu, pierwszym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dL przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.4).

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 III. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n = 134), Febuksostat 80 mg na dobę (n = 267), febuksostat 120 mg na dobę (n = 269), febuksostat 240 mg na dobę (n = 134) lub allopurynol (300 mg na dobę [n = 258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dL lub 100 mg na dobę [n = 10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $> 1,5$ mg/dL i $\leq 2,0$ mg/dL). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febuksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno febuksostatu 80 mg na dobę, jak i febuksostatu 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 mikromol/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 III. Dokonano randomizacji siedemset sześćdziesięciu (760) pacjentów: febuksostat

80 mg na dobę (n = 256), febeksostat 120 mg na dobę (n = 251) lub allopurynol 300 mg na dobę (n = 253).

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

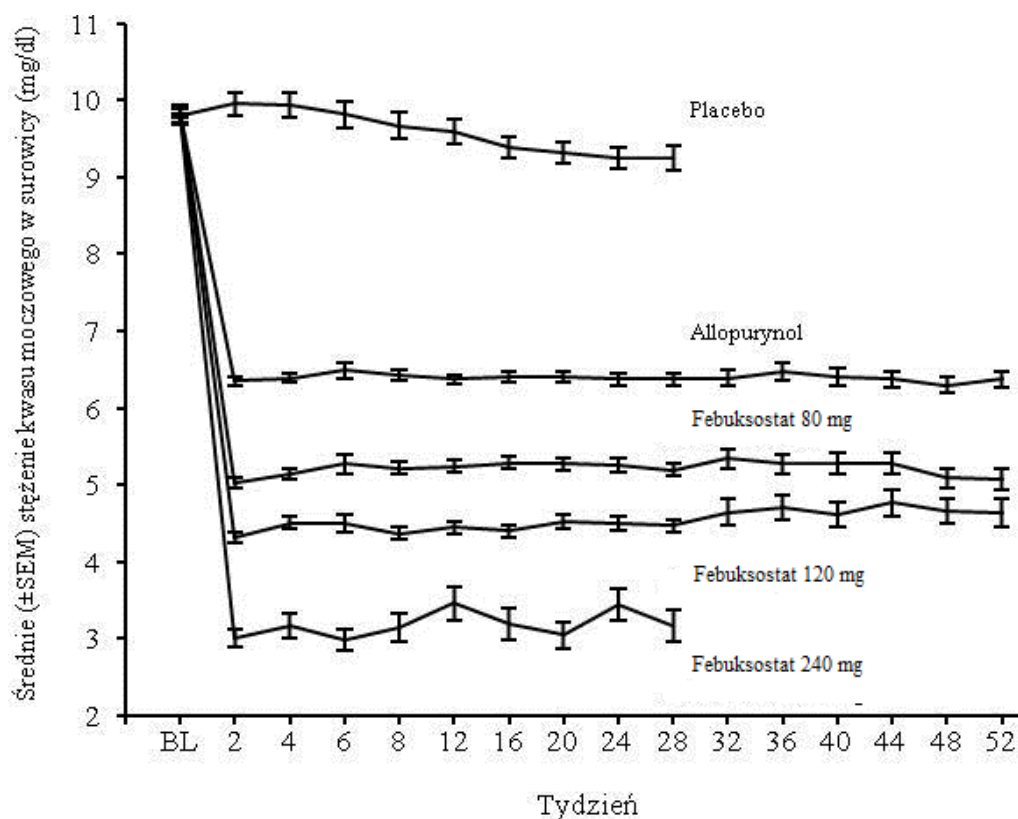
Ostatnie trzy comiesięczne wizyty

Badanie	Febeksostat 80 mg /dobę	Febeksostat 120 mg/dobę	Allopurynol 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: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 i ≤ 2,0 mg/dL) lub 300 mg/dobę (n = 509) zostały zsumowane do analiz. * p < 0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p < 0,001 w porównaniu z dawką 80 mg

Febeksostat zmniejszał stężenia kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości < 6,0 mg/dL (357 mikromol/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 III są przedstawione na Wykresie 1.

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



BL=Początek badania SEM=błąd standardowy średniej

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

Dawkę 240 mg 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 allopurinolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczaniową 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 moczaniowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni. Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dL podczas wizyty końcowej (357 mikromol/L) wynosił, odpowiednio, 45 % w przypadku febeksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febeksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurinolu w dawce 300/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tzn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $> 1,5$ mg/dL i $< 2,0$ mg/dL). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurinolu,

dawkę ograniczono do 100 mg na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla febuksostatu u 44% (80 mg na dobę, 45% (120 mg na dobę) i 60% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol 100 mg na dobę i placebo.

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

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy u pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że 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 na dobę), 48% (120 mg na dobę) i 66% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem 300 mg/100 mg na dobę i 0 % w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dL podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 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 pacjentów.

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 i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, w których podawano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

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

Dane pochodzące z trzech lat leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej z mniej niż 3% pacjentów wymagającymi leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i miesiącach 30-36.

46% i 38% pacjentów, u których prowadzono leczenie podtrzymujące febuksostatem, odpowiednio, w dawce 80 mg lub 120 mg raz na dobę, podczas wizyty końcowej stwierdzono całkowity zanik wyczuwalnych guzków 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 zaślepieniu 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 mikromol/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 mikroIU/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).

Długoterminowe badania po wprowadzeniu produktu do obrotu

CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepieniem badaniem porównawczym testującym wyniki parametrów układu krążenia w terapii lekiem febuksostat w porównaniu z lekiem allopurinol u następujących pacjentów: ze skazą moczanową oraz ciężkim schorzeniem układu krążenia (w tym zawałem mięśnia sercowego) w wywiadzie, hospitalizowanych ze względu na niestabilną postać dusznicy bolesnej, u których przeprowadzono zabieg rewaskularyzacji w obrębie naczyń mózgowych lub wieńcowych, po udarze, hospitalizowanych z powodu przemijającego udaru niedokrwiennego, z chorobą naczyń obwodowych, bądź z cukrzycą, której towarzyszyły objawy choroby dużych lub małych naczyń krwionośnych.

Celem osiągnięcia wartości sUA poniżej 6 mg/dL dawkę leku febeksostat podniesiono z 40 mg do 80 mg (bez względu na parametry funkcji nerek), a dawkę leku allopurinol skokowo zwiększano z 300 mg do 600 mg (przyrost co 100 mg) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub łagodnym zaburzeniem funkcji nerek, bądź z 200 mg do 400 mg u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania CARES był moment pierwszego pojawienia się ciężkiego zdarzenia niepożądanego ze strony układu krążenia (MACE), tj. kombinacji zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udaru bez skutku śmiertelnego, zatrzymania krążenia naczyniowego oraz niestabilnej dusznicy bolesnej z koniecznością nagłej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Punkty końcowe badania (pierwszorzędowny i drugorzędowny) analizowano na podstawie testu ITT, w tym badano wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w badaniu podwójnie zaślepionym.

W sumie 56,6% pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie w ramach badania, a 45% pacjentów nie odbyło wszystkich wizyt wyznaczonych w harmonogramie badania klinicznego.

Ogólnie 6 190 pacjentów zostało objętych badaniem, przy czym mediana czasu ich uczestnictwa w badaniu wyniosła 32 miesiące, a mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 728 dni w grupie pacjentów przyjmujących febeksostat (n = 3098) i 719 dni w grupie leczonej lekiem allopurinol (n = 3092). Pierwszorzędowny punkt końcowy MACE miał miejsce z podobną częstością w każdej z badanych grup (odpowiednio: febeksostat u 10,8% vs. allopurinol u 10,4% leczonych pacjentów; współczynnik ryzyka [HR] 1,03; 95% przedział ufności [CI] w powtarzalnym teście dwustronnym wyniósł 0,89-1,21).

Wynik analizy pojedynczych składowych MACE dowiódł, iż częstość zejść śmiertelnych z powodu zaburzeń w obrębie układu krążenia była wyższa u pacjentów leczonych lekiem febeksostat w porównaniu z grupą leczoną lekiem allopurinol (4,3% vs. 3,2% pacjentów; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Częstość występowania innych zdarzeń MACE była podobna w obydwu badanych grupach (febeksostat vs. allopurinol), tzn.: zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), udar bez skutku śmiertelnego (2,3% vs. 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) oraz nagła rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej (1,6% vs. 1,8% pacjentów; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Częstość występowania śmiertelności z dowolnej z przyczyn również okazała się wyższa w terapii lekiem febeksostat w porównaniu z lekiem allopurinol (7,8% vs. 6,4% pacjentów; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), u podłoża czego przede wszystkim leży wyższa częstość epizodów zatrzymania krążenia w tej grupie (patrz punkt 4.4).

Częstość zaordynowanych: hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przyjęć do szpitala z powodu arytmii nie związanej z niedokrwieniem, żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz hospitalizacji z przyczyn przejściowych napadów niedokrwiennych była porównywalna w zestawieniu badanych leków febeksostat-allopurinol.

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepionym punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febeksostatu 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 febeksostat 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 febeksostatem i 3065 do grupy leczonej allopurynolem. W analizie pierwotnej OT wykazano równoważność febeksostatu i allopurynołu pod względem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych, które wystąpiły u 172 pacjentów (1,72/100 pacjento-lat) w przypadku febeksostatu w porównaniu do 241 pacjentów (2,05/100 pacjento-lat) w przypadku 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 febeksostatem 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 febeksostatem nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonów ze wszystkich powodów, ogółem ani w podgrupach pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, udarem lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Ogółem, w grupie leczonej febeksostatem było mniej zgonów (62 zgony z powodu zdarzeń 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 febeksostatem w porównaniu do leczenia allopurynołu.

Forure, 120 mg

Zespół rozpadu guza

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febeksostatu 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 allopurynolem. Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy III, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania febeksostatu w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynołu $\pm$ standardowe odchylenie]: $349,7 \pm 112,90$ mg. Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasbirykazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy (AUC 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 sUA1-8 (mgxh/dL) była znacząco niższa dla febeksostatu ($514,0 \pm 225,71$ 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 febeksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febeksostatem 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 febeksostatu 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 febeksostatu i allopurynołu, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowania wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia oznak i objawów oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla febeksostatu i allopurynołu 67,6% i 64,7% oraz 6,4% i 6,4%. W badaniu FLORENCE wykazano, że febeksostat był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących febeksostat i rasbirykazę. Nie ustalono skuteczności i

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) i obszar pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu 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 febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febuksostatu 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 febuksostatem w dawce 40 mg - 240 mg na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyki febuksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki lub farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febuksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 godziny) 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 mikrog/mL i 5,0-5,3 mikrog/mL. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu 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 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 febuksostat można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Obserwowana objętość dystrybucji febuksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febuksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych po stosowaniu 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%), 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 febeksostatu 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 mikrog.h/mL w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 mikrog.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 febeksostatu u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością wątroby wartości $C_{\max}$ i AUC febeksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

Nie zaobserwowano znaczących zmian wartości AUC dla febeksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 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 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.

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Karcynogeneza, mutageneza, zmniejszenie płodności

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

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

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

Nie zaobserwowano dowodów zmniejszenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania febeksostatu. W przypadku toksycznego oddziaływania na matkę dużych dawek i towarzyszącego zmniejszonego wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi, dochodziło do ograniczenia rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej 4,3-

krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów przy ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików przy ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna PH 101
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Lek Forure jest dostępny w opakowaniach zawierających 28, 30, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Forure, 80 mg: 25375
Pozwolenie Forure, 120 mg: 25376

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.05.2019
Data przedłużenia pozwolenia:

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

03.11.2022