

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Denofix, 120 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Bledożółte lub żółte tabletkę powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczonym symbolem „120” na jednej stronie i gładkie na drugiej, o wymiarach 18,5 mm x 9,0 mm ± 5%.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Denofix 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 Denofix jest wskazany do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Działanie produktu leczniczego Denofix 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 zaostreniom dny moczianowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

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

Przyjmowanie produktu Denofix 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.

#### *Pacjenci w wieku podeszłym*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego u pacjentów 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 leczniczego 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 dane od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Denofix należy przyjmować doustnie z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

### **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 allopurynołu.

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

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

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

U pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, leczonych produktem Denofix 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 oddzielenie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febeksostatem.

U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

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

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

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

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

### *Odkładanie się złogów ksantyny*

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

Tego zjawiska nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym febeksostatu stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS).

Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febeksostatu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tych populacjach.

### *Merkaptopuryna lub azatiopryna*

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

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

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

#### *Pacjenci po przeszczepach narządów*

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u biorców przeszczepów ze względu na brak doświadczenia w tej grupie 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 jednocześnie teofiliną bez ryzyka wystąpienia podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu.

Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

#### *Zaburzenia wątroby*

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

#### *Zaburzenia tarczycy*

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

#### *Laktoza*

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

#### *Sód*

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

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

#### *Merkaftopuryna lub azatiopryna*

W oparciu o mechanizm działania hamującego XO przez febuksostat, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do mielotoksyczności (patrz punkt 4.4).

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

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

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

W badaniu głównym w zespole rozpadu guza podawano febuksostat w dawce 120 mg na dobę pacjentom poddawanym 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.

### *Rozyglitazon lub 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 rozyglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rozyglitazonu i jego metabolitu N-desmetyl rozyglitazonu, 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 rozyglitazonu 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 jednoczesnego 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 glukuronylotransferaz (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych uczestników badań jednoczesne 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 lub inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zdarzeń niepożądanych.

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

### *Leki indukujące glukuronidację*

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

### *Kolchicyna lub indometacyna lub hydrochlorotiazyd lub warfaryna*

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

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

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

### *Dezypramina lub 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 zobojętniające sok żołądkowy*

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

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

##### *Ciąża*

Z danych otrzymanych z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu 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 (dawka do 48 mg/kg mc. na 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 podejmowania niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt Denofix nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność wykonywania tych czynności.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Ogólny profil bezpieczeństwa*

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

##### *Tabelaryczna lista działań niepożądanych*

Poniżej wymienione są częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem. Częstość występowania została podana w oparciu o badania i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z dną moczanową.

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

**Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem 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*, 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 połowiczny, 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, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), arytmia# <u>Rzadko</u> Nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych#
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) <u>Rzadko</u> Zapaść krążeniowa#

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



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

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

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

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

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

#### *Opis niektórych działań niepożądanych*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu, po przyjęciu febuksostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórą z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu. Reakcji nadwrażliwości na febuksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszczejących wysypek, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiażdżowe 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 punkt 4.2 i 4.4).

#### Zespół rozpadu guza

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślełą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i 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.

Badanie FLORENCE nie wykazało żadnych 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 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 przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA03

#### Mechanizm działania

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

febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyliny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

#### Dna moczanowa

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

*Badanie APEX:* APEX (*Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat*) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym 3 fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), febuksostat 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 ≤ 1,5 mg/dl lub 100 mg na dobę [n=10] i u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie > 1,5 mg/dl i ≤ 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 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 µmol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

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

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

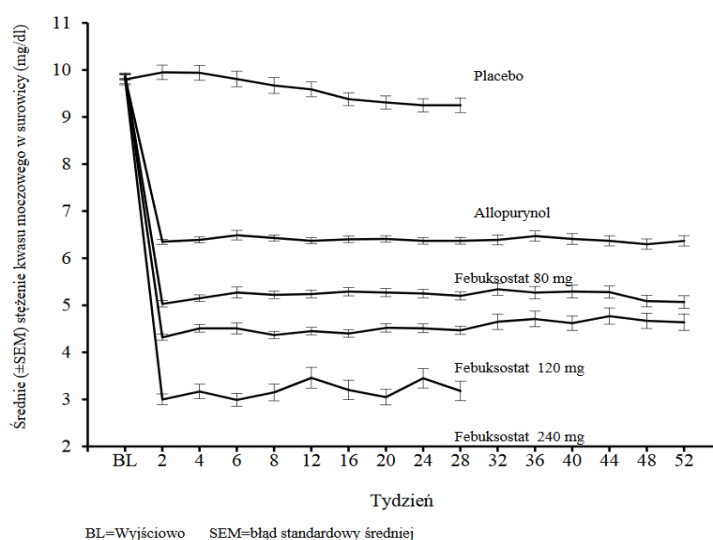
**Tabela 2: Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), ostatnie trzy comiesięczne wizyty**

Badanie	Febuksostat 80 mg na dobę	Febuksostat 120 mg na dobę	Allopurinol 300/100 mg na dobę <sup>1</sup>
APEX (28 tygodni)	48%* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)

Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)
<sup>1</sup> Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg na dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 i ≤ 2,0 mg/dl) lub 300 mg na dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz. * p < 0,001 w porównaniu z allopurynolem. # p < 0,001 w porównaniu z dawką 80 mg .			

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

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



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

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

*Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek*

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tzn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie  $> 1,5$  mg/dl i  $\leq 2,0$  mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg 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 w dawce 100 mg na dobę i placebo.

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

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

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

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy  $\geq 10$  mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $< 6,0$  mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla 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 w dawce 300/100 mg na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

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

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

Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol 300 mg (23%) i placebo (20%). Zaostrzenie następowało po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 28. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 24-28) zaobserwowano u 15% (febuksostat 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 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 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: 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 u mniej niż 4% pacjentów wymagających leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i miesiącach 30-36.

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

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy 2, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposobu w badaniu TMX-00-004. 116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawkowania w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy < 6,0 mg/dl i 38% wymagało dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia końcowej dawki podtrzymującej.

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

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

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

Badanie CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu 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 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

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

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

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

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

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

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

Badanie FAST było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zaślepieniem punktem końcowym, prowadzonym w celu porównania profilu bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego, przy stosowaniu febuksostatu i przy stosowaniu allopurynolu u pacjentów z przewlekłą hiperurykemią (w stanach/przypadkach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych) i czynnikami ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego (np. pacjenci w wieku 60 lat lub starsi i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego).

Zakwalifikowani pacjenci przed randomizacją byli leczeni allopurynolem, w razie potrzeb dostosowywano dawkę, zgodnie z oceną kliniczną, rekomendacjami EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) i zatwierdzonym dawkowaniem. Pod koniec wstępnej fazy otwartej z zastosowaniem allopurynolu, pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi < 0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) lub otrzymujący maksymalną tolerowaną dawkę lub maksymalną dozwoloną dawkę allopurynolu zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących febuksostat lub allopurynol. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu FAST był czas do pierwszego wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia zawartego w złożonym punkcie końcowym *Antiplatelet Trialists' Collaborative* (APTC), który obejmuje: i) hospitalizację z powodu nie prowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – *acute coronary syndrome*); ii) nie prowadzący do zgonu udar; iii) zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Analiza pierwotna oparta była na podejściu „on-treatment” (OT).

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

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

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

### *Zespół rozpadu guza*

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

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

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



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

### *Wchłanianie*

Febuksostat jest szybko ( $t_{max}$  1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po jedнокrotnym lub wielokrotnym podaniu dawek 80 mg i 120 mg raz na dobę stężenie  $C_{max}$  wynosiło odpowiednio 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$  i 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ . Bezwzględna dostępność biologiczna febuksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

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

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji febuksostatu w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}/F$ ) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febuksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych za pomocą dawek 80 mg i 120 mg. Czynne 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  $^{14}\text{C}$  około 49% dawki produktu stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Niewydolność wątroby*

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg 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 pacjentom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

#### *Płeć*

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

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

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

Modelowanie farmakokinetyczne i symulacja danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku jednoczesnego stosowania z febeksostatem dawka kliniczna merkaptopuryny lub azatiopryny powinna zostać zmniejszona do 20% lub mniej wcześniej zalecanej dawki, aby uniknąć możliwych działań hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 4.5).

#### *Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności*

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

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

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

Nie zaobserwowano dowodów zaburzenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania 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 po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna 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**

Blister z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC lub Aluminium/PVC/PE/PVDC.

Produkt Denofix jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 30, 42, 56, 80, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25082

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2019 r.

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

11.04.2023 r.