

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg febuxostatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 236,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Żółta tabletka w kształcie kapsułki, obustronnie wypukła, o wymiarach około 16 x 7 mm, z wytłoczonym symbolem „M” po jednej stronie tabletki i symbolem „FX3” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). Febuxostat Viatris jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki 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 u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febeksostatu nie były badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności febeksostatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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 febeksostatem 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 nieprowadzących do zgonu jak i prowadzących do zgonu był podobny w przypadku febeksostatu oraz allopurynolu.

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

Alergia/nadwrażliwość na produkt leczniczy

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

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febeksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, ponieważ wczesne odstawienie

produktu daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, nie wolno kiedykolwiek ponownie leczyć tego pacjenta febeksostatem.

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 momencie rozpoczęcia leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkty 4.8 i 5.1). Na początku leczenia febeksostatem zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej lekiem z grupy NLPZ lub kolchicyną przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

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

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 rzadko wzrosnąć do stężenia, które spowoduje odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem febeksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach pacjentów.

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, 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 wykazało brak interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febeksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równocześnie teofiliną bez ryzyka podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu. Brak danych dla febeksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

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

Zaburzenia tarczycy

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

Substancje pomocnicze

Tabletki Febuxostat Viatrix zawierają laktozę. Produktu nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Febuxostat Viatrix zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

Ze względu na mechanizm działania hamującego oksydazę ksantynową (XO) przez febuksostat, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie XO przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do mielosupresji.

W przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkty 4.4 i 5.3). Adekwatność proponowanego dostosowania dawki, w oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, została potwierdzona wynikami badania klinicznego interakcji między lekami u zdrowych ochotników otrzymujących 100 mg azatiopryny w monoterapii i zmniejszoną dawkę azatiopryny (25 mg) w połączeniu z febuksostatem (40 lub 120 mg).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi lekami cytotoksycznymi stosowanymi w chemioterapii. Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w trakcie innego leczenia cytotoksycznego.

Rozyglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 w warunkach *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu raz na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rozyglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rozyglitazonu i jego metabolitu N-desmetylo-rozyglitazonu, co wskazuje, że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 w warunkach *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 raz na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febuksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

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

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

Leki indukujące glukuronidację

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

Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

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

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 w warunkach *in vitro*. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę powodował średni wzrost o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febuksostatu na enzym CYP2D6 w warunkach *in vivo*.

Z tego względu nie oczekuje się, aby jednoczesne podawanie febuksostatu z innymi substratami CYP2D6 wymagało 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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febeksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu, obsługiwaniu maszyn lub wykonywaniu niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że febeksostat nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych dawką febeksostatu co najmniej od 10 mg do 300 mg), w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych dawką febeksostatu co najmniej od 80 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to: zaostrzenia 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 rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febeksostat; niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadko występujące przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymienione są reakcje niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febeksostatem z częstością: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*, niedokrwistość [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> zwiększone stężenie TSH we krwi, niedoczynność tarczycy [#]
Zaburzenia oka	<u>Niezbyt często</u> niewyraźne widzenie <u>Rzadko</u> niedrożność tętnicy siatkówki [#]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> zaostrenie dny moczanej <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*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca <u>Rzadko</u> zapaść krążeniowa [#]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> dusznosc <u>Niezbyt często</u> zapalenie oskrzeli, zakażenie 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 wypróżnienia, 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*, żółtaczką*, 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, przebarwienia skóry, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk[#], rumień, poty nocne[#], łuszczyca[#], swędząca wysypka[#] <u>Rzadko</u> toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, polekowa reakcja 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-kostne, 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 wartości 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 we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> urazy[#]

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** Pojawiająca się w trakcie leczenia biegunka o podłożu niezakaźnym i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach III fazy są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną.

*** Patrz punkt 5.1, w którym przedstawiono częstości przypadków zaostrzeń dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i reakcji anafilaktycznej/wstrząsu. 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 złuszczających wysypek, a także uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub zmiany wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną febuksostatu wykazano w trzech głównych badaniach klinicznych III fazy (dwa główne badania APEX i FACT oraz badanie dodatkowe CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym głównym badaniu klinicznym III fazy febuksostat wykazywał większą zdolność zmniejszania i utrzymywania prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których wyniki ostatnich 3 comiesięcznych oznaczeń stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu III fazy CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febuksostatu, pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy było mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepieniu narządu (patrz punkt 4.2).

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

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

Badanie FACT: FACT (ang. Febuxostat Allopurinol Controlled Trial – badanie kontrolowane febuksostatu i allopurynolu) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. Dokonano randomizacji siedmuset sześćdziesięciu (760) pacjentów do grup otrzymujących: febuksostat w dawce 80 mg raz na

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

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

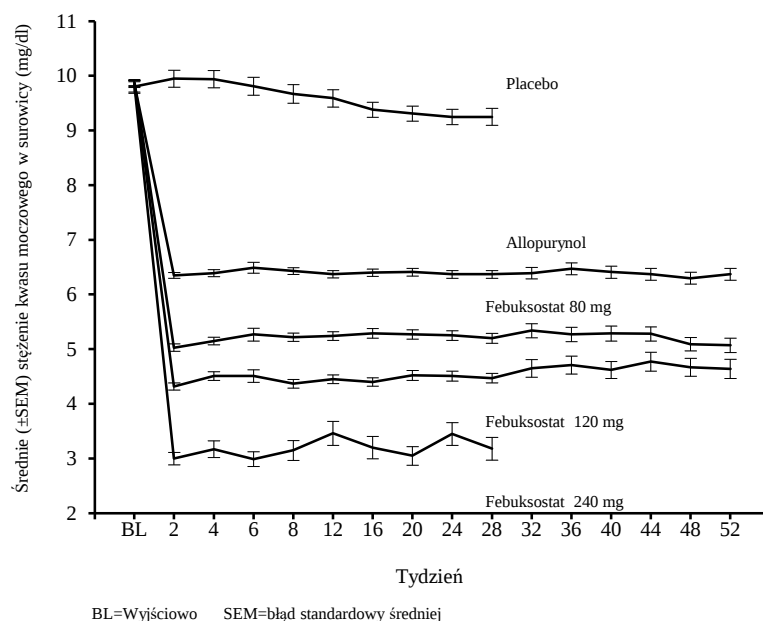
Tabela 2

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) podczas ostatnich trzech comiesięcznych wizyt

Badanie	Febeksostat 80 mg raz na dobę	Febeksostat 120 mg raz na dobę	Allopurynol 300 mg lub 100 mg raz na dobę ¹
APEX (28 tygodni)	48%* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)
¹ wyniki dotyczące pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg raz na dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg raz na dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz			
* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg			

Febeksostat zmniejszał stężenie kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) stwierdzano do wizyty w 2. tygodniu, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch głównych badaniach klinicznych III 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 allopurinol w dawce 300 mg raz na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg raz na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).

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

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

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

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

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

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febuksostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia <6,0 mg/dl w porównaniu z allopurynolem 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) wyjściowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto u 41% pacjentów otrzymujących febuksostat 80 mg raz na dobę, u 48% - febuksostat 120 mg raz na dobę i u 66% pacjentów – febuksostat 240 mg raz na dobę w porównaniu z 9% pacjentów w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

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

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej
Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z grupą otrzymującą febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol w dawce 300 mg (23%) i placebo (20%). Odsetek przypadków zaostrzeń zwiększał się po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i zmniejszał się stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczanowej od 8. tygodnia do 28. tygodnia. Zaostrzenia dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 24-28) zaobserwowano u 15% (febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg), 14% (allopurynol w dawce 300 mg) i 20% (placebo) uczestników badania.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z obydwoiema grupami leczonymi: febuksostatem w dawce 80 mg (22%) i allopurynolem w dawce 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego częstość występowania zaostrzeń wzrastała, a następnie zmniejszała się stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczanowej od 8. tygodnia do 52. tygodnia). Zaostrzenia dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 49-52) zaobserwowano u 6-8% (febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) uczestników badania.

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

Podczas badania CONFIRMS odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej (od 1. dni do 6. miesiąca) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic w zakresie odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej pomiędzy grupami, w których stosowano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długoterminowe, otwarte badania rozszerzone

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym III fazy, otwartym, wieloośrodkowym, z randomizacją, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzonym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli główne badania III fazy (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów otrzymujących: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=649), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę (n=145). U około 69% pacjentów nie była konieczna zmiana leczenia w celu osiągnięcia końcowego stabilnego leczenia. Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło >6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych oznaczeń, byli wyłączeni z badania.

Stężenia kwasu moczowego w surowicy utrzymywały się w czasie całego badania (tj. u 91% i 93% pacjentów leczonych początkowo febuksostatem – odpowiednio - w dawce 80 mg i 120 mg, stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl w 36. miesiącu).

Dane pochodzące z trzyletniego okresu leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanej, przy czym mniej niż 4% pacjentów wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i w miesiącach 30-36.

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

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

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

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

Podczas badań klinicznych 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). Zwiększone wartości TSH (>5,5 μ IU/ml) obserwowano u pacjentów leczonych długotrwale febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Długoterminowe badania po wprowadzeniu produktu do obrotu

Badanie CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem febuksostatu i ze stosowaniem allopurynolu u pacjentów z dną moczową 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 niedokrwienności, 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 czynnością nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz w zakresie dawek od 200 do 400 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu CARES był czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego sercowo-naczyniowego (ang. *Major Adverse Cardiac Events*,

MACE), będącego nieprowadzącym do zgonu zawałem mięśnia sercowego, nieprowadzącym do zgonu udarem, zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych i niestabilnej dławicy piersiowej z nagłą koniecznością rewaskularyzacji wieńcowej.

Punkty końcowe (pierwszorzędowy i drugorzędowy) były analizowane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) w tym u wszystkich osób przydzielonych 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 stawiało się na wszystkie zaplanowane w badaniu wizyty.

W sumie obserwowano 6190 pacjentów przez średnio 32 miesiące przy ekspozycji trwającej średnio 728 dni w grupie pacjentów leczonych febeksostatem (n 3098) i 719 dni w grupie otrzymującej allopurynol (n 3092). Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE wystąpił z podobną częstością w grupie febeksostatu i allopurynolu (odpowiednio u 10,8% vs 10,4% pacjentów; ryzyko względne [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 większy w grupie febeksostatu niż w grupie allopurynolu (4,3% vs 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03–1,73). Odsetek innych składowych MACE był podobny w grupie febeksostatu i allopurynolu, tj. nieprowadzący do zgonu zawał mięśnia sercowego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nieprowadzący do zgonu 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 większy w grupie febeksostatu niż w grupie allopurynolu (7,8% vs 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez większy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

Odsetek potwierdzonych hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przyjęć do szpitala związanych z zaburzeniami rytmu serca niezwiązanych z niedokrwieniem, żylnymi zaburzeniami zakrzepowatorowymi i hospitalizacji z powodu przemijającego ataku niedokrwiennego był porównywalny dla grupy febeksostatu 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 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. Pierwszorzędnym 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 nieprowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – *acute coronary syndrome*); ii) nieprowadzący 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 allopurynolu pod względem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych, które wystąpiły u 172 pacjentów (1,72/100 pacjentolat) w przypadku febeksostatu w porównaniu do 241 pacjentów (2,05/100 pacjentolat) 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 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).

Obserwowano większe zmniejszenie stężenia kwasu moczowego podczas leczenia febeksostatem w porównaniu z leczeniem allopurynolem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Przeprowadzono analizy populacyjne farmakokinetyki/farmakodynamiki wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych febeksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febeksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych ochotników, co wskazuje, że zdrowi ochotnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Febuksostat w znacznym stopniu jest metabolizowany poprzez sprzężenie przy udziale układu enzymów UDP-glukuronozylotransferazy (UDPGT) oraz oksydację przy udziale układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowe, z których trzy występują w osoczu krwi ludzkiej. Badania *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątroby wykazały, że te metabolity utleniające są tworzone głównie przy udziale CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a glukuronid febuksostatu jest tworzony głównie przy udziale 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 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 z moczem, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanach metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febuksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość $C_{\max}$ febuksostatu nie zmieniała się w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febuksostatu zwiększała się około 1,8 razy z wartości 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie 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 u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wiek

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

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostatu stwierdzono zwiększenie wartości $C_{\max}$ i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości $C_{\max}$ i AUC skorygowane względem masy ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zwykle w badaniach nieklinicznych obserwowano skutki przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny

należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

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

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

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

Nie było dowodów wskazujących na zaburzenia płodności, działania teratogenne ani inne szkodliwe działania na płód w wyniku stosowania febeksostatu. Stwierdzono toksyczne oddziaływanie na matkę dużych dawek z towarzyszącym zmniejszeniem wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi i ograniczeniem rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i na ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie wykazały działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Sodu kroskarmeloza
Krzemionka koloidalna uwodniona
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Talk

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Etyloceluloza
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Triacetyna
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 180 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonane z (PVC/oPA/Aluminium)/Aluminium (z wtopionym środkiem pochłaniającym wilgoć) blistry zawierające 14, 28 lub 84 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 lub 84 tabletki oraz blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletka.

Wykonane z (oPA/Aluminium/PVC)/Aluminium blistry zawierające 14, 28,42 lub 84 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 lub 84 tabletki, blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletka oraz opakowania zbiorcze zawierające 84 (2 opakowania po 42) tabletki.

Butelka z HDPE z polipropylenową (PP) nakrętką i środkiem pochłaniającym wilgoć zawierająca 28 lub 84 tabletki.

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwiec 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 luty 2022

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 120 mg febuxostatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 354,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Żółta tabletka w kształcie kapsułki obustronnie wypukła, o wymiarach około 18 x 8 mm z wytłoczonym symbolem „M” po jednej stronie tabletki i symbolem „FX4” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Febuxostat Viatris jest wskazany w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w stanach kiedy wystąpiło już odkładanie złogów moczanych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

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

Febuxostat Viatris jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dna moczana

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

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

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

Zespół rozpadu guza

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

Przyjmowanie produktu Febuxostat Viatris należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuować przez przynajmniej 7 dni; jednakże leczenie można przedłużyć do 9 dni, zależnie od czasu trwania chemioterapii i oceny klinicznej.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki 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 u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuxostatu nie były badane 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 dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zespół rozpadu guza (TLS): w głównym badaniu III fazy (FLORENCE) tylko osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby były wyłączone z udziału w badaniu. U pacjentów włączonych do badania nie było konieczności dostosowania dawki na podstawie czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności febuxostatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

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

Jednakże w kolejnym badaniu po dopuszczeniu do obrotu (FAST), odsetek występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno nieprowadzących 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.

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

Pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, leczonych febuksostatem należy monitorować w zakresie czynności serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Alergia / nadwrażliwość na produkt leczniczy

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

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

Ostre napady dny (zaostrenia dny moczanowej)

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

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

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 rzadko wzrosnąć do stężenia, które spowoduje odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Zjawiska tego nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym z febuksostatem stosowanym

w zespole rozpadu guza. Ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem febeksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lescha-Nyhana.

Merkaptopuryna/azatiopryna

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

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

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

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, 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 wykazało brak interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febeksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równocześnie teofiliną bez ryzyka podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu.

Brak danych dla febeksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

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

Zaburzenia tarczycy

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

Substancje pomocnicze

Tabletki Febuxostat Viatris zawierają laktozę. Produktu nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Febuxostat Viatris zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

Ze względu na mechanizm działania hamującego oksydazę ksantynową (XO) przez febuksostat, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie 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 lub 120 mg).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi lekami cytotoksycznymi stosowanymi w chemioterapii.

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 typu lek-lek ani lek-choroba. Dlatego nie można wykluczyć wystąpienia możliwych interakcji podczas jednoczesnego podawania leku cytotoksycznego.

Rozyglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 w warunkach *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu raz na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rozyglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rozyglitazonu i jego metabolitu N-desmetylo-rozyglitazonu, co wskazuje, że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 w warunkach *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 raz na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febuksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

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

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

Leki indukujące glukuronidację

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

Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

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

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

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

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 w warunkach *in vitro*. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę powodował średni wzrost o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febuksostatu na enzym CYP2D6 w warunkach *in vivo*. Z tego względu nie oczekuje się, aby jednoczesne podawanie febuksostatu z innymi substratami CYP2D6 wymagało 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

Dane pochodzące z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/norododka. 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 zaburzenie rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego mlekiem matek stosujących febuksostat. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu produktu leczniczego w dawce do 48 mg/kg/dobę na reprodukcję 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 przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu, obsługiwanie maszyn lub wykonywaniu niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że febuksostat nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane u pacjentów z dną moczanową reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych dawką febuksostatu co najmniej od 10 mg do 300 mg), w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (badanie FAST: 3001 pacjentów leczonych dawką febuksostatu co najmniej od 80 mg do 120 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to: zaostrzenia 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 rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat; niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi oraz rzadko występujące przypadki nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymienione są reakcje niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem z częstością: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$). Częstości występowania zostały podane dla pacjentów z dną moczanową w oparciu o badania kliniczne i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Rzadko</u> pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*, niedokrwistość [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> zwiększone stężenie TSH we krwi, niedoczynność tarczycy [#]
Zaburzenia oka	<u>Niezbyt często</u> niewyraźne widzenie <u>Rzadko</u> niedrożność tętnicy siatkówki [#]

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często***</u> zaostrenie 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, 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	<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 wypróżnienia, 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*, żółtaczk*, 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, , przebarwienia skóry, zmiany skórne, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się, łysienie, wyprysk[#], rumień, poty nocn^{e#}, łuszczyca[#], swędząca wysypka[#] <u>Rzadko</u> toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczyń ruchowy*, polekowa reakcja 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-kostne, 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 wartości 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 we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> urazy[#]

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** Pojawiająca się w trakcie leczenia biegunka o podłożu niezakaźnym i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach III fazy są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną.

- *** Patrz punkt 5.1, w którym przedstawiono częstości przypadków zaostrzeń dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy.
- # Reakcje niepożądane związane z leczeniem w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadko występujące przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na febuksostat, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i reakcji anafilaktycznej/wstrząsu. 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, a także uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub zmiany wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

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

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, o nazwie FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i allopurynol (346 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), tylko u 22 (6,4%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, to jest u 11 (6,4%) pacjentów w każdej leczonej grupie. Większość działań niepożądanych miała łagodne albo umiarkowane nasilenie. Ogólnie, badanie FLORENCE nie wykazało żadnych szczególnych zagadnień bezpieczeństwa oprócz tych, które uzyskano uprzednio podczas doświadczeń z febuksostatem w leczeniu dny moczanowej, z wyjątkiem trzech poniższych działań niepożądanych (wymienionych powyżej w tabeli 1).

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: krwawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną febuksostatu wykazano w trzech głównych badaniach klinicznych III fazy (dwa główne badania APEX i FACT oraz badanie dodatkowe CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 4101 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym głównym badaniu klinicznym III fazy febuksostat wykazywał większą zdolność zmniejszania i utrzymywania prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których wyniki ostatnich 3 comiesięcznych oznaczeń stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu III fazy CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu febuksostatu, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy było mniejsze niż 6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepieniu narządu (patrz punkt 4.2).

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

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

Badanie FACT: FACT (ang. Febuxostat Allopurinol Controlled Trial – badanie kontrolowane febuksostatu i allopurynolu) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. Dokonano randomizacji

siedemuset sześćdziesięciu (760) pacjentów o grup otrzymujących: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=256), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=251) lub allopurynol w dawce 300 mg raz na dobę (n=253).

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

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego:

Tabela 2

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) podczas ostatnich trzech comiesięcznych wizyt

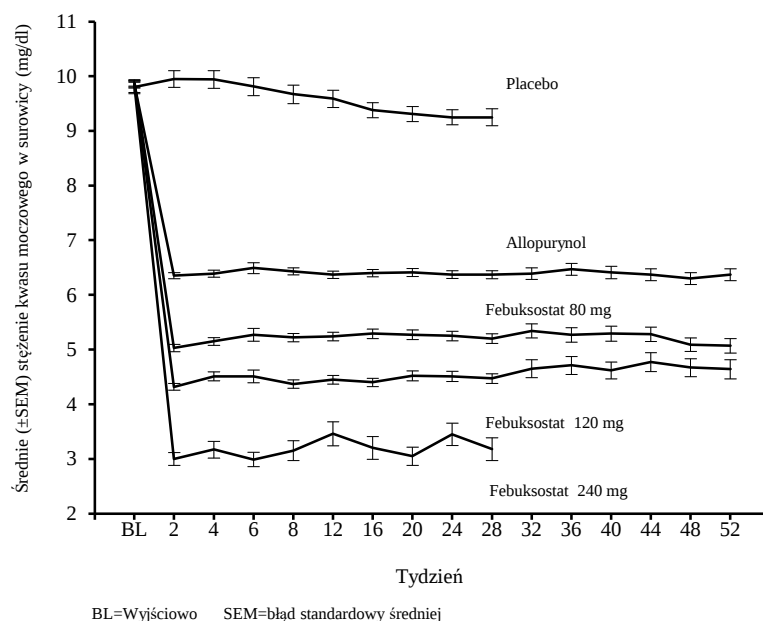
Badanie	Febuksostat 80 mg raz na dobę	Febuksostat 120 mg raz na dobę	Allopurynol 300 mg lub 100 mg raz na dobę ¹
APEX (28 tygodni)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tygodnie)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Wyniki sumaryczne	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

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

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

Febuksostat zmniejszał stężenie kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) stwierdzano do wizyty w 2. tygodniu, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch głównych badaniach klinicznych III 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 w dawce 300 mg raz na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg raz na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).
Dawkę 240 mg febuksostatu zastosowano do oceny bezpieczeństwa febuksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej dawki maksymalnej.

Badanie CONFIRMS: badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania febuksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy dwustu sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów do grup otrzymujących: febuksostat w dawce 40 mg raz na dobę ($n=757$), febuksostat w dawce 80 mg, raz na dobę ($n=756$) lub allopurynol w dawce 300 mg/200 mg raz na dobę ($n=756$). U przynajmniej 65% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniom dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

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

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

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

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febuksostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia $<6,0$ mg/dl w porównaniu z allopurynolem w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczanową i łagodnymi do umiarkowanego 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) wyjściowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto u 41% pacjentów otrzymujących febuksostat 80 mg raz na dobę, u 48% - febuksostat 120 mg raz na dobę i u 66% - febuksostat 240 mg raz na dobę w porównaniu z 9% pacjentów w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

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

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej
Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z grupą otrzymującą febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol w dawce 300 mg (23%) i placebo (20%). Odsetek przypadków zaostrzeń zwiększał się po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i zmniejszał się stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczanowej od 8. tygodnia do 28. tygodnia. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 24-28) zaobserwowano u 15% (febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg), 14% (allopurynol w dawce 300 mg) i 20% (placebo) uczestników badania.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania profilaktyki, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu z obydwoiema grupami leczonymi: febuksostatem w dawce 80 mg (22%) i allopurynolem w dawce 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego częstość występowania zaostrzeń wzrastała, a następnie zmniejszała się stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzeń dny moczanowej od 8. tygodnia do 52. tygodnia). Zaostrzenia dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tygodnie 49-52) zaobserwowano u 6-8% (febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) uczestników badania.

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

Podczas badania CONFIRMS odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej (od 1. dnia do 6. miesiąca) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febuksostat w dawce 80 mg i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic w zakresie odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej pomiędzy grupami, w których podawano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długoterminowe, otwarte badania rozszerzone

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym III fazy, otwartym, wieloośrodkowym, z randomizacją, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzonym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli główne badanie III fazy (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów otrzymujących: febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę (n=649), febuksostat w dawce 120 mg raz na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300 mg/100 mg raz na dobę (n=145). U około 69% pacjentów nie była konieczna zmiana leczenia w celu osiągnięcia końcowego stabilnego leczenia. Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło >6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych oznaczeń, byli wyłączeni z badania.

Stężenia kwasu moczowego w surowicy utrzymywały się w czasie całego badania (tj. u 91% i 93% pacjentów leczonych początkowo febuksostatem - odpowiednio - w dawce 80 mg i 120 mg, stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl w 36. miesiącu).

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

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

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

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

Podczas badań klinicznych 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). Zwiększone wartości TSH (>5,5 μ IU/ml) obserwowano u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Długoterminowe badania po wprowadzeniu produktu do obrotu

Badanie CARES było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślełą próbą prowadzonym w celu wykazania równoważności, porównującym występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem febuksostatu i ze stosowaniem 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 czynnością nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz w zakresie dawek od 200 do 400 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu CARES był czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego sercowo-naczyniowego (ang. *Major Adverse Cardiac Events*, MACE), będącego nieprowadzącym do zgonu zawałem mięśnia sercowego, nieprowadzącym do zgonu udarem, zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych i niestabilnej dławicy piersiowej z nagłą koniecznością rewaskularyzacji wieńcowej.

Punkty końcowe (pierwszorzędowy i drugorzędowy) były analizowane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) w tym u wszystkich osób przydzielonych 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 stawiało się na wszystkie zaplanowane w badaniu wizyty.

W sumie obserwowano 6190 pacjentów przez średnio 32 miesiące przy ekspozycji trwającej średnio 728 dni w grupie pacjentów leczonych febuksostatem (n 3098) i 719 dni w grupie otrzymującej allopurynol (n 3092). Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE wystąpił z podobną częstością w grupie febuksostatu i allopurynolu (odpowiednio u 10,8% vs 10,4% pacjentów; ryzyko względne [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 większy w grupie febuksostatu niż w grupie allopurynolu (4,3% vs 3,2% pacjentów, HR 1,34; 95% CI 1,03–1,73). Odsetek innych składowych MACE był podobny w grupie febuksostatu i allopurynolu, tj. nieprowadzący do zgonu zawał mięśnia sercowego (3,6% vs. 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nieprowadzący do zgonu 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 większy w grupie febuksostatu niż w grupie allopurynolu (7,8% vs 6,4% pacjentów; HR 1,22 95% CI

1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez większy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie (patrz punkt 4.4).

Odsetek potwierdzonych hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przyjęć do szpitala związanych z zaburzeniami rytmu serca niezwiązanych z niedokrwieniem, żylnymi zaburzeniami zakrzepowozatorowymi i hospitalizacji z powodu przemijającego ataku niedokrwinnego był porównywalny dla grupy 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. Pierwszorzędowym 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 nieprowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego/dodatniego biomarkera ostrego zespołu wieńcowego (ACS – *acute coronary syndrome*); ii) nieprowadzący 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 pacjentolat) w przypadku febuksostatu w porównaniu do 241 pacjentów (2,05/100 pacjentolat) 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).

Obserwowano większe zmniejszenie stężenia kwasu moczowego podczas leczenia febuksostatem w porównaniu z leczeniem 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 aktywność kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem.

Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem III fazy, z podwójnie ślepą próbą, głównym 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 od 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynołu [$\pm$ standardowe odchylenie]: $349,7 \pm 112,90$ mg). Pacjenci kwalifikujący się do badania musieli spełniać kryteria leczenia allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasburykazy. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były pole powierzchni 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 lub wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość AUC sUA sUA₁₋₈ (mgxh/dl) była statystycznie niższa w grupie febuksostatu ($514,0 \pm 225,71$ w porównaniu z $708,0 \pm 234,42$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $-196,794$ [95% przedział ufności: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy było znacząco mniejsze w grupie febuksostatu od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym punkcie czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy w zakresie średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy febuksostatem i allopurynolem (odpowiednio: $-0,83 \pm 26,98$ w porównaniu z $-4,92 \pm 16,70$; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: $4,0970$ [95% przedział ufności: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Pod względem drugorzędowych punktów końcowych, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego laboratoryjnie (8,1% i 9,2% - odpowiednio - w grupie leczonej febuksostatem i allopurynolem; ryzyko względne: $0,875$ [95% przedział ufności: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) ani zespołu rozpadu guza potwierdzonego klinicznie (1,7% i 1,2% - odpowiednio - w grupie leczonej febuksostatem i allopurynolem, ryzyko względne: $0,994$ [95% przedział ufności: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Częstość występowania wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz działań niepożądanych wynosiła 67,6% w porównaniu z 64,7% oraz 6,4% w porównaniu z 6,4% - odpowiednio - dla grup febuksostatu i allopurynołu. W badaniu FLORENCE wykazano, że febuksostat zapewniał skuteczniejszą kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów w porównaniu z allopurynolem. Obecnie brak jest danych porównujących febuksostat i rasburykazę. Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania febuksostatu u pacjentów z ostrą, ciężką postacią zespołu rozpadu guza, np. u pacjentów, u których inne leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi okazało się nieskuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu zwiększały się proporcjonalnie do dawki, po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych w zakresie od 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek od 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalnie zależne od dawki, zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek w zakresie od 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 populacyjne farmakokinetyki/farmakodynamiki wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych febuksostatem w dawce 40 mg-240 mg raz na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febuksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych ochotników, co wskazuje, że zdrowi ochotnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febuksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (w co najmniej 84%). Po jednokrotnym lub wielokrotnym doustnym podaniu dawek 80 mg lub 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 była badana.

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg febeksostatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość C_{max} febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu wzrastała około 1,8 razy z wartości 7,5 $\mu g \cdot h/ml$ w grupie z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu g \cdot h/ml$ w grupie 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 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 osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

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

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek febuksostatu stwierdzono zwiększenie wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{max} i AUC skorygowane względem masy ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zwykle w badaniach nieklinicznych obserwowano skutki przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka.

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

Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

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

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

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

Nie było dowodów wskazujących na zaburzenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego działania na płód w wyniku stosowania febuksostatu. Stwierdzono toksyczne oddziaływanie na matkę dużych dawek z towarzyszącym zmniejszeniem wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi i ograniczeniem rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i na ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie wykazały działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokryształiczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Sodu kroskarmeloza
Krzemionka koloidalna uwodniona
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Talk

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Etyloceluloza
Żelaza tlenek żółty (E172)
Triacetyna
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 180 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonane z (PVC/oPA/Aluminium)/Aluminium (z wtopionym środkiem pochłaniającym wilgoć) blistry zawierające 14, 28 lub 84 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 lub 84 tabletki oraz blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletka.

Wykonane z (oPA/Aluminium/PVC)/Aluminium blistry zawierające 14, 28, 42 lub 84 tabletki, blistry kalendarzowe zawierające 28 lub 84 tabletek, blistry perforowane jednodawkowe zawierające 28 x 1 tabletka oraz opakowania zbiorcze zawierające 84 (2 opakowania po 42) tabletki.

Butelka z HDPE z polipropylenową (PP) nakrętką i środkiem pochłaniającym wilgoć zawierająca 28 lub 84 tabletki.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwiec 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 luty 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Niemcy

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane
febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane (tabletki)

[Blistry]

14 tabletek powlekanych (tabletek)

28 tabletek powlekanych (tabletek)

42 tabletki powlekane (tabletki)

84 tabletki powlekane (tabletki)

28 x1 tabletek powlekanych (tabletek)

28 tabletek powlekanych [blister kalendarzowy] (tabletek)

84 tabletki powlekane [blister kalendarzowy] (tabletek)

[Butelki]

28 tabletek powlekanych (tabletek)

84 tabletki powlekane (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

[Tylko butelki]

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

[Tylko butelki]

Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 180 dni.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

febuxostat viatris 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE - ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane

febuxostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 80 mg febuxostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 84 (2 opakowania po 42) tabletki powlekane (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/022

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

febuxostat viatriis 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE - WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane (tabletki)

Składniki opakowania zbiorczego, nieprzeznaczone do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/022

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

febuxostat viartis 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 80 mg febuxostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane (tabletki)

28 tabletek powlekanych (tabletek)
84 tabletki powlekane (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

EXP
Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 180 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/007

EU/1/17/1194/008

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane
febuksostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

[Dotyczy tylko blisterów kalendarzowych]:

Pon.

Wt.

Śr.

Czw.

Pt.

Sob.

Ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (BLISTRY I BUTELKI)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 120 mg febuxostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane (tabletki)

[Blistry]

14 tabletek powlekanych (tabletek)

28 tabletek powlekanych (tabletek)

42 tabletki powlekane (tabletki)

84 tabletki powlekane (tabletki)

28 x1 tabletek powlekanych (tabletek)

28 tabletek powlekanych [blistry kalendarzowe] (tabletek)

84 tabletki powlekane [blistry kalendarzowe] (tabletki)

[Butelki]

28 tabletek powlekanych (tabletek)

84 tabletki powlekane (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

[Tylko butelki]

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

[Tylko butelki]

Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 180 dni.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

febuxostat viatris 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE - ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 84 (2 opakowania po 42) tabletki powlekane (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/028

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

febuxostat viatriis 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE - WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane

febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane (tabletki)

Składniki opakowania zbiorczego, nieprzeznaczone do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/028

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

febuxostat viatriis 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 120 mg febuxostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane (tabletki)

28 tabletek powlekanych (tabletek)
84 tabletki powlekane (tabletki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

EXP
Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 180 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane
febuxostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

[Dotyczy tylko blisterów kalendarzowych]:

Pon.

Wt.

Śr.

Czw.

Pt.

Sob.

Ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Febuxostat Viatris 80 mg tabletki powlekane Febuxostat Viatris 120 mg tabletki powlekane febuxostat

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Tabletki Febuxostat Viatris zawierają substancję czynną febuxostat i są stosowane w leczeniu dny moczanowej, która wiąże się z występowaniem nadmiaru związku chemicznego o nazwie kwas moczowy (moczan) w organizmie. U niektórych osób ilość kwasu moczowego we krwi zwiększa się i może stać się za duża, aby związek ulegał w całości rozpuszczeniu. W takim przypadku mogą tworzyć się kryształy moczanu wewnątrz oraz wokół stawów i nerek. Powstające kryształy mogą wywoływać nagły, silny ból, zaczerwienienie, uczucie ciepła i obrzęk stawu (tzw. napad dny moczanowej). Jeśli choroba jest nieleczona, wewnątrz i wokół stawów mogą tworzyć się większe złogi tzw. guzki dnawe. Guzki dnawe mogą powodować uszkodzenia stawów i kości.

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

Tabletki Febuxostat Viatris 120 mg są stosowane również w leczeniu i zapobieganiu wysokim stężeniom kwasu moczowego we krwi, który może występować w momencie rozpoczęcia chemioterapii raka krwi.

Podczas stosowania chemioterapii komórki nowotworowe są niszczone, a stężenie kwasu moczowego we krwi zwiększa się odpowiednio, o ile nie zapobiegnie się powstawaniu kwasu moczowego.

Febuxostat Viatris jest przeznaczony dla dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Febuxostat Viatris

Kiedy nie stosować leku Febuxostat Viatris

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Febuxostat Viatris należy omówić z lekarzem:

- jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca, problemy z sercem lub udar
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub występowała choroba nerek i (lub) ciężka reakcja alergiczna na allopurynol (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej)
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowała choroba wątroby lub nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby
- jeśli pacjent jest leczony z powodu dużego stężenia kwasu moczowego w przebiegu zespołu Lescha-Nyhana (rzadka choroba dziedziczna, w której występuje zbyt duża ilość kwasu moczowego we krwi)
- jeśli pacjent ma problemy z tarczycą.

W razie wystąpienia reakcji alergicznej na Febuxostat Viatris, należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku (patrz też punkt 4). Możliwe objawy reakcji alergicznej to:

- wysypka, w tym ciężkie postaci wysypki (np. pęcherzyki, guzki, swędząca, złuszcząca wysypka), świąd
 - obrzęk kończyn lub twarzy
 - trudności oddychania
 - gorączka i powiększenie węzłów chłonnych
 - ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne z zatrzymaniem akcji serca i krążenia.
- Lekarz może podjąć decyzję o trwałym zaprzestaniu leczenia lekiem Febuxostat Viatris.

Rzadko zgłaszano przypadki potencjalnie zagrażających życiu wysypek skórnych (zespół Stevensa-Johnsona) podczas stosowania leku Febuxostat Viatris, objawiające się występowaniem na tułowie początkowo czerwonych, koncentrycznych plam lub okrągłych plam często z pęcherzykami w środku. Objawy mogą też obejmować owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów i zapalenie spojówek (zaczerwienienie i obrzęk wokół oczu). Wysypka może rozszerzyć się i powodować złuszczenie i oddzielanie się naskórka.

W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona podczas leczenia febuksostatem, nie wolno wznowiać leczenia lekiem Febuxostat Viatris. W przypadku wystąpienia wysypki lub wymienionych objawów skórnych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i poinformować go o przyjmowaniu tego leku.

Jeśli u pacjenta występuje napad dny moczanowej (nagle pojawienie się silnego bólu, tkliwości, zaczerwienienia, uczucia ciepła i obrzęku stawu), należy odczekać do ustąpienia napadu dny przed rozpoczęciem leczenia lekiem Febuxostat Viatris.

U niektórych osób napady dny moczanowej mogą zaostrzać się w przypadku rozpoczęcia stosowania określonych leków kontrolujących stężenie kwasu moczowego. Zaostrzenia nie występują u każdego, ale zaostrzenie może wystąpić, nawet jeśli pacjent stosuje lek Febuxostat Viatris, a szczególnie w trakcie pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. Ważne jest kontynuowanie stosowania leku Febuxostat Viatris nawet, jeśli u pacjenta wystąpi zaostrzenie, ponieważ Febuxostat Viatris nadal zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Jeśli lek Febuxostat Viatris będzie stosowany codziennie, z upływem czasu napady dny moczanowej będą występować rzadziej i będą mniej bolesne.

Lekarz często przepisuje inne leki, jeśli są niezbędne, aby pomóc w zapobieganiu lub leczeniu objawów zaostrzenia (takich jak ból i obrzęk stawu).

U pacjentów, którzy mają bardzo wysokie stężenie kwasu moczowego (np. stosujących chemioterapię przeciwnowotworową), leczenie lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego może prowadzić do nagromadzenia ksantyny w drogach moczowych z możliwością powstania kamieni; jednak nie obserwowano tego zjawiska u pacjentów leczonych febuxostatem z powodu zespołu rozpadu guza.

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Febuxostat Viatris a inne leki

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

Szczególnie istotne jest poinformowanie lekarza lub farmaceuty o stosowaniu leków zawierających którąkolwiek z niżej wymienionych substancji, ponieważ mogą one oddziaływać z lekiem Febuxostat Viatris; lekarz może wówczas rozważyć podjęcie niezbędnych środków:

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

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Febuxostat Viatris zawiera laktozę

Tabletki Febuxostat Viatris zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję określonych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

Febuxostat Viatris zawiera sól

Lek Febuxostat Viatris zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Febuxostat Viatris

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

- Zalecana dawka leku to jedna tabletki na dobę. Blistry kalendarzowe z umieszczonymi na odwrocie oznakowaniami dni tygodnia, ułatwiają kontrolę codziennego przyjmowania leku.
- Tabletki należy przyjmować doustnie; lek można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dna moczanowa

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

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

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

Lek Febuxostat Viatris jest dostępny w postaci tabletek 120 mg.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Febuxostat Viatris

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

Pominięcie zastosowania leku Febuxostat Viatris

W przypadku pominięcia dawki leku Febuxostat Viatris należy ją przyjąć, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni, chyba że zbliża się pora na przyjęcie kolejnej dawki, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Febuxostat Viatris

Nie należy przerywać stosowania leku Febuxostat Viatris bez zasięgnięcia porady lekarza, nawet w przypadku lepszego samopoczucia. Przerwanie stosowania leku Febuxostat Viatris może spowodować, że stężenie kwasu moczowego zacznie się zwiększać, a objawy mogą zaostrzyć się z powodu powstawania nowych kryształów moczanu wokół i wewnątrz stawów i nerek.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego, jeśli pojawią się występujące rzadko (u 1 na 1000 pacjentów) następujące działania niepożądane, mogące zapowiadać wystąpienie ciężkiej reakcji alergicznej:

- reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość na lek (patrz też punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)
- potencjalnie zagrażające życiu wysypki skórne charakteryzujące się łuszczeniem się skóry oraz tworzeniem się pęcherzyków na skórze i wewnętrznej powierzchni jam ciała np. jamy ustnej i narządów płciowych, bolesne owrzodzenie jamy ustnej i (lub) okolic narządów płciowych ze

współistniejącą gorączką, bólem gardła i zmęczeniem (zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) lub powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (rozwijającym się do niewydolności wątroby), z podwyższeniem liczby białych krwinek (polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi – ang. DRESS) (patrz punkt 2)

- uogólnione wysypki skórne.

Poniżej zamieszczono inne działania niepożądane niewymienione powyżej.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to:

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

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów) to:

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

- zmiany składu chemicznego krwi lub liczby krwinek lub płytek krwi (nieprawidłowe wyniki badań krwi)
- kamienie nerkowe
- zaburzenia erekcji
- niedoczynność tarczycy, niewyraźne widzenie, zmiana widzenia
- dzwonienie w uszach
- katar
- owrzodzenie jamy ustnej
- zapalenie trzustki: częste objawy to ból brzucha, nudności i wymioty
- nagłe parcie na mocz
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie INR
- uraz
- obrzęk warg.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów) to:

- uszkodzenie mięśni, stan, który w odosobnionych przypadkach może być ciężki. Mogą wystąpić zaburzenia mięśni, które w przypadku jednoczesnego występowania złego samopoczucia lub wysokiej gorączki mogą być spowodowane nieprawidłowym rozpadem tkanki mięśniowej. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni
- ciężki obrzęk głębokich warstw skóry, szczególnie w obrębie oczu, narządów płciowych, dłoni, stóp lub języka z możliwym nagłym wystąpieniem trudności oddychania
- wysoka gorączka z wysypką odropodobną, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (postępującym do niewydolności wątroby), podwyższeniem liczby białych krwinek (leukocytoza z lub bez eozynofilii)
- wysypki różnego rodzaju (np. z białymi plamami, z pęcherzami, z ropnymi pęcherzami, z łuszczeniem się skóry, wysypka odropodobna), rozlany rumień, martwica, pęcherze na skórze i błonach śluzowych powodujące rozwarstwianie się i możliwość wystąpienia posocznicy (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- nerwowość
- odczuwanie pragnienia
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie apetytu, niekontrolowana utrata apetytu (jadłowstręt)
- nieprawidłowa, mała liczba krwinek (białych lub czerwonych krwinek lub płytek krwi)
- zmiany lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu związane z zapaleniem nerek (cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek)
- zapalenie wątroby
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- zakażenie pęcherza moczowego
- uszkodzenie wątroby
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (wskaźnik uszkodzenia mięśni)
- nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- depresja
- zaburzenia snu
- utrata smaku
- uczucie pieczenia
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- zapaść krążeniowa
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- owrzodzenie jamy ustnej; zapalenie jamy ustnej
- perforacja przewodu pokarmowego
- zespół stożka rotatorów
- zespół bólu wielomięśniowego

- uczucie gorąca
- nagła utrata widzenia spowodowana niedrożnością tętnicy w oku.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Febuxostat Viatris

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek dostępny w butelkach należy zużyć w ciągu 180 dni po pierwszym otwarciu.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Febuxostat Viatris

Substancją czynną leku jest febuxostat. Każda tabletki zawiera 80 mg lub 120 mg febuxostatu.

Pozostałe substancje pomocnicze to:

Rdzeń tabletki: laktoza (patrz punkt 2 „Zawartość laktozy i sodu”), celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, hydroksypropyloceluloza, sodu kroskarmeloza, krzemionka koloidalna uwodniona, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon i talk.

Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), etyloceluloza, żelaza tlenek żółty (E 172), triacetyna i żelaza tlenek czarny (E 172).

Jak wygląda lek Febuxostat Viatris i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Febuxostat Viatris to żółte, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki.

Tabletki 80 mg są oznaczone symbolem „M” po jednej stronie i symbolem „FX3” po drugiej stronie.

Tabletki 120 mg są oznaczone symbolem „M” po jednej stronie i symbolem „FX4” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Febuxostat Viatris 80 mg i 120 mg dostępne są w blistrach zawierających 14, 28, 42 lub 84 tabletki, w blistrach kalendarzowych zawierających 28 lub 84 tabletki, perforowanych jednodawkowych blistrach zawierających 28 x 1 tabletki oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 84 tabletki powlekane, złożonych z 2 opakowań po 42 tabletki powlekane.

Tabletki powlekane Febuxostat Viatris 80 mg i 120 mg dostępne są w plastikowych butelkach zawierających 28 lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Węgry

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1799 7320

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatris S.r.l

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.