Denofix *(Febuxostatum)*. **Skład i postać:** Każda tabletka zawiera 80 mg lub 120 mg febuksostatu (w postaci febuksostatu półwodnego). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka Denofix 80 mg i Denofix 120 mg zawiera odpowiednio 76,50 mg i 114,75 mg laktozy (jednowodnej). **Wskazania:** Produkt leczniczy Denofix jest wskazany w leczeniu 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). Produkt leczniczy Denofix 120 mg jest wskazany ponadto w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS). Produkt leczniczy Denofix jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: dna moczanowa - zalecana doustna dawka produktu Denofix to 80 mg raz na dobę, niezależnie od posiłku. Jeśli po 2 4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest > 6 mg/dl (357 µmol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Denofix w dawce 120 mg raz na dobę. Działanie produktu leczniczego Denofix jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l). Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy. Zespół rozpadu guza - zalecana doustna dawka produktu Denofix to 120 mg raz na dobę, niezależnie od posiłku. Przyjmowanie produktu Denofix należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuować przez przynajmniej 7 dni; jednakże leczenie można przedłużyć do 9 dni, zgodnie z czasem trwania chemioterapii i oceną kliniczną. Pacjenci w wieku podeszłym: Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Zaburzenia czynności nerek: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności wątroby - Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha). Dna moczanowa: Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone dane od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zespół rozpadu guza (TLS): w badaniu głównym fazy 3 (FLORENCE) tylko pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby byli wyłączeni z udziału w badaniu. U pacjentów biorących udział w badaniu nie dostosowywano dawkowania ze względu na zaburzenia czynności wątroby. Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febuksostatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych. Sposób podawania: Podanie doustne. Denofix należy przyjmować doustnie z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Denofix. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Zaburzenia sercowo-naczyniowe Leczenie przewlekłej hiperurykemii: Nie zaleca się leczenia febuksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia. Liczbowo większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuksostatem w porównaniu do grupy leczonej allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu do 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS. Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo naczyniowych APTC w połączonych badaniach 3 fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat dla febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat dla allopurynolu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie. Zapobieganiu i leczenie przewlekłej hiperurykemii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS): U pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, leczonych produktem Denofix należy ściśle monitorować czynność serca jeżeli jest to uzasadnione klinicznie. Alergia lub nadwrażliwość na produkt: Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febuksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Pacjentów należy poinformować o oznakach oraz objawach i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych lub reakcji nadwrażliwości. Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona ponieważ wczesne odstawienie produktu daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna lub nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna lub wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne. Ostre napady dny (zaostrzenia dny moczanowej): Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanowej. Zaostrzenie dny moczanowej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach. Podczas rozpoczynania leczenia febuksostatem zaleca się profilaktykę lekami z grupy NLPZ lub kolchicyną przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy. W razie wystąpienia zaostrzenia dny w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrzenie dny moczanowej można jednocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostrzeń dny. Odkładanie się złogów ksantyny: U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Tego zjawiska nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym febuksostatu stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS). Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zespołem Lescha-Nyhana. Merkaptopuryna lub azatiopryna: Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych jednocześnie merkaptopuryną i azatiopryną ze względu na powodowane przez febuksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny lub azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji u ludzi. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny lub azatiopryny. W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych. Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny lub azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności. Pacjenci po przeszczepach narządów: Nie zaleca się stosowania febuksostatu u biorców przeszczepów ze względu na brak doświadczenia w tej grupie pacjentów. Teofilina: U zdrowych ochotników jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny nie wykazało

jakiejkolwiek interakcji farmakokinetycznej. Febuksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych jednocześnie teofiliną bez ryzyka wystąpienia podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg. Zaburzenia wątroby: W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 zaobserwowano łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynnościowego wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną. Zaburzenia tarczycy: W długofalowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenia TSH (>5,5 µIU/ml) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy. Laktoza: Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód: Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Zaburzenia krwi i układu chłonnego: rzadko - Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*. Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko - Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt*. Zaburzenia endokrynologiczne: niezbyt często - Zwiększone stężenie TSH. Zaburzenia oka: rzadko - Niewyraźne widzenie. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: często - Zaostrzenie dny moczanowej; niezbyt często - Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała; rzadko - Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt. Zaburzenia psychiczne: niezbyt często - Zmniejszone libido, bezsenność; rzadko – Nerwowość. Zaburzenia układu nerwowego: często - Ból głowy; niezbyt często - Zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczy, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu. Zaburzenia ucha i błędnika: rzadko - Szumy uszne. Zaburzenia serca: niezbyt często - Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, dawka 120 mg: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy. Zaburzenia naczyniowe: niezbyt często - Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca, dawka 120 mg: krwawienie. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niezbyt często - Duszność, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, kaszel. Zaburzenia żołądka i jelit: często - Biegunka**, nudności; niezbyt często - Ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy; rzadko - Zapalenie trzustki, owrzodzenie jamy ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: często - Zaburzenia czynności wątroby**; niezbyt często - Kamica żółciowa; rzadko - Zapalenie wątroby, żółtaczka*, uszkodzenie wątroby*. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często - Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością); niezbyt często - Zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa; rzadko - Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszczająca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: niezbyt często - Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki; rzadko - Rabdomioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: niezbyt często - Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwiomocz, częstomocz, białkomocz; rzadko - Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, parcie na mocz. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: niezbyt często - Zaburzenia erekcji. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często – Obrzęk; niezbyt często - Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej; rzadko – Pragnienie. Badania diagnostyczne: niezbyt często - Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi; rzadko - Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*. (* Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. ** Związana z leczeniem, o podłożu niezakaźnym biegunka i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach fazy 3 są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną. Opis niektórych działań niepożądanych - Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu, po przyjęciu febuksostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórną 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, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowe (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek). Objawy dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość zaostrzenia dny moczanowej malała z upływem czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw dnie. Zespół rozpadu guza Podsumowanie profilu bezpieczeństwa - W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i 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 była albo łagodna albo umiarkowana. Badanie FLORENCE nie wykazało żadnych zagrożeń w kwestii bezpieczeństwa ponad doświadczenia uzyskane uprzednio z febuksostatem w leczeniu dny moczanowej, z wyjątkiem trzech poniższych działań niepożądanych (patrz powyżej). Zaburzenia serca: niezbyt często - blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy. Zaburzenia naczyniowe: niezbyt często – krwawienie. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Denofix 80 mg: 25081, Denofix 120 mg: 25082 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02. www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2019.01.25