

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Druniler 120 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg febuksostata (u obliku hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 109,02 mg laktoze (u obliku hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetložuta do žuta, filmom obložena tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom "120" s jedne strane i ravna na drugoj strani, dimenzija 18,5 mm x 9,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Druniler je indiciran za liječenje kronične hiperuricemije, u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući prisutnost tofa i/ili uričnog artritisa, trenutno ili u anamnezi).

Druniler je indiciran za prevenciju i liječenje hiperuricemije kod odraslih bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji za hematološke zloćudne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma tumorske lize (STL).

Druniler je indiciran kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Gibt: preporučena peroralna doza lijeka Druniler je 80 mg jednom dnevno, neovisno o unosu hrane. Ako je nakon 2 do 4 tjedna mokraćna kiselina u serumu > 6 mg/dl (357 μmol/l), može se razmotriti primjena 120 mg lijeka Druniler jednom dnevno.

Druniler djeluje dovoljno brzo da se ponovno mjerenje mokraćne kiseline u serumu može provesti nakon 2 tjedna. Terapijski cilj je smanjiti i održavati razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 μmol/l).

Preporučuje se profilaksa napada gichta u trajanju od najmanje 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

Sindrom tumorske lize: preporučena peroralna doza lijeka Druniler je 120 mg jednom dnevno, neovisno o unosu hrane.

Druniler treba uvesti dva dana prije početka citotoksične terapije i nastaviti s uzimanjem najmanje 7 dana; međutim liječenje može biti produljeno do 9 dana u skladu s trajanjem kemoterapije, prema kliničkoj procjeni.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Djelotvornost i sigurnost nisu u potpunosti procijenjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost febuksostata nisu ispitivani kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Giht: preporučeno doziranje kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre je 80 mg. Postoje ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Sindrom tumorske lize: u pivotalnom ispitivanju faze 3 (FLORENCE) samo su ispitanici s teškom jetrenom insuficijencijom bili isključeni iz ispitivanja. Kod ispitanika uključenih u ispitivanje nije bila potrebna prilagodba doze s obzirom na funkciju jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost febuksostata u djece i adolescenata do 18 godina nisu ustanovljeni. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

Druniler treba uzimati na usta i može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti i dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

Liječenje kronične hiperuricemije

U bolesnika s postojećom težom kardiovaskularnom bolešću (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilna angina pectoris), tijekom razvoja lijeka i u jednom ispitivanju provedenom nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (CARES), primijećen je veći broj kardiovaskularnih događaja sa smrtnih ishodom kod liječenja febuksostatom u usporedbi s alopurinolom.

Međutim, u naknadnom ispitivanju provedenom nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST), febuksostat je bio neinferoran u odnosu na alopurinol obzirom na incidenciju kardiovaskularnih događaja sa i bez smrtnog ishoda.

Liječenje ove skupine bolesnika treba provoditi oprezno i redovito ih nadzirati.

Za daljnje pojedinosti o kardiovaskularnoj sigurnosti febuksostata vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Prevenција i liječenje hiperuricemije kod bolesnika koji imaju rizik od nastajanja STL-a

Bolesnicima liječenim lijekom Druniler koji su podvrgnuti kemoterapiji zbog hematoloških zloćudnih bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik od nastajanja sindroma tumorske lize treba pažljivo pratiti rad srca kako je klinički prikladno.

Alergija/preosjetljivost na lijek

Nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene rijetke prijave ozbiljnih alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva su se te reakcije pojavile tijekom prvog mjeseca liječenja febuksostatom. Neki od tih bolesnika imali su oštećenje funkcije bubrega i/ili su ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosjetljivosti uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), su u nekim slučajevima bile povezane s vrućicom, hematološkim promjenama, zahvaćanjem bubrega ili jetre. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti radi pojave simptoma alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje febuksostatom treba odmah prekinuti ukoliko se pojave ozbiljne

alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, jer je raniji prekid liječenja povezan s boljom prognozom. Ako se kod bolesnika pojavila alergijska reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i akutnu anafilaktičku reakciju/šok, više se nikada ne smije ponovno započeti liječenje tog bolesnika febeksostatom.

Akutni napadaji gihta

Liječenje febeksostatom ne treba započeti prije nego što se akutni napad gihta potpuno ne smiri. Na početku liječenja mogu nastupiti akutni napadi gihta, zbog promjena razina mokraćne kiseline u serumu koja dovodi do mobilizacije urata nataloženih u tkivima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Na početku liječenja febeksostatom preporučuje se profilaksa napada gihta nesteroidnim protuupalnim lijekom ili kolhicinom, u trajanju od najmanje 6 mjeseci (vidjeti dio 4.2).

Javi li se napad gihta tijekom liječenja febeksostatom, njegovu primjenu ne treba prekinuti. Istodobno treba liječiti napad gihta, individualnim pristupom ovisno o bolesniku. Kontinuirano liječenje febeksostatom smanjuje učestalost i jačinu napada gihta.

Taloženje ksantina

Kod bolesnika kod kojih je brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. maligna bolest i njezino liječenje, Lesch-Nyhanov sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u urinu u rijetkim se slučajevima može povećati u dovoljnoj mjeri da uslijedi njegovo taloženje u urinarnom traktu.

Navedeno nije primijećeno u pivotalnom kliničkom ispitivanju s febeksostatom kod sindroma tumorske lize. Kako nema iskustva o primjeni febeksostata, ne preporučuje se njegova primjena kod bolesnika s Lesch-Nyhanovim sindromom.

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se primjena febeksostata kod bolesnika istodobno liječenih merkaptopurinom/azatioprinom, jer inhibicija ksantin oksidaze febeksostatom može uzrokovati povišene koncentracije merkaptopurina/azatioprina u plazmi, što može rezultirati teškom toksičnošću

Kada se ova kombinacija ne može izbjeći preporučuje se sniženje doze merkaptopurina/azatioprina na 20% ili niže od prethodno propisane doze, kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.5 i 5.3).

Bolesnike treba pažljivo pratiti, a dozu merkaptopurina/azatioprina potom prilagoditi na osnovu procjene terapijskog odgovora i nastupa eventualnih toksičnih učinaka.

Primatelji transplantiranih organa

Budući da nema iskustva o primjeni lijeka kod primatelja transplantiranih organa, ne preporučuje se primjena febeksostata kod tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Teofilin

Istodobna primjena 80 mg febeksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg kod zdravih ispitanika pokazala je da nema farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 4.5). Febeksostat od 80 mg se može koristiti kod bolesnika istodobno liječenih teofilinom, bez rizika od porasta razine teofilina u plazmi. Za febeksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Jetreni poremećaji

Tijekom faze 3 kombiniranih kliničkih ispitivanja, uočene su blage abnormalnosti testova funkcije jetre kod bolesnika liječenih febeksostatom (5,0%). Preporučuje se učiniti testove funkcije jetre prije početka liječenja febeksostatom, a nakon toga periodično na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 5.1).

Poremećaji funkcije štitnjače

Povećane vrijednosti TSH-a ($>5,5$ $\mu\text{IU/ml}$) uočene su kod bolesnika dugotrajno liječenih febeksostatom (5,5%) tijekom dugoročnih produljenih otvorenih ispitivanja. Potreban je oprez pri primjeni febeksostata kod bolesnika s promijenjenom funkcijom štitne žlijezde (vidjeti dio 5.1).

Druniler sadrži laktozu

Tablete febeksostata sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Druniler sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Meraptopurin/azatioprin

S obzirom na mehanizam djelovanja febeksostata na inhibiciju ksantin oksidaze (XO), istodobna primjena se ne preporučuje. Inhibicija XO febeksostatom može uzrokovati porast koncentracije tih lijekova, što dovodi do mijelotoksičnosti.

U slučaju istodobne primjene s febeksostatom, dozu meraptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili niže od prethodno propisane doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Prikladnost predložene prilagodbe doze, koja se zasniva na analizi podataka iz modeliranja i simulacije u nekliničkom ispitivanju na štakorima, potvrđena je rezultatima kliničkog ispitivanja interakcija između lijekova na zdravim dobrovoljcima koji su primali sam azatioprin 100 mg i sniženu dozu azatioprina (25 mg) u kombinaciji s febeksostatom (40 ili 120 mg).

Nisu provedena ispitivanja interakcija febeksostata s ostalim citotoksičnim kemoterapeutima.

U pivotalnom ispitivanju sindroma tumorske lize primjenjivao se febeksostat u dozi od 120 mg dnevno kod bolesnika koji su podvrgnuti različitim kemoterapijskim režimima, uključujući i monoklonska protutijela. Međutim, u ovom ispitivanju nisu istraživane interakcije lijek-lijek i lijek-bolest. Stoga se ne mogu isključiti moguće interakcije s istodobno primijenjenim citotoksičnim lijekom.

Roziglitazon/supstrati CYP2C8

Febeksostat se *in vitro* pokazao kao slabi inhibitor CYP2C8. Tijekom ispitivanja na zdravim ispitanicima, istodobna primjena 120 mg febeksostata jednom dnevno s jednokratnom oralnom dozom od 4 mg roziglitazona nije imala učinak na farmakokinetiku roziglitazona i njegovog metabolita N-dezmetilroziglitazona, što pokazuje da febeksostat nije inhibitor enzima CYP2C8 *in vivo*. Prema tome, nije očekivano da će istodobna primjena febeksostata s roziglitazonom ili drugim CYP2C8 supstratom zahtijevati prilagodbu doze ovih lijekova.

Teofilin

Provedeno je ispitivanje interakcija s febeksostatom u zdravih ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja razine cirkulirajućeg teofilina kao što je izviješteno kod primjene s drugim inhibitorima XO. Rezultati ispitivanja pokazali su da istodobna primjena 80 mg febeksostata jednom dnevno s jednokratnom oralnom dozom od 400 mg teofilina nije imala učinak na farmakokinetiku ili sigurnost teofilina. Stoga se ne preporučuju posebne mjere opreza pri istodobnoj primjeni febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

Metabolizam febeksostata ovisi o uridin-glukuronozil transferaza (UGT) enzimima. Lijekovi koji inhibiraju glukuronidaciju, kao što su NSAID-i i probenecid, teoretski bi mogli utjecati na eliminaciju febeksostata. Kod zdravih ispitanika istodobna primjena febeksostata i naproksena 250 mg dva puta dnevno bila je povezana s povećanjem izloženosti febeksostatu (c_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). U kliničkim ispitivanjima primjena naproksena, ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova/inhibitora COX-2 enzima, nije bila povezana s klinički značajnim povećanjem učestalosti štetnih događaja.

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s naproksenom, bez potrebe prilagođavanja doze febeksostata ili naproksena.

Induktori glukuronidacije

Snažni induktori UGT enzima mogli bi dovesti do pojačana metabolizma i smanjene djelotvornosti febeksostata. Stoga se preporučuje praćenje mokraćne kiseline u serumu 1-2 tjedna nakon početka liječenja snažnim induktorima glukuronidacije. Suprotno, prestanak liječenja nekim od induktora mogao bi dovesti do povećanih razina febeksostata u plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febuksostat se može primjenjivati istodobno s kolhicinom i indometacinom, bez potrebe prilagođavanja doze febuksostata ili istodobno primijenjene djelatne tvari.

Nije potrebno prilagođavanje doze febuksostata kad se primjenjuje zajedno s hidroklorotiazidom.

Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina kad se primjenjuje zajedno s febuksostatom. Primjena febuksostata (80 mg ili 120 mg jednom dnevno) s varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina kod zdravih ispitanika. Nije bilo utjecaja na INR i aktivnost faktora zgrušavanja VII kod istodobne primjene febuksostata.

Desipramin/supstrati CYP2D6

Pokazalo se da je febuksostat slabi inhibitor CYP2D6 *in vitro*. Tijekom ispitivanja na zdravim ispitanicima primjena 120 mg febuksostata jednom dnevno dovela je do srednjeg povećanja od 22% površine ispod krivulje (AUC-a) desipramina, supstrata CYP2D6, što upućuje na moguće blago inhibicijsko djelovanje febuksostata na enzim CYP2D6 *in vivo*. Zato se ne očekuje da će istodobna primjena febuksostata s drugim supstratima CYP2D6 zahtijevati prilagođavanje doze tih spojeva.

Antacidi

Pokazalo se da istodobni unos antacida koji sadržavaju magnezijev hidroksid i aluminijev hidroksid odgađa apsorpciju febuksostata (za oko 1 sat) i dovodi do 32-postotnog smanjenja c_{max} , ali nisu uočene značajne promjene AUC-a. Zbog toga se febuksostat može uzimati bez obzira na primjenu antacida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica ne ukazuju na štetne učinke febuksostata na trudnoću i na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj i porođaj (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik kod ljudi nije poznat. Febuksostat ne treba koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se febuksostat u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se djelatna tvar izlučuje u mlijeko i da je usporen razvoj dojenih mladunaca. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Febuksostat ne treba koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanje utjecaja na reprodukciju kod životinja, u dozama do 48 mg/kg/dnevno, nisu pokazala štetni učinak na plodnost ovisan o dozi (vidjeti dio 5.3). Učinak febuksostat na plodnost u čovjeka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom primjene febuksostata prijavljene su somnolencija, omaglica, parestezija i zamagljen vid. Bolesnici trebaju postupati s oprezom tijekom upravljanja vozilima i strojevima i sudjelovanja u opasnim aktivnostima, sve dok nisu prilično sigurni da lijek Druniler kod njih ne utječe negativno na provedbu tih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg), ispitivanjima sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST ispitivanje: 3001 ispitanik primio je barem jednu dozu od 80 mg do 120 mg) i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom su napadi gihta, poremećaji jetrene funkcije, proljev, mučnina, glavobolja, omaglica, dispneja, osip, pruritus, artralgiya, mialgija, bolovi ekstremiteta, edem i umor. Ove nuspojave su većinom bile blage ili umjerene. Rijetko su se nakon stavljanja lijeka u promet pojavile ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, od kojih su neke imale sustavne simptome, te su rijetko zabilježeni događaji iznenadne srčane smrti.

Tabelarni prikaz nuspojava

Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) nuspojave koje se pojavljuju kod bolesnika liječenih febeksostatom su dolje navedene.

Učestalosti se temelje na ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u fazi 3 dugoročnih produžetaka ispitivanja, ispitivanjima sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko Anafilaktička reakcija*, preosjetljivost na lijek*
Endokrini poremećaji	Manje često Povišen tiroidni stimulirajući hormon (TSH) u krvi, hipotireoidizam [#]
Poremećaji oka	Manje često Zamagljen vid Rijetko Okluzija retinalne arterije [#]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često*** Napadi gihta Manje često Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje tjelesne težine Rijetko Smanjenje tjelesne težine, pojačan apetit, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često Smanjen libido, nesаница Rijetko Nervoza, depresivno raspoloženje [#] , poremećaj spavanja [#]
Poremećaji živčanog sustava	Često Glavobolja, omaglica Manje često Parestezija, hemipareza, somnolencija, letargija [#] , promjena osjeta okusa, hipoestezija, hiposmija Rijetko Ageuzija [#] , osjećaj pečenja [#]
Poremećaji uha i labirinta	Manje često Tinitus Rijetko Vrtoglavica [#]
Srčani poremećaji	Manje često Atrijska fibrilacija, palpitacije, abnormalni EKG, blok lijeve grane (vidjeti dio Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (vidjeti dio Sindrom tumorske lize), aritmija [#] Rijetko Iznenadna srčana smrt*
Krvožilni poremećaji	Manje često Hipertenzija, naleti crvenila, naleti vrućine, krvarenje (vidjeti dio Sindrom tumorske lize) Rijetko Cirkulatorni kolaps [#]
Poremećaji dišnog sustava	Često Dispneja Manje često Bronhitis, infekcija gornjega dišnog sustava, infekcija donjega dišnog sustava [#] , kašalj, rinoreja [#] Rijetko Pneumonija [#]
Poremećaji probavnog sustava	Često

	<p>Proljev**, mučnina</p> <p><u>Manje često:</u></p> <p>Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena[#] distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, suha usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalna nelagoda, ulceracije usta, oticanje usana[#], pankreatitis</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Gastrointestinalna perforacija[#], stomatitis[#]</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p><u>Često</u></p> <p>Abnormalni nalazi testova jetrenih funkcija**</p> <p><u>Manje često</u></p> <p>Kolelitijaza</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*, kolecistitis[#]</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><u>Često</u></p> <p>Osip (uključujući razne tipove osipa s manjom učestalošću, vidjeti niže u tekstu), pruritus</p> <p><u>Manje često</u></p> <p>Dermatitis, urtikarija, diskoloracija kože, kožne lezije, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, hiperhidroza, alopecija, ekcem[#], eritem, noćno znojenje[#], psorijaza[#], pruritični osip[#]</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima*, generalizirani osip (ozbiljni)*, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, morbiliformni osip</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p><u>Često</u></p> <p>Artralgija, mialgija, bolovi ekstremiteta</p> <p><u>Manje često</u></p> <p>Artritis, bolovi u mišićima i kostima, slabost mišića, grčevi u mišićima, napetost mišića, burzitis, oticanje zglobova[#], bol u leđima[#], mišićno-koštana ukočenost[#], ukočenost zglobova</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Rabdomioliza*, sindrom rotatorne manžete[#], reumatska polimialgija[#]</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p><u>Manje često</u></p> <p>Zatajenje bubrega, nefrolitijaza, hematurija, polakizurija, proteinurija, urgencija mokrenja, infekcija mokraćnog sustava[#]</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Tubulointersticijski nefritis*</p>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<p><u>Manje često</u></p> <p>Erektilna disfunkcija</p>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p><u>Često</u></p> <p>Edem, umor</p> <p><u>Manje često</u></p> <p>Bol u prsištu, osjećaj nelagode u prsištu, bol[#], malaksalost[#]</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Žeđ, osjećaj vrućine[#]</p>
Pretrage	<p><u>Manje često</u></p> <p>Povišene amilaze u krvi, smanjen broj trombocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj limfocita, povišen kreatin u krvi, povišen kreatinin u krvi, snižen hemoglobin, povišena ureja u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi, snižen hematokrit, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kalij u krvi, povišen INR[#]</p> <p><u>Rijetko</u></p> <p>Povišena glukoza u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*</p>
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<p><u>Manje često</u></p> <p>Kontuzija[#]</p>

* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

** Neinfektivni proljev i abnormalni testovi jetrene funkcije vezani uz liječenje bili su učestaliji u kombiniranim ispitivanjima faze 3 kod bolesnika istodobno liječenih kolhicinom

*** Vidjeti dio 5.1 za incidenciju napada gihta u pojedinim randomiziranim ispitivanjima faze 3

Nuspojave prijavljene u ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za

stavljanje lijeka u promet

Opis pojedinih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavile su se rijetke ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/šok. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza bili su karakterizirani progresivnim kožnim osipom udruženim s mjehurima ili lezijama sluznice i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na febuksostat mogu biti povezane s sljedećim simptomima: kožne promjene karakterizirane infiltrativnim makulopapuloznim eruptivnim osipom, generaliziranim ili ekfolijativnim osipom, ali i kožnim lezijama, edemom lica, vrućicom, hematološkim abnormalnostima poput trombocitopenije i eozinofilije, te zahvaćenošću jednog ili više organa (jetra i bubreg, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4).

Napadi gihta su često primijećeni odmah na početku i tijekom prvih mjeseci liječenja. Nakon toga se učestalost napada gihta smanjuje tijekom vremena. Preporučuje se profilaksa napadaja gihta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Sindrom tumorske lize

Sažetak sigurnosnog profila

U randomiziranom, dvostruko slijepom pivotalnom ispitivanju faze 3 FLORENCE (FLO-01) u kojem se uspoređivali febuksostat i alopurinol (346 bolesnika podvrgnutih kemoterapiji za hematološke zloćudne bolesti i sa srednje visokim do visokim rizikom od nastajanja STL-a), samo je ukupno 22 (6,4%) bolesnika imalo nuspojave, to jest po 11 (6,4%) u svakoj terapijskoj skupini. Većina nuspojava bile su blage ili umjerene.

U FLORENCE ispitivanju se, općenito, nije istaknuo niti jedan poseban sigurnosni problem uz prethodno iskustvo s febuksostatom kod gihta, osim sljedeće tri nuspojave (navedene iznad u tablici 1.)

Srčani poremećaji:

Manje često: blok lijeve grane, sinusna tahikardija

Krvožilni poremećaji:

Manje često: krvarenje

Prijava sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predozirane bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje uloga (gihta). Lijekovi koji inhibiraju stvaranje urične kiseline, ATK oznaka: M04AA03

Mehanizam djelovanja

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod ljudi i stvara se u kaskadi hipoksantin → ksantin → mokraćna kiselina. Oba koraka gore navedenih transformacija katalizirana su ksantin oksidazom (XO). Febuksostat je derivat 2-ariltiazola koji postiže terapijski učinak smanjivanjem razine mokraćne kiseline u serumu selektivnim inhibiranjem XO. Febuksostat je snažan, nepurinski selektivni inhibitor XO (NP-SIXO) čija je *in vitro* vrijednost K_i manja od jednog nanomola. Dokazano je da febuksostat snažno inhibira kako oksidirane tako i reducirane oblike XO. U terapijskim koncentracijama febuksostat ne inhibira druge enzime uključene u metabolizam purina ili pirimidina, tj. gvanin deaminazu, hipoksantin gvanin

fosforiboziltransferazu, orotat fosforiboziltransferazu, orotidin monofosfat dekarboksilazu i purin nukleozid fosforilazu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Giht

Djelotvornost febeksostata dokazana je u tri pivotalna ispitivanja faze 3 (niže su opisana dva pivotalna ispitivanja APEX i FACT, i dodatno CONFIRMS ispitivanje) koja su provedena na 4101 bolesniku s hiperuricemijom i gihtom. U svakom pivotalnom ispitivanju faze 3, febeksostat je pokazao superiornu sposobnost snižavanja i održavanja razina mokraćne kiseline u serumu u usporedbi s alopurinolom. Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanjima APEX i FACT bio je omjer bolesnika kod kojih su razine mokraćne kiseline u serumu u posljednja 3 mjeseca bile < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). U dodatnom ispitivanju faze 3, CONFIRMS, za koje su rezultati postali dostupni nakon odobrenja za stavljanje febeksostata u promet, primarni ishod ispitivanja bio je omjer bolesnika kod kojih je na zadnjoj kontroli razina urata u serumu bila < 6,0 mg/dl. U ta ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s transplantiranim organima (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanje APEX: Ispitivanje djelotvornosti febeksostata uz kontrolu alopurinolom i placebom (APEX) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 28 tjedana. Tisuću i sedamdeset dva (1072) bolesnika je nasumično podijeljeno placebo (n = 134), febeksostat 80 mg jednom dnevno (n = 267), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n = 269), febeksostat 240 mg jednom dnevno (n = 134) ili alopurinol (300 mg jednom dnevno [n = 258] kod bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu ≤1,5 mg/dl ili 100 mg jednom dnevno [n = 10] kod bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu >1,5 mg/dl i ≤2,0 mg/dl). Dvjesto četrdeset mg (240 mg) febeksostata (2 puta više od preporučene najviše doze) korišteno je kao doza za procjenu sigurnosti.

Ispitivanje APEX pokazalo je statistički značajnu superiornost liječenja, kako febeksostata 80 mg jednom dnevno tako i febeksostata 120 mg jednom dnevno u odnosu na liječenje uobičajeno korištenim dozama alopurinola 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10), s obzirom na snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 µmol/l) (vidjeti tablicu 2 i sliku 1).

Ispitivanje FACT: Kontrolirano ispitivanje febeksostata i alopurinola (FACT) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 52 tjedna. Sedamsto šezdeset (760) bolesnika je randomizirano te su primali: febeksostat 80 mg jednom dnevno (n = 256), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n = 251), ili alopurinol 300 mg jednom dnevno (n = 253).

Ispitivanje FACT pokazalo je statistički značajnu superiornost liječenja, kako febeksostatom 80 mg tako i febeksostatom 120 mg jednom dnevno u odnosu na liječenje uobičajeno korištenim dozama alopurinola 300 mg, s obzirom na snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 µmol/l).

Tablica 2 daje sažet prikaz rezultata primarnih ishoda djelotvornosti:

Tablica 2
Udio bolesnika s razinama mokraćne kiseline u serumu <6,0 mg/dl (357 µmol/l)
Zadnje tri mjesečne kontrole

Ispitivanje	Febeksostat 80 mg jednom dnevno	Febeksostat 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX (28 tjedana)	48%* (n=262)	65%* [#] (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tjedna)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinirani rezultati	51%* (n=517)	63%* [#] (n=519)	22% (n=519)

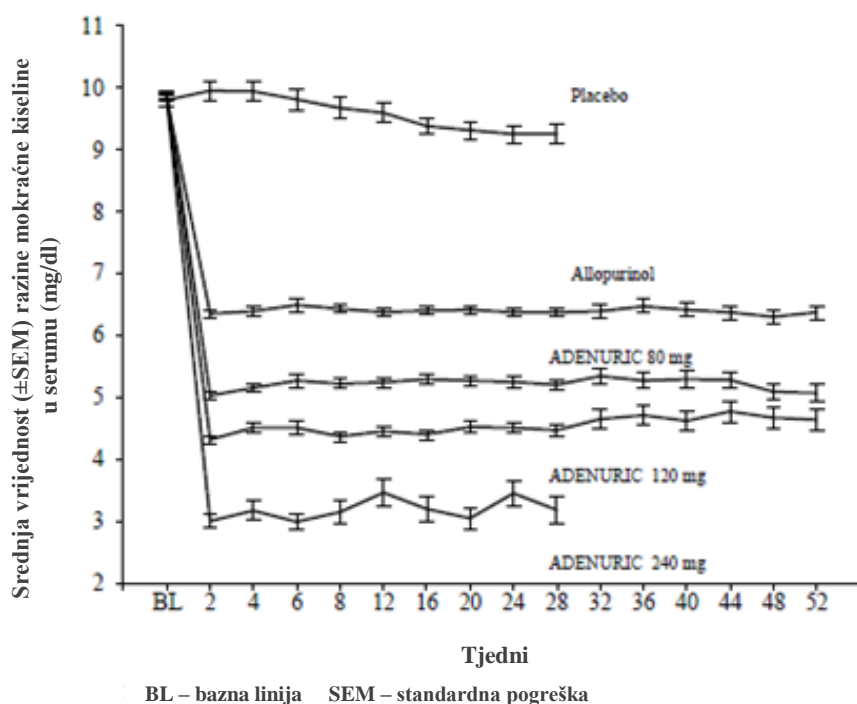
¹ rezultati ispitanika koji su primali 100 mg jednom dnevno (n=10: bolesnici s kreatininom u serumu >1,5 i

≤2,0 mg/dl) ili 300 mg jednom dnevno (n=509) su zbrojeni za potrebe analize.

* p < 0,001 u odnosu na alopurinol, # p < 0,001 u odnosu na 80 mg

Sposobnost febuksostata da snizi razinu mokraćne kiseline u serumu bila je brza i trajna. Snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu na <6,0 mg/dl (357 μmol/l) uočena je do kontrole bolesnika nakon 2 tjedna i zadržalo se tijekom cijelog liječenja. Prosječne vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu tijekom vremena za svaku skupinu liječenja u dva pivotalna ispitivanja faze 3 prikazane su na slici 1.

Slika 1. Prosječne vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 3



Napomena: 509 bolesnika primalo je alopurinol 300 mg jednom dnevno; 10 bolesnika s kreatininom u serumu >1,5 i < 2,0 mg/dl primalo je dozu od 100 mg jednom dnevno (10 od 268 bolesnika u ispitivanju APEX). Za procjenu sigurnosti febeksostata korištena je doza od 240 mg febeksostata, što je dvostruko od najviše preporučene doze.

CONFIRMS ispitivanje: CONFIRMS ispitivanje bilo je randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 3 u trajanju od 26 tjedana, kako bi se procijenile sigurnost i djelotvornost febeksostata od 40 mg i 80 mg u odnosu na alopurinol od 300 mg ili 200 mg kod bolesnika s gihtom ili hiperuricemijom. Bilo je randomizirano 2269 bolesnika: febeksostat 40 mg jednom dnevno (n=757), febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=756) ili alopurinol 300 mg/200 mg jednom dnevno (n=756). Najmanje 65% bolesnika imalo je blago do umjereno smanjenu bubrežnu funkciju (s klirensom kreatinina od 30 do 89 ml/min). Profilaksa napada gihta bila je obvezna tijekom 26 tjedana.

Udio bolesnika s razinom urata u serumu <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) na završnoj kontroli bio je 45% za febeksostat od 40 mg, 67% za febeksostat od 80 mg i 42% za alopurinol od 300/200 mg.

Primarni ishod u podskupini bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U ispitivanju APEX procjenjivana je djelotvornost kod 40 bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (tj. početna razina kreatinina u serumu >1,5 mg/dl i \leq 2,0 mg/dl). Kod ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega koji su randomizirani u skupinu liječenu alopurinolom, najviša doza bila je 100 mg jednom dnevno. Febeksostat je postigao primarni ishod djelotvornosti kod 44% (80 mg jednom dnevno), 45% (120 mg jednom dnevno) i 60% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 0% u skupinama koje su primale alopurinol 100 mg jednom dnevno i placebo.

Nisu postojale klinički značajne razlike u postotnom smanjenju koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod zdravih ispitanika, neovisno o njihovoj bubrežnoj funkciji (58% u skupini s urednom funkcijom bubrega i 55% u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega).

U CONFIRMS ispitivanju je prospektivno analizirana skupina bolesnika s gihtom i oštećenom funkcijom bubrega, te je pokazano da je kod bolesnika s gihtom i blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (65% promatranih ispitanika), febeksostat značajno djelotvorniji u sniženju razine serumskih urata na <6,0 mg/dl u odnosu na alopurinol 300 mg/200 mg.

Primarni ishod u podskupini bolesnika s mokraćnom kiselinom u serumu ≥ 10 mg/dl

Oko 40% bolesnika (kombinirani podaci iz ispitivanja APEX i FACT) imalo je početnu razinu mokraćne kiseline ≥ 10 mg/dl. U ovoj podskupini febeksostat je postigao primarni ishod djelotvornosti kod 41% (80 mg jednom dnevno), 48% (120 mg jednom dnevno) i 66% (240 mg dnevno) bolesnika, u usporedbi s 9% u skupini koja je primala alopurinol 300 mg/100 mg jednom dnevno i 0% u skupini koja je primala placebo.

Udio bolesnika koji su postigli primarni ishod djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl na završnoj kontroli) u CONFIRMS ispitivanju, a kojima je početna razina urata u serumu bila ≥ 10 mg/dl bio je 27% (66/249) kod bolesnika liječenih febeksostatom od 40 mg jednom dnevno, 49% (125/254) kod liječenih febeksostatom od 80 mg jednom dnevno te 31% (72/230) kod bolesnika liječenih alopurinolom 300 mg/200 mg jednom dnevno.

Klinički ishodi: udio bolesnika koji zahtijevaju liječenje akutnog napada gihta

APEX ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febeksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febeksostatu 80 mg (28%), alopurinolu 300 mg (23%) i placebo (20%). Akutni napadi gihta bili su češći u profilaktičkom razdoblju, a zatim su s vremenom postupno postali rjeđi. Akutni napadi gihta liječeni su kod 46% do 55% ispitanika od 8. do 28. tjedna. Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (24. - 28. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 15% (febeksostat 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo) ispitanika.

FACT ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana, zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febeksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febeksostatu 80 mg (22%) i alopurinolu 300 mg (21%). Nakon 8 tjedana profilaktičkog razdoblja, incidencija akutnih napada gihta se povećavala i postupno smanjivala tijekom vremena (akutni napadi gihta liječeni su kod 64% i 70% ispitanika od 8. do 52. tjedna). Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (49. - 52. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 6 do 8% (febeksostat 80 mg, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg) ispitanika.

Udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta (ispitivanja APEX i FACT) bio je brojačano manji u skupinama kod kojih je nakon početka liječenja postignuta prosječna razina urata u serumu $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl, ili $<4,0$ mg/dl, u usporedbi sa skupinom kod koje je nakon početka liječenja postignuta prosječna razina urata u serumu $\geq 6,0$ mg/dl tijekom posljednja 32 tjedna liječenja (u intervalima od 20. - 24. tjedna do 49. - 52. tjedna).

Udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta tijekom CONFIRMS ispitivanja (od 1. dana do 6. mjeseca) bio je 31% u skupini na febeksostatu 80 mg i 25% u skupini na alopurinolu. Nije uočena razlika između postotka bolesnika u skupini liječenoj febeksostatom od 80 mg i od 40 mg kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta.

Dugotrajni, otvoreni produžeci ispitivanja

EXCEL ispitivanja (C02-021): Excel ispitivanje bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 3 kontrolirano alopurinolom, produljeno ispitivanje sigurnosti za bolesnike koji su završili pivotalna ispitivanja faze 3 (APEX ili FACT). Ukupno je bilo uključeno 1086 bolesnika: dobivali su febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=649), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n=292) i alopurinol 300/100 mg jednom dnevno (n=145). Kod oko 69% bolesnika nije bilo potrebno mijenjati liječenje kako bi se postigao stabilan učinak. Bolesnici kojima je u tri uzastopna mjerenja razina mokraćne kiseline u serumu bila veća od 6,0 mg/dl bili su isključeni iz ispitivanja.

Razine urata u serumu bile su održavane tijekom vremena (to jest 81% i 93% bolesnika koji su inicijalno liječeni febeksostatom 80 mg, odnosno 120 mg imali su mokraćnu kiselinu u serumu nižu od 6 mg/dl u 36. mjesecu).

Podaci dobiveni tijekom tri godine pokazali su sniženje incidencije akutnih napada gihta s manje od 4% bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta (tj. kod više od 96% bolesnika nije bilo potrebno liječenje akutnih napada gihta) od 16. do 24. i od 30. do 36. mjeseca ispitivanja.

Kod 46% i 38% bolesnika finalno liječenih stabilnim dozama febeksostata od 80 mg, odnosno 120 mg jednom dnevno došlo je do potpuna nestanka primarnoga palpabilnog tofa od početka ispitivanja do zadnje kontrole.

FOCUS ispitivanje (TMX-01-005) bilo je otvoreno, multicentrično, produljeno ispitivanje sigurnosti faze 2 u trajanju od 5 godina za bolesnike koji su završili 4 tjedna dvostruko slijepog ispitivanja doziranja febeksostata TMX-00-004. Bilo je uključeno 116 bolesnika koji su inicijalno dobivali febeksostat 80 mg jednom dnevno. Kod 62% bolesnika nije bilo potrebno prilagođavanje doze kako bi se održala razina mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl, a kod 38% bolesnika bilo je potrebno prilagođavanje doze kako bi se postigla krajnja stabilna doza.

Udio bolesnika s razinom urata u serumu nižom od 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) na zadnjoj kontroli bio je veći od 80% (81-100%) kod svake doze febeksostata.

Tijekom kliničkih ispitivanja faze 3, uočene su blage abnormalnosti testova funkcije jetre kod bolesnika liječenih febeksostatom (5,0%). Te su vrijednosti bile slične vrijednostima prijavljenima kod alopurinola (4,2%) (vidjeti dio 4.4). Povećane vrijednosti TSH-a ($>5,5$ μ IU/ml) uočene su kod bolesnika na dugotrajnom liječenju febeksostatom (5,5%) i kod bolesnika liječenih alopurinolom (5,8%) u dugoročnim, otvorenim, produljenim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Sindrom tumorske lize

Djelotvornost i sigurnost febeksostata u prevenciji i liječenju sindroma tumorske lize su ocijenjeni u FLORENCE (FLO-01) ispitivanju. Febeksostat je pokazao superiorno i brže djelovanje na sniženje urata u odnosu na alopurinol.

FLORENCE je bilo randomizirano (1:1), dvostruko slijepo pivotalno ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređivao febeksostat 120 mg jednom dnevno s alopurinolom 200 do 600 mg dnevno (srednja dnevna doza alopurinola [\pm standardna devijacija]: $349,7 \pm 112,90$ mg) s obzirom na kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu. Bolesnici koji su zadovoljavali uvjete uključivanja u ispitivanje morali su biti kandidati za liječenje alopurinolom ili nisu imali pristup razburikazi. Primarni ishodi bili su površina ispod krivulje za mokraćnu kiselinu u serumu (AUC sMK1-8) i promjena razine serumskog kreatinina (sK), oboje od početnih vrijednosti do dana 8.

Ukupno je bilo uključeno 346 bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su podvrgnuti kemoterapiji i imaju srednje visoki/visoki rizik od nastajanja sindroma tumorske lize. Srednja AUC sMK1-8 (mgxh/dl) bila je značajno niža s febeksostatom ($514,0 \pm 225,71$ naspram $708,0 \pm 234,42$; razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: $-196,794$ [95%-tni interval pouzdanosti: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Nadalje, srednja razina serumske mokraćne kiseline bila je značajno niža s febeksostatom nakon prva 24 sata liječenja i u bilo kojoj točki vremena nakon toga. Nije bilo značajne razlike u promjeni srednje vrijednosti razine serumskog kreatinina (%) između febeksostata i alopurinola ($-0,83 \pm 26,98$ odnosno $-4,92 \pm 16,70$); razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: $4,0970$ [95%-tni interval pouzdanosti: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Što se tiče sekundarnih ishoda, nisu opažene značajne razlike u incidenciji laboratorijskog STL-a (8,1% u skupini na febeksostatu, 9,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,875 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,4408 ; 1,7369]; $p=0,8488$ niti kliničkog STL-a (1,7% u skupini na febeksostatu, 1,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,994 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,9691 ; 1,0199]; $p=1,0000$). Incidencija svih znakova i simptoma te nuspojava opaženih nakon početka liječenja bila je 67,6% naspram 64,7% i 6,4% naspram 6,4% na febeksostatu odnosno na alopurinolu. U FLORENCE ispitivanju febeksostat je pokazao superiornu kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu u odnosu na bolesnike na alopurinolu kod bolesnika koji su bili planirani za liječenje alopurinolom. Trenutno nema dostupnih podataka o usporedbi febeksostata i razburikaze. Djelotvornost i sigurnost febeksostata nisu ustanovljene kod bolesnika s akutnim teškim STL-om, npr. kod bolesnika kod kojih druge terapije snižavanja urata nisu bile uspješne.

Dugotrajna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

CARES ispitivanje bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje neinferiornosti koje je uspoređivalo kardiovaskularne (KV) ishode pri liječenju febeksostatom s ishodima pri liječenju alopurinolom kod bolesnika s gihtom i težom KV bolešću u anamnezi, uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, postupak koronarne ili cerebralne revaskularizacije, moždani udar, tranzitornu ishemijsku

ataku s hospitalizacijom, perifernu vaskularnu bolest ili dijabetes melitus s dokazima mikrovaskularne ili makrovaskularne bolesti.

Kako bi se postigla sMK (razina mokraćne kiseline u serumu) niža od 6 mg/dl, doza febeksostata bila je titrirana u rasponu od 40 mg do 80 mg (neovisno o bubrežnoj funkciji), a doza alopurinola bila je titrirana povećanjima od 100 mg, u rasponu od 300 mg do 600 mg za bolesnike s urednom funkcijom bubrega i blagim oštećenjem funkcije bubrega te u rasponu od 200 mg do 400 mg za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Primarna mjera ishoda u CARES-u bilo je vrijeme do prve pojave velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE), što je uključivalo nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar, KV smrt i nestabilnu anginu s hitnom koronarnom revaskularizacijom.

Mjere ishoda (primarne i sekundarne) analizirane su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. intent to treat, ITT), koja je uključivala sve ispitanike koji su bili randomizirani i koji su primili barem jednu dozu lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju.

Ukupno 56,6% bolesnika uključenih u ispitivanje prijevremeno je prekinulo liječenje, a 45% bolesnika nije napravilo sve posjete tijekom ispitivanja.

Ukupno je praćeno 6190 bolesnika tijekom medijana od 32 mjeseca, a medijan trajanja izloženosti bio je 728 dana u skupini na febeksostatu (n 3098) i 719 dana u skupini na alopurinolu (n 3092).

Primarna mjera ishoda za MACE pojavila se sa sličnom stopom u skupini na febeksostatu i skupini na alopurinolu (10,8% u odnosu na 10,4% bolesnika; omjer rizika [engl. hazard ratio, HR] 1,03; dvostrani 95% ponovljeni interval pouzdanosti [engl. confidence interval, CI] 0,89-1,21).

U analizi pojedinačnih MACE komponenti, stopa KV smrti bila je viša na febeksostatu nego na alopurinolu (4,3% u odnosu na 3,2% bolesnika; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Stope drugih MACE događaja bile su slične u skupini febeksostata i skupini alopurinola, odnosno: nefatalni infarkt miokarda (3,6% u odnosu na 3,8% bolesnika; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nefatalni moždani udar (2,3% u odnosu na 2,3% bolesnika; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i hitna revaskularizacija zbog nestabilne angine (1,6% u odnosu na 1,8% bolesnika; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26).

Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka također je bila viša u skupini febeksostata nego u skupini alopurinola (7,8% u odnosu na 6,4% bolesnika; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), što je uglavnom bilo uzrokovano višom stopom KV smrti u toj skupini (vidjeti dio 4.4.).

Stope slučajeva u kojima je određena hospitalizacija zbog srčanog zatajenja, prijema u bolnicu zbog aritmija koje nisu povezane s ishemijskim, venskih tromboembolijskih događaja i hospitalizacije zbog tranzitorne ishemijske atake bile su usporedive za skupinu febeksostata i skupinu alopurinola.

FAST ispitivanje bilo je prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje s maskiranom mjerom ishoda koje je uspoređivalo KV sigurnosni profil febeksostata u odnosu na alopurinol u bolesnika s kroničnom hiperuricemijom (u stanjima kada je već došlo do taloženja urata) i KV rizične faktore (npr. bolesnici od 60 ili više godina i s barem još jednim KV faktorom rizika). Pogodni bolesnici su liječeni alopurinolom prije randomizacije te su se vršile prilagodbe doza po potrebi, prema kliničkoj prosudbi, EULAR preporukama i odobrenom doziranju. Na kraju uvodne faze s alopurinolom, bolesnici s razinom sMK <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) ili koji su dobivali maksimalnu podnošljivu dozu ili maksimalno odobrenu dozu alopurinola bili su randomizirani u omjeru 1:1 na liječenje febeksostatom ili alopurinolom. Primarna mjera ishoda FAST ispitivanja bilo je vrijeme do prve pojave bilo kojeg događaja navedenog u APTC (engl. Antiplatelet Trialists' Collaborative) kompozitnoj mjeri ishoda, što je uključivalo: i) hospitalizacija zbog infarkta miokarda/akutnog koronarnog sindroma (AKS) s pozitivnim biomarkerom koji nisu imali smrtni ishod; ii) moždani udar bez smrtnog ishoda; iii) smrt zbog KV događaja. Primarna analiza provedena je na ispitanicima koji su primili lijek (eng. ontreatment approach, OT).

Ukupno je bilo randomizirano 6128 bolesnika, 3063 na febeksostatu i 3065 na alopurinolu.

U primarnoj OT analizi, febeksostat je bio neinferioran u odnosu na alopurinol obzirom na incidenciju primarne mjere ishoda, koja se dogodila u 172 bolesnika (1,72/100 bolesnik-godina) na febeksostatu te u 241 bolesnika (2,05/100 bolesnik-godina) na alopurinolu, s prilagođenim HR 0,85 (95% CI: 0,70-1,03), $p < 0,001$. OT analiza primarne mjere ishoda u podskupini bolesnika s infarktom miokarda, moždanim udarom ili AKS-om u anamnezi, nije pokazala značajne razlike između dvije ispitivane skupine: bilo je 65 (9,5%) bolesnika s događajima u skupini na febeksostatu i 83 (11,8%) bolesnika u skupini na alopurinolu; prilagođeni HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Liječenje febeksostatom nije bilo povezano s porastom KV smrti ili smrti bilo kojeg uzroka, u ukupnoj populaciji ili u podskupini bolesnika koji su na početku imali infarkt miokarda, moždani udar ili AKS

u anamnezi. Sveukupno je bilo manje smrti u skupini na febeksostatu (62 KV smrti i 108 smrti bilo kojeg uzroka) nego u skupini na alopurinolu (82 KV smrti i 174 smrti bilo kojeg uzroka). Došlo je do većeg sniženja razina mokraćne kiseline uz liječenje febuskostatom u usporedbi s liječenjem alopurinolom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod zdravih ispitanika maksimalne koncentracije u plazmi (c_{\max}) i područje ispod krivulje (AUC) febeksostata povećavali su se proporcionalno dozi nakon jednokratnih i ponovljenih doza od 10 mg do 120 mg. Kod doza između 120 mg i 300 mg, kod febeksostata je uočeno povećanje AUC-a više nego proporcionalno dozi. Ne dolazi do mjerljive akumulacije kad se doze od 10 mg do 240 mg primjenjuju svaka 24 sata. Febeksostat ima prividnu srednju vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) od oko 5 do 8 sati.

Farmakokinetičke/farmakodinamičke analize provedene su na populaciji od 211 bolesnika s hiperuricemijom i gihtom, liječenih febuskostatom 40-240 mg jednom dnevno. Općenito, farmakokinetički parametri febeksostata čija je procjena rađena tim analizama konzistentni su s onima dobivenima kod zdravih ispitanika, što upućuje na to da su zdravi ispitanici reprezentativni za procjenu farmakokinetike/farmakodinamike u populaciji bolesnika koji boluju od gihta.

Apsorpcija

Febeksostat se brzo (t_{\max} 1,0-1,5 h) i dobro apsorbira (najmanje 84%). Nakon jednokratne ili višekratne doze od 80 i 120 mg primijenjene peroralno jednom dnevno c_{\max} je oko 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$, odnosno 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Nije ispitivana apsolutna bioraspoloživost febeksostata u obliku tableta.

Nakon višekratnih peroralno primijenjenih doza od 80 mg jednom dnevno ili jednokratne doze od 120 mg uz obrok bogat masnoćama, došlo je do sniženja c_{\max} od 49%, odnosno 38%, te smanjenja AUC-a 18%, odnosno 16%. Međutim, tijekom ispitivanja nije uočena klinički značajna promjena postotka sniženja koncentracije mokraćne kiseline u serumu kad je bila ispitivana (višekratne doze od 80 mg). Dakle, febeksostat se može uzimati neovisno o hrani.

Distribucija

Prividni volumen distribucije febeksostata u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 29 do 75 l nakon peroralno primijenjenih doza od 10 do 300 mg. Vežanje febeksostata na proteine plazme je oko 99,2%, (ponajprije na albumin), i konstantno je u rasponu koncentracije koja se postiže dozama od 80 i 120 mg. Vežanje aktivnih metabolita na proteine plazme je u rasponu od oko 82% do 91%.

Biotransformacija

Febeksostat se opsežno metabolizira konjugacijom putem sustava enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UDPGT) i oksidacijom putem sustava citokroma P450 (CYP). Identificirana su četiri farmakološki aktivna hidrosil metabolita, od kojih se tri pojavljuju u plazmi kod ljudi. Ispitivanja *in vitro* s humanim jetrenim mikrosomalnim enzimima pokazala su da prvenstveno CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ili CYP2C9 stvaraju te oksidacijske metabolite, a febeksostat glukuronid prvenstveno stvaraju UGT 1A1, 1A8, i 1A9.

Eliminacija

Febeksostat se eliminira putem jetre i bubrega. Nakon peroralno primijenjene doze od 80 mg febeksostata označenog s ^{14}C , oko 49% doze je nađeno u urinu u obliku nepromijenjenog febeksostata (3%), acil glukuronida djelatne tvari (30%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (13%) i drugih nepoznatih metabolita (3%). Uz izlučivanje putem urina, oko 45% doze nalazi se u stolici u obliku nepromijenjenog febeksostata (12%), acil glukuronida djelatne tvari (1%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (25%) i drugih poznatih metabolita (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon višekratnih doza od 80 mg febeksostata kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, c_{\max} febeksostata nije bio promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom bubrega. Srednji ukupni AUC febeksostata povećao se za oko 1,8 puta, sa 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u skupini s urednom

funkcijom bubrega na 13,2 µg.h/ml u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega. C_{max} i AUC aktivnih metabolita povećali su se do 2, odnosno 4 puta. Međutim, nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višekratnih doza od 80 mg febeksostata kod bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, c_{max} i AUC febeksostata i njegovih metabolita nije bio značajno promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom jetre. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Životna dob

Nisu uočene značajne promjene AUC-a febeksostata ili njegovih metabolita nakon primjene višekratnih oralnih doza febeksostata kod starijih bolesnika u odnosu na mlađe, zdrave ispitanike.

Spol

Nakon višekratnih oralnih doza febeksostat, c_{max} i AUC su bili 24%, odnosno 12% viši kod žena nego kod muškaraca. Međutim, c_{max} i AUC korigirani u odnosu na tjelesnu težinu bili su slični kod oba spola. Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na spol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi.

Farmakokinetičko modeliranje i simulacija podataka na štakorima ukazuju da je, kad se istodobno primjenjuje s febeksostatom, kliničku dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili manje od prethodno propisane doze kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Karcinogeneza, mutagenesa, smanjenje plodnosti

Kod mužjaka štakora nađeno je statistički značajno povećanje incidencije pojave tumora mokraćnog mjehura (papiloma prijelaznih stanica i karcinoma), što je povezano samo sa ksantinskim kamencima u skupini koja je primala visoke doze, otprilike 11 puta veće od izloženosti kod ljudi. Nije bilo značajnog povećanja incidencije bilo koje vrste tumora, kako kod mužjaka tako i ženki miševa ili štakora. Smatra se da su ovi nalazi posljedica metabolizma purina i sastava urina specifičnog za te vrste i nisu od značaja za kliničku primjenu.

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila biološki relevantne genotoksične učinke febeksostata.

Utvrđeno je da febeksostat u oralnim dozama od 48 mg/kg/dnevno nema utjecaja na plodnost i reproduktivnu učinkovitost mužjaka i ženki štakora.

Nema dokaza o smanjenoj plodnosti, teratogenim učincima ili štetnosti za fetus zbog primjene febeksostata. Postojala je maternalna toksičnost viskom dozom praćena smanjenim indeksom odbića i smanjenim razvojem mladunaca kod štakora kod doza oko 4,3 puta većih od izloženosti kod ljudi. U ispitivanjima teratogenosti, provedenima na gravidnim štakoricama uz dozu od oko 4,3 puta veću od izloženosti kod ljudi i na gravidnim zečicama uz dozu oko 13 puta veću od izloženosti kod ljudi, nisu otkriveni teratogeni učinci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična (E460)

hidroksipropilceluloza

karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1) vrste A
željezov oksid, žuti (E172)
natrijev karbonat hidrat (E500(ii))

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-OPA/Al-PVC ili Al-PVC/PE/PVDC blister.

Veličine pakiranja

14, 28, 42, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-094630920

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02.08.2017./ 29.11.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.01.2024.