

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Abuxar 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 111,9 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlorumena do rumena, podolgovata, bikonveksna filmsko obložena tableta, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "120", druga stran pa je ravna. Dolžina tablete je približno 19,1 mm in širina približno 8,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abuxar je indicirano za zdravljenje kronične hiperurikemije v primerih, ko je že prišlo do odlaganja kristalov urata (vključno s primeri, kjer so ali so kdaj prej bili prisotni tofi in/ali urični artritis).

Zdravilo Abuxar je indicirano za preventivo in zdravljenje hiperurikemije pri odraslih bolnikih, pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka sindroma tumorske lize (TLS – Tumor Lysis Syndrome) s kemoterapijo.

Zdravilo Abuxar je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Protin: Priporočeni peroralni dnevni odmerek zdravila Abuxar je 80 mg enkrat na dan ne glede na uživanje hrane. Če je po 2-4 tednih koncentracija sečne kisline v serumu > 6 mg/dl (357 µmol/l), je smiselno razmisliti o jemanju zdravila Abuxar v odmerku 120 mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Abuxar se lahko preverjanje sečne kisline v serumu izvede že po 2 tednih. Terapevtski cilj je zmanjšati in vzdrževati koncentracijo sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 µmol/l).

Za preprečevanje ponovnega zagona protina je priporočeno preventivno zdravljenje vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

Sindrom tumorske lize: priporočeni peroralni odmerek zdravila Abuxar je 120 mg enkrat na dan, ne glede na uživanje hrane.

Zdravljenje z zdravilom Abuxar je potrebno začeti dva dni pred pričetkom terapije s citotoksičnimi kemoterapevtiki in nadaljevati najmanj 7 dni; vendar se lahko zdravljenje podaljša do 9 dni odvisno od trajanja kemoterapije kot tudi klinične presoje.

Starejši

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2) niso povsem ovrednotili.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Učinkovitosti in varnosti febuksostata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso raziskovali.

Protin: priporočeni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter je 80 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni veliko podatkov.

Sindrom tumorske lize: v pilotski študiji 3. faze (FLORENCE) so bili samo bolniki s hudo jetrno insuficienco izključeni iz študije. Prilagajanje odmerka za bolnike, ki so sodelovali v študiji, na podlagi jetrnega delovanja ni bilo potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost febuksostata pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Abuxar se jemlje peroralno, s hrano ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilne bolezni

Zdravljenje kronične hiperurikemije

Pri bolnikih z že obstoječimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. miokardni infarkt, možganska kap ali nestabilna angina pectoris) so med razvojem zdravila in v obdobju trženja v študiji (CARES) opazili višje število srčno-žilnih dogodkov, ki so se končali s smrtjo, pri febeksostatu v primerjavi z alopurinolom.

Vendar pa je bil v kasnejši študiji v obdobju trženja (FAST) febeksostat neinferoren v primerjavi z alopurinolom glede na pojavnost srčno-žilnih dogodkov s smrtnim izidom in srčno-žilnih dogodkov brez smrtnega izida.

Zdravljenje te skupine bolnikov je potrebno izvajati previdno in pod rednim nadzorom.

Za nadaljne podrobnosti o srčno-žilni varnosti febeksostata, glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Preventiva in zdravljenje hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za TLS

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Abuxar in pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka sindroma tumorske lize (TLS) s kemoterapijo, je potrebno skrbno spremljati delovanje srca, kot je klinično ustrezno.

Alergija na zdravilo/preobčutljivost

Izkušnje v obdobju po trženju kažejo, da so se redko pojavile resne alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno z življenjsko nevarnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in akutno anafilaktično reakcijo/šokom. V večini primerov so se te reakcije pojavile v prvih mesecih zdravljenja s febeksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali predhodni preobčutljivosti na alopurinol. Hudim preobčutljivostnim reakcijam, vključno z reakcijami na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), je v nekaterih primerih pridružena zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti in prizadetost ledvic ali jeter.

Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter pozorno spremljati simptome alergijskih/preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje s febeksostatom je treba nemudoma prekiniti, če nastane resna alergijska/preobčutljivostna reakcija, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, saj je z zgodnjo ukinitvijo zdravljenja povezana boljša prognoza. Pri bolnikih, kjer pride do nastanka alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in akutno anafilaktično reakcijo/šokom, se febeksostata ne sme nikoli ponovno uvajati.

Akutni zagon protina (izbruhi protina)

Zdravljenje s febeksostatom se ne sme začeti, dokler se akutni zagon protina popolnoma ne izboljša. Ob začetku zdravljenja se lahko pojavi izbruh protina zaradi spremenjene ravni sečne kisline v serumu, kar povzroči mobilizacijo urata iz depozitov v tkivih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Ob začetku zdravljenja s febeksostatom se za preprečitev ponovnega izbruha priporoča preventivno zdravljenje z NSAID ali kolhicinom vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem s febeksostatom pojavi izbruh protina, se zdravljenja ne sme prekiniti. Izbruh protina je treba obravnavati sočasno in posameznemu bolniku primerno. Dolgotrajno zdravljenje s febeksostatom zmanjša pogostnost in intenzivnost izbruhov protina.

Odlaganje ksantina

V redkih primerih lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu pri bolnikih z zelo povišano stopnjo nastajanja urata (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) naraste toliko, da se pojavi odlaganje v sečilih. Tega v pilotski klinični študiji s febeksostatom

pri sindromu tumorske lize niso opazili. Ker ni izkušenj s febeksostatom pri bolnikih z Lesch-Nyhan sindromom, se njegova uporaba ne priporoča.

Merkaptopurin/azatioprin

Uporabe febeksostata se ne priporoča pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z merkaptopurinom/azatioprinom, saj lahko febeksostat z inhibicijo ksantinske oksidaze povzroči povečano plazemsko koncentracijo merkaptopurina/azatioprina, kar lahko povzroči hudo toksičnost. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka merkaptopurina/azatioprina na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.5 in 5.3).

Bolnike je potrebno skrbno nadzirati, odmerek merkaptopurina/azatioprina pa mora biti posledično prilagojen glede na oceno terapevtskega odgovora in pojava morebitnih toksičnih učinkov.

Bolniki po presaditvi organa

Ker z uporabo pri bolnikih po presaditvi organa ni izkušenj, uporaba febeksostata pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Teofilin

Ob sočasnem jemanju 80 mg febeksostata in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih ni bilo nikakršnih farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 4.5). Febeksostat 80 mg se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom, lahko uporablja brez tveganja za povečanje plazemskih vrednosti teofilina.

Na voljo ni podatkov za febeksostat 120 mg.

Motnje delovanja jeter

V kombiniranih kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti pri rezultatih testov delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). Preverjanje delovanja jeter se priporoča pred začetkom zdravljenja s febeksostatom in nato periodično v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Motnje delovanja ščitnice

V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so pri bolnikih, ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju s febeksostatom (5,5 %), opazili povišane vrednosti TSH (> 5,0 μ i.e./ml). Pri uporabi febeksostata je pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Abuxar vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Abuxar vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Merkaptopurin/azatioprin

Na podlagi poznavanja mehanizma delovanja febeksostata na zaviranje ksantinske oksidaze se sočasno jemanje ne priporoča. Zaviranje ksantinske oksidaze s febeksostatom lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil, kar vodi do mielotoksičnosti.

V primeru sočasnega jemanja s febeksostatom je potrebno odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Ustreznost predlagane prilagoditve odmerka, ki je temeljila na modeliranju in simulaciji analiznih podatkov predklinične študije, izvedene na podganah, je bila potrjena z rezultati klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli samo 100 mg azatioprina in zmanjšan odmerek azatioprina (25 mg) v kombinaciji s febeksostatom (40 ali 120 mg).

Študij medsebojnega delovanja febeksostata z drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki niso izvedli.

V pilotski študiji sindroma tumorske lize so bolniki, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapevtiki z različnim režimom zdravljenja, vključno z monoklonskimi protitelesi, prejeli febeksostat 120 mg dnevno. Med študijo ni bilo opravljene raziskave o medsebojnem delovanju med zdravili ter med zdravilom in boleznijo. Zato ni mogoče izključiti možnega medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenim citotoksičnim zdravilom.

Rosiglitazon/substrat CYP2C8

Pokazalo se je, da je febeksostat šibak zaviralec encima CYP2C8 *in vitro*. V študiji na zdravih prostovoljcih sočasno jemanje 120 mg febeksostata štirikrat na dan in enkratnega 4 mg peroralnega odmerka rosiglitazona ni imelo nobenega farmakokinetičnega učinka na rosiglitazon in njegove N-desmetilrosiglitazon presnovke, kar nakazuje, da febeksostat ni zaviralec encima CYP2C8 *in vivo*. Tako pri sočasni uporabi febeksostata z rosiglitazonom ali drugimi substrati CYP2C8 ni za pričakovati potrebe po prilagoditvi odmerka učinkovin.

Teofilin

Študijo medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih s febeksostatom so izvedli z namenom ugotoviti ali zaviranje ksantinske oksidaze poviša cirkulacijske ravni teofilina, o čemer so poročali pri drugih zaviralcih ksantinske oksidaze. Rezultati študije na zdravih prostovoljcih so pokazali, da sočasno jemanje 80 mg febeksostata štirikrat na dan in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku, nima učinka na farmakokinetiko ali varnost teofilina.

Zato ob sočasnem jemanju febeksostata 80 mg in teofilina ni potrebna posebna previdnost. Na voljo ni podatkov za febeksostat 120 mg.

Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febeksostata je odvisna od encimov uridil-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT). Zdravila, ki zavirajo glukuronidacijo, kot so NSAID in probenecid, lahko zato teoretično vplivajo na izločanje febeksostata. Pri zdravih prostovoljcih je bila sočasna uporaba febeksostata in naproksena v odmerku 250 mg dvakrat na dan povezana z večjo izpostavljenostjo febeksostatu (C_{max} 28 %, AUC 41 % in $t_{1/2}$ 26 %). V kliničnih študijah uporaba naproksena ali drugih NSAID/zaviralcev Cox-2 ni bila povezana z nobenim klinično pomembnim povečanjem števila neželenih učinkov.

Febeksostat se lahko uporablja skupaj z naproksenom, pri čemer odmerka febeksostata ali naproksena ni treba prilagoditi.

Induktorji glukuronidacije

Močni induktorji encimov UGT lahko pospešijo presnovo febeksostata in zmanjšajo njegovo učinkovitost zdravljenja. Zato se 1-2 tedna po uvedbi zdravljenja z močnimi zaviralci glukuronidacije priporoča nadzor sečne kisline v serumu. Nasprotno pa lahko prenehanje zdravljenja z induktorjem povzroči povišane ravni febeksostata v plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se lahko daje sočasno s kolhicinom ali indometacinom brez prilagoditve odmerka febeksostata ali učinkovine, ki se daje hkrati.

Prilagoditev odmerka febeksostata, če se daje sočasno s hidroklorotiazidom, ni potrebna.

Prilagoditev odmerka varfarina, če se daje sočasno s febeksostatom, ni potrebna. Dajanje febeksostata (80 mg ali 120 mg enkrat na dan) z varfarinom ni imelo učinka na farmakokinetiko varfarina pri zdravih osebah. Tudi INR in aktivnost faktorja VII se nista spremenili pri sočasnem dajanju febeksostata.

Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febeksostat *in vitro* šibek zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali febeksostat v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22 % povečanja AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibek zaviralni učinek febeksostata na encim CYP2D6 *in vivo*. Zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri sočasnem dajanju febeksostata z drugimi substrati za CYP2D6 prilagoditi odmerke učinkovin.

Antacidi

Pokazalo se je, da sočasno zaužitje antacida, ki vsebuje magnezijev hidroksid in aluminijev hidroksid, upočasni absorpcijo febeksostata (za približno 1 uro) in povzroči 32 % znižanje C_{max} , toda značilne spremembe AUC niso opazili. Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na uporabo antacida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri zelo majhnem številu nosečnic, niso pokazali neželenih učinkov febeksostata na nosečnost ali zdravje zarodka/novorojenca. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Febeksostata med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh febeksostat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje učinkovine v mleko in slabši razvoj dojenih mladičev. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Febeksostata med dojenjem ne smete uporabljati.

Plodnost

Študije o razmnoževanju na živalih v odmerkih do 48 mg/kg/dan so pokazale, da ni z odmerkom odvisnih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek febeksostata na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po uporabi febeksostata so poročali o neželenih učinkih, kot so zaspanost, omotica, parestezija in zamegljen vid. Bolniki morajo biti pred vožnjo, uporabo strojev ali udeležbo v tveganih dejavnostih previdni, dokler niso povsem prepričani, da febeksostat ne vpliva negativno na opravljanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnem preskušanju (4.072 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 10 mg do 300 mg), v študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (FAST študija: 3.001 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 80 mg do 120 mg) in v obdobju trženja pri bolnikih s protinom so zagoni putike, nenormalnosti delovanja jeter, driska, navzea, glavobol, omotica, dispneja, izpuščaj, srbenje, artralgiya, mialgiya, bolečina v okončinah, edem in utrujenost. Ti neželeni učinki so bili glede na resnost v glavnem blagi do zmerni. V obdobju trženja so poročali o redkih resnih preobčutljivostnih reakcijah na febeksostat, pri čemer so bile nekatere povezane s sistemskimi simptomi, in redkih dogodkih nenadne kardialne smrti.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s febeksostatom, so naštetih spodaj.

Pogostnost temelji na študijah in izkušnjah v obdobju trženja pri bolnikih s protinom.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki v kombiniranih študijah 3. faze, dolgoročnih podaljšanih študijah, študijah varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet in poročilih v obdobju trženja pri bolnikih s protinom

Razred organskih sistemov	Pogostnost	Prednostni izraz
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktične reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	občasni	povečanje ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), hipotiroidizem [#]
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
	redki	okluzija mrežnične arterije [#]
Presnovne in prehranske motnje	pogosti***	zagoni protina
	občasni	diabetes mellitus, hiperlipidemija, zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase
	redki	zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, anoreksija

Psihiatrične motnje	občasni	zmanjšanje libida, nespečnost
	redki	živčnost, depresivno razpoloženje [#] , motnje spanja [#]
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica
	občasni	parestezija, hemipareza, somnolenca, letargija [#] , spremenjeno okušanje, hipestezija, hiposmija
	redki	agevzija [#] , pekoč občutek [#]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
	redki	vertoglavica [#]
Srčne bolezni	občasni	atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG, levokračni blok, (glejte poglavje Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize), aritmija [#]
	redki	nenadna kardialna smrt*
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija, zardevanje, navali vročine, hemoragija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize)
	redki	cirkulatorni kolaps [#]
Bolezni dihal	pogosti	dispneja
	občasni	bronhitis, okužba zgornjih dihal, okužba spodnjih dihal [#] , kašelj, rinoreja [#]
	redki	pljučnica [#]
Bolezni prebavil	pogosti	driska**, navzea
	občasni	bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha [#] , distenzija trebuha, gastroezofagealni refluks, bruhanje, suha usta, dispepsija, zaprtost, pogosto odvajanje blata, flatulenca, nelagodje v prebavilih, razjede v ustih, otekanje ustnic [#] , pankreatitis
	redki	gastrointestinalna perforacija [#] , stomatitis [#]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalni rezultati jeterne funkcije **
	občasni	holelitiaza
	redki	hepatitis, zlatenica*, poškodba jeter*, holecistitis [#]
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo, glejte spodaj), srbenje
	občasni	dermatitis, urtikarija, razbarvanje kože, razjede na koži, petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, čezmerno znojenje, alopecija, ekcem [#] , eritem, nočno znojenje [#] , psoriaza [#] , pruritični izpuščaj [#]

	redki	toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, generaliziran izpuščaj (resen)*, eksfoliativni izpuščaj, folikularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija, mialgija, bolečina v okončinah [#]
	občasni	artritis, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, mišična togost, burzitis, otekanje sklepov [#] , bolečina v križu [#] , togost skeletnega mišičja [#] , togost sklepov
	redki	rabdomioliza*, sindrom rotatorne manšetne rame [#] , revmatična polimialgija [#]
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic, nefrolitiaz, hematurija, polakisurija, proteinurija, nuja po odvajanju urina, okužba sečil [#]
	redki	tubulointersticijski nefritis*
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	edem, utrujenost
	občasni	bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, bolečina [#] , slabo počutje [#]
	redki	žeja, občutek vročine [#]
Preiskave	občasni	zvišanje amilaze v krvi, znižanje števila trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število limfocitov, povečane vrednosti kreatina v krvi, povečane vrednosti kreatinina v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina, povečanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov, zvišanje ravni holesterola v krvi, zmanjšan hematokrit, povečanje laktat dehidrogenaze v krvi, povečanje kalija v krvi, povečanje INR [#]
	redki	povečanje koncentracije glukoze v krvi, podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas, zmanjšano število rdečih krvnih celic, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti po posegih	občasni	kontuzija [#]

* Neželene učinki iz obdobja trženja.

** Neinfektivna driska, povzročena z zdravljenjem in nenormalni testi jetrne funkcije pri kombiniranih študijah 3. faze, so bili pogostejši pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s kolhicinom.

*** Glejte poglavje 5.1 za incidenco izbruhov protina v posameznih randomiziranih študijah 3. faze

Neželene učinki pridobljeni iz študij varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet

Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja so se pojavile redke resne preobčutljivostne reakcije na febuksostat, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in anafilaktično reakcijo/šokom.

Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza sta opisani kot progresiven kožni izpuščaj z mehurčki ali razjedami na sluznici in draženjem oči. Preobčutljivostne reakcije na febuksostat so lahko povezane z naslednjimi simptomi: kožne reakcije, za katere je značilno: infiltriran makulopapulozen izpuščaj, generalizirani ali ekfoliativni izpuščaji, pa tudi razjede na koži, edem obraza, zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti kot je trombocitopenija in eozinofilija ter prizadetost enega ali več organov (jeter in ledvic z vključno tubulointersticijskim nefritisom) (glejte poglavje 4.4).

Izbruh putike se je pogosto pojavil takoj po začetku zdravljenja in v prvih mesecih.

Zato pogostnost izbruhov putike pada v odvisnosti od časa. Za preprečevanje ponovnega zagona protina se priporoča preventivno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sindrom tumorske lize

Povzetek varnostnega profila

V randomizirani, dvojno slepi, pilotski študiji 3. faze FLORENCE (FLO-01), kjer so primerjali febuksostat z alopurinolom (346 bolnikov zdravljenih s kemoterapijo zaradi hematološkega malignega obolenja in s srednje visokim do visokim tveganjem za TLS), je v celoti le 22 (6,4%) bolnikov imelo neželene učinke, in sicer 11 (6,4%) bolnikov v vsaki zdravljeni skupini. Večina neželenih učinkov je bilo bodisi blagih ali zmernih.

Na splošno v FLORENCE študiji, glede na prejšnje izkušnje z zdravljenjem protina s febuksostatom, niso izpostavili nobenih posebnih varnostnih težav, z izjemo treh naslednjih neželenih učinkov (navedenih v preglednici 1 zgoraj):

Srčne bolezni: Občasni: levokračni blok, sinusna tahikardija

Žilne bolezni: Občasni: hemoragija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki vzamejo prevelik odmerek, je treba uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline, oznaka ATC: M04AA03

Mehanizem delovanja

Sečna kislina je končni produkt presnove purina pri ljudeh in nastaja v kaskadi hipoksantin → ksantin → sečna kislina. Obe stopnji v zgornji transformaciji katalizira ksantinska oksidaza. Febuksostat je derivat 2-ariltiazola, ki svoj terapevtski učinek zmanjšanja sečne kisline v serumu doseže s selektivnim zaviranjem ksantinske oksidaze. Febuksostat je močan, nepurinski selektivni zaviralec ksantinske oksidaze (NP-SIXO) z vrednostjo zaviranja K_i *in vitro* manj kot en nanomol na liter. Pokazalo se je, da je febuksostat močan zaviralec oksidiranih in reduciranih oblik ksantinske oksidaze. Febuksostat v terapevtskih koncentracijah ne zavira drugih encimov, ki so udeleženi pri presnovi purina ali pirimidina, kot so gvanin deaminaza, hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze, orotat fosforibozil transferaza, orotidin monofosfat dekarboksilaza ali purin nukleozid fosforilaza.

Klinična učinkovitost in varnost

Protin

Učinkovitost febuksostata je bila dokazana v treh ključnih študijah 3. faze (dve ključni študiji APEX in FACT ter dodatna študija CONFIRMS, ki so opisane v nadaljevanju) pri 4.101 bolnikih s hiperurikemijo in protinom. V vsaki ključni študiji 3. faze je febuksostat dokazal boljšo sposobnost zmanjšanja in vzdrževanja ravni sečne kisline v serumu v primerjavi z alopurinolom. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študijah APEX in FACT je bil delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu v zadnjih 3 mesecih $< 6,0$ mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom za febuksostat, je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu na končnem pregledu $< 6,0$ mg/dl. Bolniki s presajenimi organi niso bili vključeni v študiji (glejte poglavje 4.2).

Študija APEX: Z alopurinolom in s placebom kontrolirana študija učinkovitosti febuksostata (APEX - Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 28-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih 1.072 bolnikov: 134 bolnikov je prejelo placebo, 267 bolnikov je prejelo 80 mg febuksostata enkrat na dan, 269 bolnikov 120 mg febuksostata enkrat na dan, 134 bolnikov pa 240 mg febuksostata enkrat na dan ali alopurinol (bolniki z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu $\leq 1,5$ mg/dl so prejeli 300 mg alopurinola enkrat na dan [n=258], bolniki

z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in ≤ 2,0 mg/dl pa 100 mg alopurinola enkrat na dan [n=10]). Za ocenitev varnosti je bil uporabljen odmerek 240 mg febeksostata (dvakratni najvišji priporočeni odmerek).

Študija APEX je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja s febeksostatom v odmerku 80 mg enkrat na dan in s febeksostatom 120 mg enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom alopurinola 300 mg (n=258) ali 100 mg (n=10) pri zmanjšanju koncentracije sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 μmol/l) (glejte preglednico 2 in sliko 1).

Študija FACT: Z alopurinolom kontrolirana študija s febeksostatom (FACT - Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 52-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih 760 bolnikov: 256 bolnikov je prejelo 80 mg febeksostata enkrat na dan, 251 bolnikov 120 mg febeksostata enkrat na dan in 253 bolnikov 300 mg alopurinola enkrat na dan.

Študija FACT je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja s febeksostatom tako v odmerku 80 mg in kot tudi v odmerku 120 mg enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom alopurinola 300 mg pri zmanjšanju in vzdrževanju ravni sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 μmol/l).

V preglednici 2 so povzeti izidi primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti:

Preglednica 2:

Delež bolnikov s koncentracijo sečne kisline v serumu < 6,0 mg/dl (357 μmol/l)

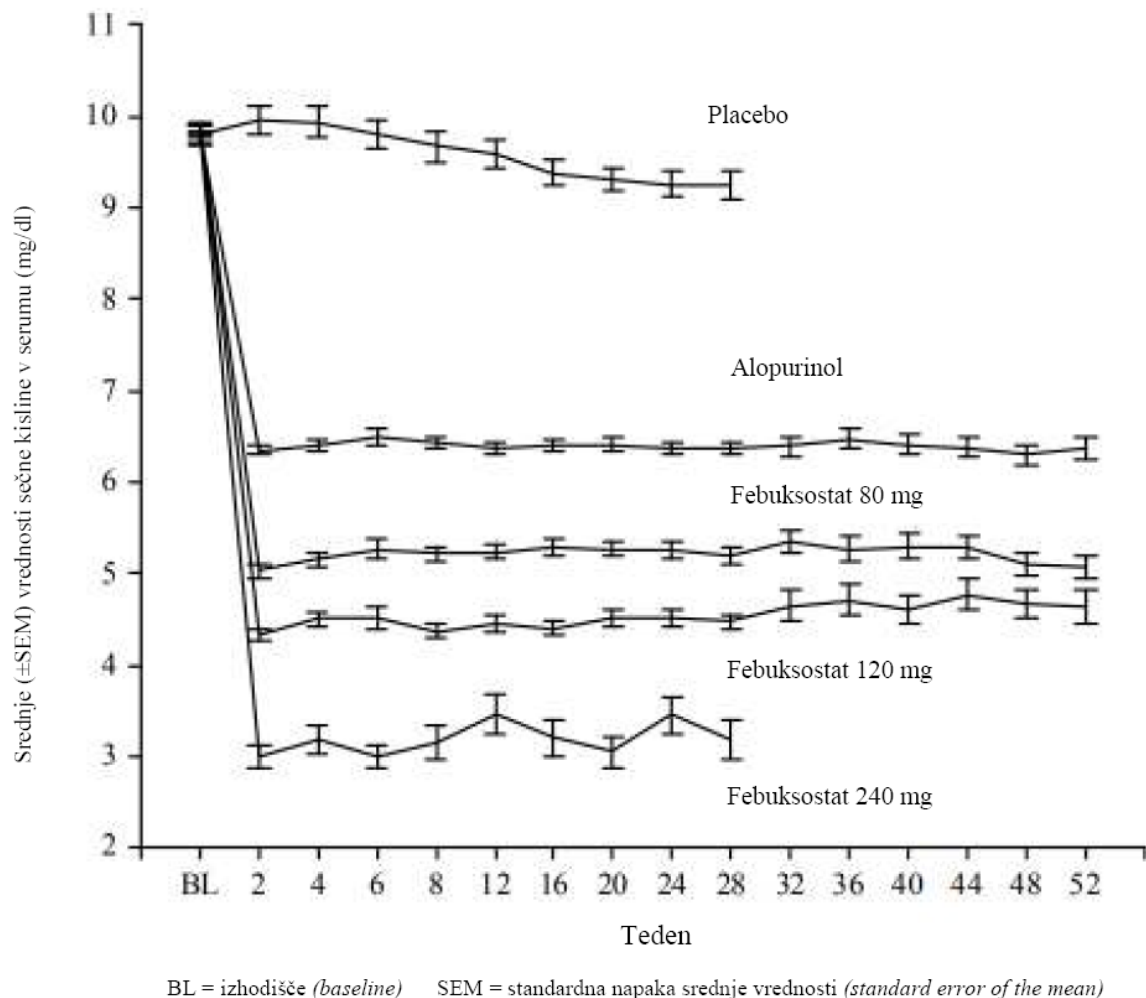
Zadnji trije mesečni obiski

Študija	Febeksostat 80 mg enkrat na dan	Febeksostat 120 mg enkrat na dan	Alopurinol 300/100 mg enkrat na dan ¹
APEX (28 tednov)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tednov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Združeni rezultati	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

¹ za analize so bili zbrani podatki bolnikov, ki so prejeli bodisi 100 mg enkrat na dan (n=10: bolniki s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl) ali 300 mg enkrat na dan (n=509)
* p < 0.001 v primerjavi z alopurinolom, # p < 0.001 v primerjavi z 80 mg

Febeksostat je takoj in dolgotrajno znižal vrednosti sečne kisline v serumu. Znižanje vrednosti sečne kisline v serumu na < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) so opazili pri obisku v 2. tednu, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja. Srednje vrednosti sečne kisline v serumu glede na čas za vsako skupino dveh ključnih študij 3. faze so prikazane na sliki 1.

Slika 1: Srednje vrednosti sečne kisline v serumu v kombiniranih ključnih študijah 3. faze



Opomba: 509 bolnikov je prejelo alopurinol v odmerku 300 mg enkrat na dan; 10 bolnikov s serumskim kreatininom > 1,5 in < 2,0 mg/dl je prejelo odmerek 100 mg enkrat na dan (10 od 268 bolnikov v študiji APEX).

Za ocenitev varnosti febeksostata ob dvakratnem najvišjem priporočenem odmerku so uporabili 240 mg febeksostata.

Študija CONFIRMS: študija CONFIRMS je randomizirana, kontrolirana, 26-tedenska študija 3. faze, v kateri se je ocenjevalo varnost in učinkovitost 40 mg in 80 mg odmerkov febeksostata v primerjavi s 300 mg ali 200 mg odmerki alopurinola pri bolnikih s protinom in hiperurikemijo. Skupno je bilo vključenih 2.269 bolnikov: 757 bolnikov je prejelo 40 mg febeksostata na dan, 756 bolnikov 80 mg febeksostata na dan in 756 bolnikov 300/200 mg alopurinola na dan. Najmanj 65 % bolnikov v tej študiji je imelo blago do zmerno okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina 30-89 ml/min). Preventivno zdravljenje zagonov putike je bilo obvezno v času 26-ih tednov. Delež bolnikov z nivojem sečne kisline v serumu na končnem pregledu < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) je bil 45 % pri odmerku 40 mg febeksostata, 67 % pri 80 mg febeksostata in 42 % pri 300 mg ali 200 mg alopurinola.

Primarni opazovani dogodek v podskupini bolnikov z okvaro delovanja ledvic

V študiji APEX je bila ocenjena učinkovitost pri 40 bolnikih z okvaro delovanja ledvic (tj. izhodiščna vrednost kreatinina v serumu $> 1,5$ mg/dl in $\leq 2,0$ mg/dl). Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela alopurinol, je bila višina odmerka omejena na 100 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil v skupini, ki je jemala febeksostat, dosežen pri 44 % bolnikov, ki so prejeli 80 mg enkrat na dan, pri 45 % bolnikov, ki so prejeli 120 mg enkrat na dan in 60 % bolnikov, ki so prejeli 240 mg enkrat na dan v primerjavi z 0 % v skupinah, ki so prejemale alopurinol 100 mg enkrat na dan ali placebo.

Klinično pomembnih razlik v odstotku znižanja koncentracije sečne kisline v serumu pri zdravih prostovoljcih niso opazili ne glede na njihovo ledvično delovanje (58 % v skupini z normalnim delovanjem ledvic in 55 % v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic).

Analiza pri bolnikih s protinom in okvaro ledvic je bila nato določena v študiji CONFIRMS, ki je pokazala, da je bil febeksostat statistično pomembno učinkovitejši pri zmanjševanju serumskih ravni sečne kisline na < 6 mg/dl v primerjavi z alopurinolom 300 mg ali 200 mg pri bolnikih s protinom in blago do zmerno okvaro ledvic (65 % bolnikov).

Primarni opazovani dogodek v podskupini bolnikov z vrednostmi sečne kisline v serumu (sUA) ≥ 10 mg/dl

Približno 40 % bolnikov (iz obeh študij APEX in FACT) je imelo izhodiščno vrednost sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl. V tej podskupini je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti (sUA $< 6,0$ mg/dl pri zadnjih treh pregledih) v skupini, ki je jemala febeksostat, dosežen pri 41 % bolnikov, ki so prejeli 80 mg enkrat na dan, pri 48 % bolnikov, ki so prejeli 120 mg enkrat na dan in 66 % bolnikov, ki so prejeli 240 mg enkrat na dan v primerjavi z 9 % v skupini, ki je prejela alopurinol 300 mg ali 100 mg enkrat na dan, in 0 % v skupini, ki je prejela placebo.

V študiji CONFIRMS je bil delež bolnikov, pri katerih je bil dosežen primarni opazovani dogodek učinkovitosti (sUA $< 6,0$ mg/dl pri zadnjem pregledu) in z začetno vrednostjo sečne kisline ≥ 10 mg/dl, pri 27 % (66/249) bolnikov, ki so prejeli 40 mg febeksostata enkrat na dan, pri 49 % (125/254) bolnikov, ki so prejeli 80 mg febeksostata enkrat na dan v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov zdravljenih s 300 mg ali 200 mg alopurinola enkrat na dan.

Klinični izidi: delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina

Študija APEX: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb potreboval zdravljenje zagona putike v skupini, ki je prejela 120 mg febeksostata (36 %), kot v skupini, ki je prejela 80 mg febeksostata (28 %) ali alopurinol 300 mg (23 %) ali placebo (20 %). Število izbruhov se je povečevalo po obdobju preventivnega zdravljenja in se postopoma zniževalo skozi daljše časovno obdobje. Med 8. in 28. tednom je bilo potrebno zaradi izbruhov protina zdraviti med 46 % in 55 % oseb. V zadnjih 4 tednih študije (med 24. in 28. tednom) so bili izbruhi protina opaženi pri 15 % preiskovancev, ki so prejeli 80 ali 120 mg febeksostata, pri 14 % preiskovancev, ki so prejeli 300 mg alopurinola in pri 20 % v skupini, ki je prejela placebo.

Študija FACT: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb zdravljenih s 120 mg febeksostata (36 %) potreboval zdravljenje zaradi izbruha protina kot v skupinah zdravljenih z 80 mg febeksostata (22 %) in 300 mg alopurinola (21 %). Po 8-tednih preventivnega zdravljenja se je pojavnost večjega števila izbruhov protina zmanjšala in se postopoma zniževala (64 % in 70 % oseb je prejelo zdravljenje proti izbruhom protina v tednih od 8 do 52). V zadnjih 4 tednih študije (med 49. in 52. tednom) so bili izbruhi protina opaženi pri 6-8 % preiskovancev, ki so prejeli 80 mg ali 120 mg febeksostata in pri 11 % preiskovancev, ki so prejeli 300 mg alopurinola.

Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina (v študijah APEX in FACT), je bil številčno nižji v skupinah, ki so v zadnjih 32 tednih zdravljenja dosegle povprečno vrednost urata v serumu po izhodišču < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ali < 4,0 mg/dl, v primerjavi s skupino, ki je dosegla povprečne vrednosti urata v serumu po izhodišču \geq 6,0 mg/dl (v intervalih teden 20-24 do teden 49-52).

Med študijo CONFIRMS je bil delež bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina (od 1. dne do 6. meseca), pri skupini, zdravljeni z 80 mg febeksostata 31 % in pri skupini zdravljeni z alopurinolom 25 %. Razlik v deležih bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina, v skupinah, ki so prejemale 80 mg in 40 mg febeksostata niso opazili.

Dolgotrajne, odprte podaljšane študije

EXCEL študija (C02-021): Excel študija, študija podaljšanje varnosti 3. faze, je potekala tri leta in je bila odprta, multicentrična, randomizirana, s kontrolno skupino zdravljeno z alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili študije ključne 3. faze (APEX in FACT). Skupno je bilo vključenih 1.086 bolnikov: 649 bolnikov je prejelo 80 mg febeksostata enkrat na dan, 292 bolnikov 120 mg febeksostata enkrat na dan in 145 bolnikov 300 ali 100 mg alopurinola enkrat na dan. Približno 69 % zdravljenih bolnikov je doseglo končno stabilno stanje brez potrebne spremembe režima zdravljenja. Bolnike, ki so imeli 3 zaporedne vrednosti sUA na ravni > 6,0 mg/dl, so iz raziskave izključili. Nivo serumskih uratov se je ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (tj. 91 % in

93 % bolnikov je imelo glede na začetno zdravljenje z 80 mg febeksostata oziroma s 120 mg febeksostata nivo sUA v 36. mesecu < 6 mg/dl).

Triletni podatki so pokazali zmanjšanje napadov protina in manj kot 4 % bolnikov je potrebovalo nadaljnjo zdravljenje izbruhov protina (tj. več kot 96 % bolnikov ni bilo potrebno zdraviti zaradi izbruhov protina) od 16. do 24. meseca in od 30. do 36. meseca.

Pri zaključnem obisku je bilo stabilnih 46 % bolnikov, ki so se zdravili z 80 mg febeksostata enkrat na dan in 38 % bolnikov, ki so se zdravili s 120 mg febeksostata enkrat na dan in so dosegli popolni razkroj primarno tipljivega tofa.

Študija FOCUS (TMX-01-005) je bila odprta, multicentrična študija faze 2, študija podaljšane varnosti za bolnike in je potekala 5 let pri bolnikih, ki so zaključili 4 tedne dvojno slepega odmerjanja febeksostata v študiji TMX-00-004.

Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejeli začetni odmerek 80 mg febeksostata enkrat na dan. 62 % bolnikov ni potrebovalo prilagajanja odmerka za vzdrževanje sUA <6 mg/dl, 38 % bolnikov pa je za doseg končnega stabilnega odmerka potrebovalo prilagoditev odmerjanja.

Delež bolnikov z vrednostmi uratov v serumu $< 6,0$ mg/dl (357 mol/l) je bil na zaključnem obisku večji kot 80 % (81-100 %) pri vseh odmerkih febeksostata.

V kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti rezultatov pri testih delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). O podobnem deležu so poročali tudi v skupinah, ki so prejemale alopurinol (4,2 %) (glejte poglavje 4.4). V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so povišane vrednosti TSH ($> 5,5$ μ i.e./ml) opazili pri bolnikih, ki so se dolgoročno zdravili s febeksostatom (5,5 %), in pri bolnikih, ki so se zdravili z alopurinolom (5,8 %) (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročne študije iz obdobja trženja

Študija CARES je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepo preskušanje neinferiornosti, kjer so primerjali srčno-žilne izide pri febeksostatu v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s protinom in hudimi srčno-žilnimi boleznimi vključno z miokardnim infarktom (MI), hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pektoris, koronarnega ali cerebralnega revaskularizacijskega postopka, možgansko kapjo, hospitalizacijo zaradi prehodnega ishemičnega napada, periferno vaskularno boleznijo ali sladkorno boleznijo z dokazi mikrovaskularne ali makrovaskularne bolezni. S ciljem, da se doseže vrednost sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl, je bil odmerek febeksostata titriran od 40 mg do največ 80 mg (ne glede na ledvično funkcijo), odmerek v velikosti 100 mg alopurinola pa je bil dan v korakih od 300 do 600 mg pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago ledvično okvaro ter po korakih od 200 do 400 mg pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro.

Primarni opazovani dogodek študije CARES je bil čas do prvega pojava MACE, ki je sestavljen iz miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida, smrti zaradi srčno-žilnega vzroka in nestabilne angine pektoris z nujno koronarno revaskularizacijo. Opazovane dogodke (primarne in sekundarne) so preučili v skladu z analizo vključenih bolnikov (ITT- *Intention-To-Treat*), ki je vključevala vse bolnike, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepega zdravila v preskušanju.

Skupno je preskušanje predčasno prekinilo 56,6 % bolnikov, 45 % bolnikov pa ni opravilo vseh obiskov v okviru preskušanja. Skupno so spremljali 6190 bolnikov v povprečnem obdobju 32 mesecev, mediana trajanja izpostavljenosti je bila 728 dni za skupino bolnikov zdravljenih s febeksostatom (n=3098) in 719 dni za skupino, ki je prejemala alopurinol (n=3092).

Stopnja primarnega opazovanega dogodka MACE je bila v skupini, ki je prejemala febeksostat podobna kot v skupini, ki je prejemala alopurinol (10,8 % v primerjavi z 10,4 % bolnikov; razmerje ogroženosti [HR – *hazard ratio*] 1,03; dvostranski ponavljajoči se 95 % interval zaupanja [IZ] 0,89-1,21).

Pri analizi posameznih sestavnih elementov MACE je bila stopnja srčno-žilnih smrti značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (4,3 % v primerjavi s 3,2 % bolnikov; HR 1,34; 95 % IZ 1,03-1,73).

Stopnje drugih dogodkov MACE so bile v skupini, ki je prejemala febeksostat podobne kot v skupini, ki je prejemala alopurinol, in sicer: MI brez smrtnega izida (3,6 % v primerjavi s 3,8 % bolnikov; HR 0,93; 95 % IZ 0,72-1,21), možganska kap brez smrtnega izida (2,3 % v primerjavi z 2,3 % bolnikov; HR 1,01; 95 % IZ 0,73-1,41) in nujna revaskularizacija zaradi nestabilne angine pektoris (1,6% v primerjavi z 1,8% bolnikov; HR 0,86; 95 % IZ 0,59-1,26). Stopnja umrljivosti zaradi kateregakoli vzroka je bila prav tako značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (7,8 % v primerjavi s 6,4 % bolnikov; HR 1,22; 95 % IZ 1,01-1,47), kar je predvsem posledica višje stopnje srčno-žilnih smrti v tej skupini (glejte poglavje 4.4).

Stopnja odobrenih hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, bolnišničnih sprejemov zaradi aritmij, ki niso povezani z ishemijo, venoznih tromboemboličnih dogodkov in hospitalizacij zaradi prehodnih ishemičnih napadov, so bili primerljivi v skupini, ki je prejela febuksostat in alopurinol.

Študija FAST je prospektivna, randomizirana, odprta, slepa študija opazovanega dogodka, v kateri so primerjali srčno-žilni varnostni profil febuksostata v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s kronično hiperurikemijo (za primere, kjer je že prišlo do odlaganja uratov) in srčno-žilne faktorje tveganja (npr. bolniki stari 60 let ali več z najmanj enim srčno-žilnim faktorjem tveganja). Upravičeni bolniki so pred randomizacijo prejeli alopurinol, po potrebi pa so bile narejene prilagoditve njihovih odmerkov v skladu s klinično presojo, EULAR priporočili in z odobrenim odmerjanjem. Ob koncu uvodne faze preskušanja, so bili bolniki z vrednostmi sUA < 0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) ali tisti, ki so prejeli največji še prenosljiv odmerek ali največji dovoljeni odmerek alopurinola, randomizirani v razmerju 1:1 za zdravljenje s febuksostatom ali alopurinolom. Primarni opazovani dogodek študije FAST je bil čas do prvega pojava katerega koli dogodka, vključenega v skupni opazovani dogodek Antiagregacijskega sodelovanja preskuševalcev (Anti-Platelet Trialists' Collaboration - APTC), ki vključuje: i) hospitalizacijo zaradi miokardnega infarkta brez smrtnega izida/pozitiven biomarker za akutni koronarni sindrom (AKS), ii) možgansko kap brez smrtnega izida, iii) srčno-žilna smrt. Primarna analiza se opira na pristop med zdravljenjem (OT - on-treatment approach).

Na splošno je bilo randomiziranih 6.128 bolnikov, 3.063 v skupino zdravljenih s febuksostatom in 3.065 zdravljenih z alopurinolom.

V primarni OT analizi je bil febuksostat neinferoren v primerjavi z alopurinolom glede na pojavnost primarnega opazovanega dogodka, ki se je pojavil pri 172 bolnikih (1,72/100 bolnikov-let) pri jemanju febuksostata v primerjavi z 241 bolniki (2,05/100 bolnikov-let) pri jemanju alopurinola, s prilagojenim HR 0,85 (95 % IZ: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT analiza primarnega opazovanega dogodka v podskupini bolnikov z MI, kapjo ali AKS v preteklosti, ni pokazala nobene statistično značilne razlike v zdravljenih skupinah: bilo je 65 (9,5 %) bolnikov z dogodki v skupini, zdravljeni s febuksostatom, in 83 (11,8 %) bolnikov z dogodki v skupini, zdravljeni z alopurinolom; prilagojen HR 1,02 (95 % IZ: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Zdravljenje s febuksostatom ni bilo povezano s povečanjem srčno-žilne smrti ali smrti zaradi vseh razlogov, na splošno ali v podskupini bolnikov z izhodiščno anamnezo MI, kapi ali AKS. Na splošno je bilo manj smrti v skupini zdravljeni s febuksostatom (62 srčno-žilnih smrti in 108 smrti zaradi vseh razlogov), kot v skupini zdravljeni z alopurinolom (82 srčno-žilnih smrti in 174 smrti zaradi vseh razlogov).

V skupini, zdravljeni s febuksostatom, je bilo večje zmanjšanje vrednosti sečne kisline glede na skupino zdravljeno z alopurinolom.

Sindrom tumorske lize

Učinkovitost in varnost febuksostata pri preventivi in zdravljenju sindroma tumorske lize sta bili ocenjeni v študiji FLORENCE (FLO-01). V primerjavi z alopurinolom je febuksostat imel boljši in hitrejši učinek na zmanjšanje sečne kisline.

V študiji FLORENCE, ki je bila randomizirana (1:1), dvojno slepa, pilotska študija 3. faze, so primerjali, kako 120 mg febuksostata enkrat na dan in 200 do 600 mg alopurinola dnevno (povprečni dnevni odmerek alopurinola [\pm standardna deviacija]: $349,7 \pm 112,90$ mg), vplivata na serumske vrednosti sečne kisline. Bolniki primerni za sodelovanje v študiji, so bili kandidati za zdravljenje z alopurinolom ali pa niso imeli na voljo rasburikaze. Primarni cilji so bili

površina serumske sečne kisline pod krivuljo (AUC sUA₁₋₈) in sprememba vrednosti serumskega kreatinina (sC) na samem začetku in do dneva 8.

V celoti je bilo vključenih 346 bolnikov s hematološkim malignim obolenjem, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapijo in s srednje visokim/visokim tveganjem za nastanek sindroma tumorske lize. Srednja AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata (514,0 ± 225,71 proti 708,0 ± 234,42; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: -196,794 [95 % interval zaupanja: -238,600 ; -154.988]; p < 0,0001). Tudi srednja serumska vrednost sečne kisline je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata od prvih 24 ur zdravljenja naprej in v vseh nadaljnjih časovnih točkah. Srednja vrednost spremembe kreatinina pri febeksostatu in alopurinolu ni bila značilna (-0,83 ± 26,98 proti -4,92 ± 16,70; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: 4,0970 [95 % interval zaupanja: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Pri sekundarnih opazovanih dogodkih ni bilo izmerjenih pomembnih razlik glede incidence laboratorijske TLS (8,1 % pri febeksostatu in 9,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje: 0,875 [95% interval zaupanja: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) in klinične TLS (1,7% pri febeksostatu in 1,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje: 0,994 [95% interval zaupanja: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Incidenca z zdravljenjem povezanih znakov in simptomov ter neželenih učinkov je bila 67,6 % pri bolnikih zdravljenih z febeksostatom in 64,7 % pri bolnikih zdravljenih z alopurinolom oziroma 6,4 % pri bolnikih zdravljenih z febeksostatom in 6,4 % pri bolnikih zdravljenih z alopurinolom. V študiji FLORENCE se je pri febeksostatu pokazalo boljše uravnavanje vrednosti sečne kisline v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih, ki so bili predvideni za prejem slednjega zdravila. Na voljo ni podatkov, ki bi primerjali febeksostat z rasburikazo. Učinkovitost in varnost febeksostata nista bili dokazani pri bolnikih z akutno hudo TLS, npr. pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z drugimi zdravili za zniževanje uratov ni bilo uspešno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih prostovoljcih so se največje plazemske koncentracije (C_{max}) in površine pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC) febeksostata po enkratnem in večkratnih odmerkih 10 mg do 120 mg povečevale sorazmerno z odmerkom. Za odmerek med 120 mg in 300 mg so pri febeksostatu opazili povečanje AUC, ki je bilo večje od sorazmernega z odmerkom. Za odmerek med 10 mg do 240 mg, ki se dajejo vsakih 24 ur, ni omembe vrednega kopičenja. Povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) febeksostata je približno 5 do 8 ur.

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike so bile izvedene pri 211 bolnikih s hiperurikemijo in protinom, zdravljenih febeksostatom 40-240 mg enkrat na dan. Na splošno se parametri farmakokinetike febeksostata, ocenjeni v teh analizah, ujemajo s tistimi, ki so jih pridobili pri zdravih osebah, kar kaže, da so zdrave osebe ustrezne za oceno farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih s protinom.

Absorpcija

Febeksostat se hitro (t_{max} 1,0-1,5 h) in dobro absorbira (vsaj 84 %). Po enkratnem ali ponavljajočem se peroralnem odmerku 80 mg enkrat na dan je C_{max} približno 2,8-3,2 µg/ml, pri odmerku 120 mg pa 5,0-5,3 µg/ml. Absolutne biološke uporabnosti tablet febeksostata niso raziskovali.

Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih 80 mg enkrat na dan ali enkratnem odmerku 120 mg z obrokom, bogatim z maščobami, se je vrednost C_{max} znižala za 49 % oz. 38 %, AUC pa za 18 %

oz. 16 %. Vendar pa klinično pomembnih sprememb znižanja sečne kisline v serumu niso opazili (ponavljajoči se odmerki 80 mg). Zato se lahko zdravilo Abuxar jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) febeksostata je po peroralnih odmerkih 10-300 mg od 29 do 75 l. Delež vezave febeksostata na plazemske beljakovine je približno 99,2 %, (primarno na albumin) in je enak pri koncentracijah, doseženih z odmerki 80 mg in 120 mg. Delež vezave aktivnih presnovkov na plazemske beljakovine je približno 82 % do 91 %.

Biotransformacija

Večji del presnove febeksostata poteka s konjugacijo prek encimskega sistema uridil difosfat glukuroniltransferaze (UDPGT) in z oksidacijo s citokromi P450 (CYP). Identificirali so štiri farmakološko aktivne hidroksilirane presnovke, od katerih se trije pojavljajo v plazmi pri ljudeh. *In vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da ti oksidirani presnovki nastajajo pretežno s CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ali CYP2C9, febeksostat glukuronid pa nastane pretežno z UGT 1A1, 1A8 in 1A9.

Izločanje

Febeksostat se izloča tako preko jeter kot ledvic. Po peroralnem odmerku 80 mg s ^{14}C označenega febeksostata se je približno 49 % odmerka izločilo z urinom, 3 % v obliki nespremenjenega febeksostata, 30 % v obliki acil-glukuronida učinkovine, 13 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov ter 3 % v obliki drugih neznanih presnovkov. Približno 45 % odmerka se je izločilo z blatom, 12 % v obliki nespremenjenega febeksostata, 1 % v obliki acilglukuronida učinkovine, 25 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov in 7 % v obliki drugih neznanih presnovkov.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih febeksostata 80 mg pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro, se vrednost C_{max} febeksostata ni spremenila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Povprečni skupni AUC febeksostata se je povečal za približno 1,8-krat od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic na 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic. C_{max} aktivnih presnovkov se je povečala za 2-krat in AUC za 4-krat. Kljub temu pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Okvarjeno delovanje jeter

Po večkratnih odmerkih febeksostata 80 mg pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se C_{max} in AUC febeksostata in njegovih presnovkov nista pomembneje spremenili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli.

Starost

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata se AUC febeksostata ali njegovih presnovkov pri starostnikih ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata sta bili C_{\max} za 24 % in AUC za 12 % večji pri ženskah kot pri moških. Korigirane vrednosti C_{\max} in AUC glede na telesno maso so pri obeh spolih podobne. Prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so se učinki v glavnem pokazali le pri izpostavljenosti, ki je bila večja od največje izpostavljenosti človeka.

Farmakokinetično modeliranje in simulacija podatkov, pridobljenih pri podganah, kaže, da je potrebno kliničen odmerek merkaptopurina/azatioprina, ob sočasnem jemanju s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Karcinogeneza, mutageneza, škodljivo delovanje na plodnost

Pri podganjih samcih so opazili statistično pomembno večjo pojavnost tumorjev sečnega mehurja (prehodnocelični papilom in karcinom) samo v povezavi s ksantinskimi kamni pri skupini, ki je bila izpostavljena visokim odmerkom, približno 11-kratni izpostavljenosti človeka. Pri drugih vrstah tumorjev niso opazili pomembnega povečanja pri podganjih ali mišjih samcih in samicah. Ti dogodki so posledica vrstno značilne presnove purina in sestave urina in nimajo pomena za klinično uporabo.

Pri vrsti standardnih testov za ugotavljanje genotoksičnosti biološko pomembnih genotoksičnih učinkov febeksostata niso ugotovili.

Ugotovili so, da peroralni odmerki do 48 mg/kg/dan febeksostata ne vplivajo na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev ali samic.

Znakov vpliva na plodnost, teratogenih učinkov ali škodljivih učinkov na plod zaradi febeksostata niso ugotovili. Visoki odmerki, približno 4,3-kratna izpostavljenost človeka, so bili toksični za mater, kar je vplivalo tudi na zmanjšanje indeksa odstavljanja in slabši razvoj podganjih mladičev. Študije na brejih podganjih samicah, pri približno 4,3-kratni izpostavljenosti za človeka, in brejih kunčjih samicah, pri približno 13-kratni izpostavljenosti človeka, niso pokazale teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza

natrijev karmelozat, premreženi
brezvodna laktoza
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev lavrilsulfat

Obloga tablete

polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel PVC/PE/PVDC/aluminij pretisni omot ali prozoren PVC/PCTFE/aluminij pretisni omot.

Zdravilo Abuxar 120 mg je na voljo v pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02680/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.12.2019

Datum zadnjega podaljšanja: 15.02.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 11. 2022