

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Teva 80 mg filmsko obložene tablete
Febuksostat Teva 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg febuksostata (v obliki febuksostat hemihidrata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 107,09 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg febuksostata (v obliki febuksostat hemihidrata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160,63 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z oznako "A275" na eni strani in "80" na drugi strani. Dimenzije tablete so 16 mm x 7 mm.

Rumena, bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z oznako "A265" na eni strani in "120" na drugi strani. Dimenzije tablete so 19 mm x 8,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Febuksostat Teva 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 Febuksostat Teva je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Protin: Priporočeni peroralni odmerek zdravila Febuksostat Teva 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 Febuksostat Teva v odmerku 120mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Febuksostat Teva se lahko preverjanje sečne kisline v serumu izvede že po 2 tednih. Terapevtski cilj je zmanjšati in vzdrževati koncentracijo sečne kisline v serumu pod 6mg/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 Febuksostat Teva je 120 mg enkrat na dan, ne glede na uživanje hrane.

Zdravljenje z zdravilom Febuksostat Teva je treba začeti dva dni pred začetkom citotoksične terapije in nadaljevati najmanj 7 dni; vendar se lahko zdravljenje podaljša do 9 dni odvisno od trajanja kemoterapije kot tudi klinične presoje.

Starejši

Pri starejših bolnikih 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 na voljo veliko podatkov.

Sindrom tumorske lize: v ključnem preskušanju 3. faze (FLORENCE) so bili izključeni iz preskušanja samo bolniki s hudo jetrno insuficienco. Prilagajanje odmerka za bolnike, ki so sodelovali v študiji, na podlagi jetrnega delovanja ni bila potrebna.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Febuksostat Teva 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

Zdravljenju s febuksostatom se je treba izogibati pri bolnikih z že obstoječimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. miokardni infarkt, možganska kap ali nestabilna angina pectoris), razen če druge možnosti zdravljenja niso primerne.

Poročila raziskovalcev kažejo na številčno večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov APTC (opredeljenih kot končne točke v raziskavi Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), vključno s srčno-žilno smrtjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida, možgansko kapjo brez smrtnega izida) v skupini, zdravljeni s febuksostatom, v primerjavi s skupino, zdravljeno z alopurinolom v študijah APEX in

FACT (1,3 v primerjavi z 0,3 dogodka na 100 bolniških let), ne pa tudi v študiji CONFIRMS (glejte poglavje 5.1 za podrobnejši opis študij). Poročila raziskovalcev o srčno-žilnih dogodkih APTC v kombiniranih študijah 3. faze (APEX, FACT in CONFIRMS študijah) so bila 0,7 v primerjavi z 0,6 dogodka na 100 bolniških let. Raziskovalci so v dolgotrajnih podaljšanih študijah poročali o pojavnosti dogodka APTC 1,2 za febeksostat in 0,6 dogodka za alopurinol na 100 bolniških let, vendar pa statistično pomembnih razlik niso potrdili. Vzročna povezava s febeksostatom ni bila dokazana. Pri teh bolnikih so bili ugotovljeni naslednji dejavniki tveganja: anamneza aterosklerotične bolezni in/ali miokardnega infarkta ali kongestivnega srčnega popuščanja.

V preskušanjih CARES iz obdobja trženja (glejte poglavje 5.1 za bolj podroben opis študije), je bila stopnja MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) v skupini, ki je prejela febeksostat podobna kot v skupini, ki je prejela alopurinol (razmerje ogroženosti [HR - hazard ratio] 1,03; 95% interval zaupanja [IZ] 0,87-1,23), vendar je bil delež srčno-žilnih smrti večji v skupini zdravljeni s febeksostatom (4,3% v primerjavi z 3,2% bolnikov; HR 1,34; 95% IZ 1,03-1,73).

Preventiva in zdravljenje hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za TLS

Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Febeksostat Teva 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 trženja 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 prvem mesecu zdravljenja s febeksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali preobčutljivosti na alopurinol. Resnim 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 boljše 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 poglavje 4.8 in 5.1). Ob začetku zdravljenja s febeksostatom se za preprečitev ponovnega izbruha priporoča preventivno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID - *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) 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 ključni klinični študiji z zdravilom Febeksostat Teva pri sindromu tumorske lize ni bilo opaženo. Ker z uporabo febeksostata pri teh bolnikih ni izkušenj, se pri bolnikih z Lesch-Nyhan sindromom njegova uporaba ne priporoča.

Meraptopurin/azatioprin

Uporaba febeksostata se ne priporoča pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z meraptopurinom/azatioprinom, saj lahko febeksostat z inhibicijo ksantinske oksidaze povzroči

povečano plazemsko koncentracijo merkaptopurina/azatioprina, kar lahko povzroči hudo toksičnost. Na ljudeh ni bilo izvedene nobene študije medsebojnega delovanja zdravil. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerek merkaptopurina/azatioprina. Na podlagi modeliranja in simulacije analiznih podatkov iz predkliničnih študij, izvedenih na podganah, se mora odmerek merkaptopurina/azatioprina, ob sočasnem jemanju s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.5 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 ($> 5,0 \mu\text{e./ml}$). Pri uporabi febeksostata pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Pomožna(e) snov(i)

Laktoza

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo 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 toksičnosti. Študij medsebojnega delovanja febeksostata z zdravili (razen s teofilinom), ki se presnavljajo s ksantinsko oksidazo na ljudeh niso izvedli.

Modeliranje in simulacija analiznih podatkov predklinične študije, izvedene na podganah, v primeru sočasnega jemanja s febeksostatom kažejo, da je potrebno odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Študij medsebojnega delovanja febeksostata z drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki niso izvedli. Podatkov o varnosti uporabe febeksostata med zdravljenjem s citotoksini ni.

V ključnem preskušanju sindroma tumorske lize so bolniki, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapevtiki z različnimi režimi zdravljenja, vključno z monoklonskimi protitelesi, prejeli febuksostat 120 mg dnevno. Med študijo ni bilo opravljenih raziskav o medsebojnem delovanju med zdravili ter med zdravilom in boleznijo. Zato ni mogoče izključiti možnega medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenim citotoksičnim zdravilom.

Rosiglitazon/substrati CYP2C8

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

Teofilin

Študijo medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih s febuksostatom so izvedli z namenom ugotoviti ali zaviranje ksantinske oksidaze povzroča raven teofilina, o čemer so poročali pri drugih zaviralcih ksantinske oksidaze. Rezultati študije na zdravih prostovoljcih so pokazali, da sočasno jemanje 80 mg febuksostata enkrat na dan in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku, nima vpliva na farmakokinetiko ali varnost teofilina. Zato ob sočasnem jemanju 80 mg febuksostata in teofilina ni potrebna posebna previdnost. Na voljo ni podatkov za febuksostat 120 mg.

Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febuksostata je odvisna od encimov uridil-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT). Zdravila, ki zavirajo glukuronidacijo, kot so NSAID in probenecid, lahko zato teoretično vplivajo na izločanje febuksostata. Pri zdravih prostovoljcih je bila sočasna uporaba febuksostata in naproksena v odmerku 250 mg dvakrat na dan povezana z večjo izpostavljenostjo febuksostatu (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.

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

Induktorji glukuronidacije

Močni induktorji encimov UGT lahko pospešijo presnovo febuksostata in zmanjšajo 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 febuksostata v plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

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

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

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

Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febuksostat *in vitro* šibek zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali febuksostat v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22 % povečanja AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibek zaviralni učinek febuksostata na encim CYP2D6 *in vivo*. Zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri sočasnem dajanju febuksostata 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 kliničnih preskušanjih (4.072 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 10 mg do 300 mg) in v obdobju trženja **pri bolnikih s protinom** so zagoni putike, nenormalnosti delovanja jeter, driska, navzea, glavobol, izpuščaji in edem. 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.

Razvrščeni neželeni učinki

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, dolgoročne podaljšane študije in poročila v obdobju trženja **pri bolnikih s protinom**.*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Redki</u> pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*
Bolezni imunskega sistema	<u>Redki</u> anafilaktične reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	<u>Občasni</u>

	povečanje ščitnico stimulirajočega hormona (TSH)
Očesne bolezni	<u>Redki</u> zamegljen vid
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti***</u> zagoni protina <u>Občasni</u> diabetes mellitus, hiperlipidemija, zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase <u>Redki</u> zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, anoreksija
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> zmanjšanje libida, nespečnost <u>Redki</u> živčnost
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> glavobol <u>Občasni</u> omotica, parestezija, hemipareza, zaspanost, spremenjeno okušanje, hipestezija, zmanjšana sposobnost voha
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Redki</u> tinitus
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG, levokračni blok, (glejte poglavje Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize) <u>Redki</u> nenadna kardialna smrt*
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> hipertenzija, zardevanje, vročinski oblivi, hemoragija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize)
Bolezni dihal	<u>Občasni</u> dispneja, bronhitis, okužba zgornjih dihal, kašelj
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> driska**, navzea <u>Občasni</u> bolečine v trebuhu, distenzija trebuha, gastroezofagealni refluks, bruhanje, suha usta, dispepsija, zaprtost, pogosto odvajanje blata, flatulenca, nelagodje v prebavilih <u>Redki</u> pankreatitis, razjede v ustih
Bolezni jeter in žolčevodov	<u>Pogosti</u> nenormalni rezultati jeterne funkcije** <u>Občasni</u> holelitiaza <u>Redki</u> hepatitis, zlatenica*, poškodba jeter*
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo, glejte spodaj)

	<p><u>Občasni</u> dermatitis, urtikarija, srbenje, razbarvanje kože, razjede na koži, petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj</p> <p><u>Redki</u> toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, generaliziran izpuščaj (resen)*, eritem, eksfoliativni izpuščaj, folikularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj*, eritematozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, alopecija, čezmerno znojenje</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><u>Občasni</u> artralgija, artritis, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, mišična togost, burzitis</p> <p><u>Redki</u> rabdmioliza*, togost sklepov, togost skeletnega mišičja</p>
Bolezni ledvic in sečil	<p><u>Občasni</u> odpoved ledvic, nefrolitiaz, hematurija, polakisurija, proteinurija</p> <p><u>Redki</u> tubulointersticijski nefritis*, nuja po odvajanju urina</p>
Motnje reprodukcije in dojk	<p><u>Občasni</u> erektilna disfunkcija</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p><u>Pogosti</u> edem</p> <p><u>Občasni</u> utrujenost, bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu</p> <p><u>Redki</u> žeja</p>
Preiskave	<p><u>Pogosti</u> 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</p> <p><u>Redki</u> 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 *</p>

* Neželeni učinki iz obdobja trženja

** 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

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 eksfoliativni 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, ključni 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 milih ali zmernih.

Na splošno v preskušanju FLORENCE, glede na prejšnje izkušnje z zdravljenjem protina s febuksostatom, niso izpostavili nobenih posebnih varnostnih težav, z izjemo treh naslednjih neželenih učinkov (navedenih v Tabeli 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 μ mol/l). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet z febuksostatom, 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 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat - APEX) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 28-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih tisoč dvainsedemdeset (1.072) bolnikov: placebo (n=134), febuksostat 80 mg enkrat na dan (n=267), febuksostat 120 mg enkrat na dan (n=269), febuksostat 240 mg enkrat na dan (n=134) ali alopurinol (300 mg enkrat na dan [n=258] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu \leq 1,5 mg/dl ali 100 mg enkrat na dan [n=10] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in \leq 2,0 mg/dl). Za ocenitev varnosti je bil uporabljen odmerek dvesto štirideset mg (240 mg) febuksostata (dvakratni najvišji priporočeni odmerek).

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

Študija FACT: Z alopurinolom kontrolirana študija s febuksostatom (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - FACT) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 52-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih sedemsto šestdeset (760) bolnikov: febuksostat 80 mg enkrat na dan (n=256), febuksostat 120 mg enkrat na dan (n=251) ali alopurinol 300 mg enkrat na dan (n=253).

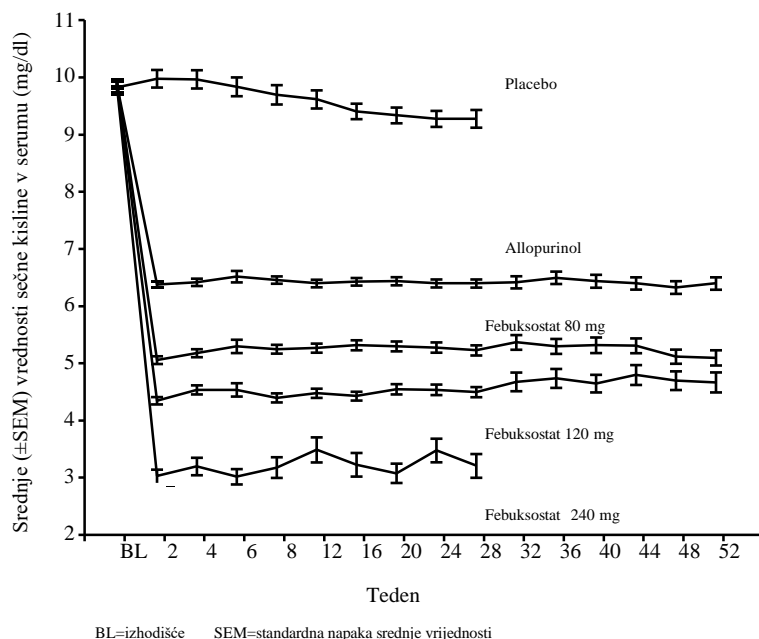
Študija FACT je pokazala statistično pomembno prednost obeh oblik zdravljenja s febuksostatom 80 mg in s febuksostatom 120 mg enkrat na dan v primerjavi z običajno uporabljenim odmerkom alopurinola 300 mg pri zmanjšanju in vzdrževanju ravni sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 μ mol/l).

V tabeli 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	Febuksostat Teva 80 mg enkrat na dan	Febuksostat Teva 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)
Combined Results	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			

Febuksostat 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 prejemalo alopurinol v odmerku 300 mg enkrat na dan; 10 bolnikov s serumskim kreatininom > 1,5 in < 2,0 mg/dl je prejemalo 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: febeksostat 40 mg enkrat na dan (n=757), febeksostat 80 mg enkrat na dan (n=756) ali alopurinol 300/200 mg enkrat na dan (n=756). Najmanj 65 % bolnikov v tej študiji je imelo blago do zmerno okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina 30-89 ml/min). Preventivno zdravljenega 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 μ mol/l) je bil 45 % pri odmerku 40 mg febeksostata, 67 % pri 80 mg febeksostata oziroma 42 % pri 300/200 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 prejemala 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 % (80 mg enkrat na dan), 45 % (120 mg enkrat na dan) in 60 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov 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 in pokazala, da je bil febeksostat statistično pomembno učinkovitejši pri zmanjševanju serumskih ravni sečne kisline na < 6 mg/dl v primerjavi z alopurinolom 300 mg/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 ≥ 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) dosežen pri 41 % (80 mg enkrat na dan), 48 % (120 mg enkrat na dan) in 66 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v skupinah, ki je jemala febeksostat v primerjavi z 9 % v skupini, zdravljeni z alopurinolom 300 mg ali 100 mg enkrat na dan, in 0 % v placebo skupini.

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, ki so bili zdravljeni z 40 mg febeksostata enkrat na dan 27 % (66/249), 80 mg febeksostata enkrat na dan 49 % (125/254) v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov zdravljenih z 300 mg/200 mg enkrat na dan alopurinola.

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 s 120 mg febeksostata (36 %), kot v skupini s febeksostatom 80 mg (28 %), alopurinolom 300 mg (23 %) in placebo (20 %) skupinah. Izbruhi so se povečali po obdobju preventivnega zdravljenja in so se postopoma zniževali skozi daljše časovno obdobje. Pri od 46 % do 55 % zdravljenih oseb pride do izbruhov protina med 8. in 28. tednom. Odstotki izbruhov protina pri preiskovancih v zadnjih 4 tednih študije (tedni od 24 do 28), so bili 15 % (febeksostat 80 mg, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) in 20 % (placebo).

Študija FACT: V času 8 tedenskega preventivnega zdravljenja je večji delež oseb zdravljenih s febeksostat 120 mg (36 %) potreboval zdravljenje zaradi izbruha protina v kot v skupinah zdravljenih s febeksostatom 80 mg (22 %) in alopurinol 300 mg (21 %). Po 8-tednov preventivnega zdravljenja se je pojavnost večjega števila napadov protina zmanjšala in se postopoma zniževala (64 % in 70 % oseb je prejelo zdravljenje proti izbruhom protina v tednih od 8 do 52). Izbruhe protina so opazili tudi v zadnjih 4 tednih študije (tedni od 49 do 52) pri 6-8 % (febeksostat 80 mg, 120 mg) in 11 % (alopurinol 300 mg) oseb.

Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina (v študijah APEX in FACT), je bil številčno nižji v skupinah, ki so 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 obdobju zadnjih 32 tednov zdravljenja (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) 31 % oziroma 25 % pri skupini z 80 mg febeksostata oziroma alopurinolom. Razlik v deležih bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina, v skupinah z 80 mg in 40 mg febeksostata niso opazili.

Dolgotrajne, odprte podaljšane raziskave

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 s alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili študije ključne 3. faze (APEX in FACT). Skupaj je bilo vključenih 1.086 bolnikov in sicer: febeksostat 80 mg enkrat na dan (n = 649), febeksostat 120 mg enkrat na dan (n = 292) in alopurinol 300/100 mg enkrat na dan (n = 145). 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 glede na začetno zdravljenje s febeksostatom 80 mg in 120 mg oziroma, je bil nivo sUA < 6 mg/dl na mesec 36).

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) v mesecih od 16 do 24 in v mesecih od 30 do 36.

Pri zaključnem obisku je bilo 46 % oziroma 38 % bolnikov stabilnih pri zdravljenju s febuksostatom 80 mg oziroma 120 mg enkrat na dan s popolnim razkrojem primarno tipljivega tofa.

Študija FOCUS (TMX-01-005), faze 2, odprta, multicentrična, podaljšane varnosti za bolnike, je potekala 5 let pri bolnikih, ki so zaključili 4 tedne trajajočo dvojno slepo študijo TMX-00-004 zdravljenja s febuksostatom. Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejeli prvotni odmerek febuksostat 80 mg enkrat na dan. 62 % bolnikov ni potrebovalo prilagajanja odmerka za vzdrževanje sUA <6 mg/dl, 38 % bolnikov pa je potrebovalo prilagoditev odmerjanja, za doseg končnega ciljnega stabilnega odmerka.

Delež bolnikov z vrednostmi uratov v serumu < 6,0 mg/dl (357 mol/l) je bil na zaključnem obisku večji kot 80 % (81-100 %) neodvisno od odmerka febuksostata.

V kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti rezultatov pri testih delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febuksostatom (5,0 %). O podobnem deležu so poročali tudi za 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 febuksostatom (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 slepa študija neinferiornosti, kjer so primerjali srčno-žilne izide pri febuksostatu 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 febuksostata 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 febuksostatom (n=3098), in 719 dni za skupino, ki je prejela alopurinol (n=3092). Stopnja primarnega opazovanega dogodka MACE je bila v skupini, ki je prejela febuksostat, podobna kot v skupini, ki je prejela alopurinol (10,8% v primerjavi z 10,4% bolnikov; razmerje ogroženosti [HR] 1,03; dvostranski ponavljajoči se 95% interval zaupanja [IZ] 0,87-1,23).

Pri analizi posameznih sestavnih elementov MACE je bila stopnja srčno-žilnih smrti značilno višja pri uporabi febuksostata 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 prejela febuksostat, podobne kot v skupini, ki je prejela alopurinol, in sicer: MI brez smrtnega izida (3,6% v primerjavi z 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 febuksostata kot pri alopurinolu (7,8%

v primerjavi z 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 febeksostat in alopurinol.

Sindrom tumorske lize

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

V študiji FLORENCE, ki je bila randomizirana (1:1), dvojno slepa, ključna študija 3. faze, so primerjali, kako febeksostat 120mg enkrat na dan in alopurinol 200 do 600 mg dnevno (povprečni dnevni odmerek alopurinola [\pm standardna deviacija]: 349,7 \pm 112,90 mg), vplivata na serumske vrednosti sečne kisline. Bolniki, ki so lahko prisostvovali študiji, so bili kandidati za zdravljenje z alopurinolom ali pa niso imeli na voljo razburikaze. 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 (mg x h/dl) je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata (514,0 \pm 225,71 v primerjavi z 708,0 \pm 234,42; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: -196,794 [95 % interval zaupanja: -238,600 ; -154.988]; p < 0,0001). Tudi srednja vrednost serumske 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 (izražena v %) pri febeksostatu in alopurinolu ni bila signifikantna (-0,83 \pm 26,98 proti -4,92 \pm 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 oziroma 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 oziroma 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 % proti 64,7 % in 6,4 % za febeksostat v primerjavi proti 6,4 % pri alopurinolu. 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 razburikazo. 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 odmerke med 120 mg in 300 mg so za febeksostat opazili povečanje AUC, ki je bilo večje od sorazmernega z odmerkom. Za odmerke 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 z 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

Febuksostat 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 $\mu\text{g/ml}$, pri odmerku 120 mg pa približno 5,0- 5,3 $\mu\text{g/ml}$. Absolutne biološke uporabnosti tablet febuksostata 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 febuksostat jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) febuksostata je po peroralnih odmerkih 10-300 mg od 29 do 75 l. Delež vezave febuksostata 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 febuksostata 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, febuksostat glukuronid pa nastane pretežno z UGT 1A1, 1A8 in 1A9.

Izločanje

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 80 mg febuksostata pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro, se vrednost C_{\max} febuksostata ni spremenila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Povprečni skupni AUC febuksostata se je povešal za približno 1,8-krat z 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic na 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic. C_{\max} aktivnih presnovkov se je povešala 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 80 mg febuksostata pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se C_{\max} in AUC febuksostata 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 febuksostata se AUC febuksostata ali njegovih presnovkov pri starejših ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febuksostata 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. Prilaganje 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

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti za vsebnike po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC//Al pretisni omoti

PVC/PCTFE/PVC//Al pretisni omoti

HDPE vsebniki

10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 20, 28, 28 x 1, 30 x 1, 42, 42 x 1, 56, 56 x 1, 84, 84 x 1, 98, 98 x 1, 120, 120 x 1
filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/18/02520/001-090

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 3. 2020