

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Laboratorios Liconsa 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 114,75 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bledo rumene, podolgovate, filmsko obložene tablete, velikosti približno 19 x 8 mm, z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Zdravilo Febuksostat Laboratorios Liconsa je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Protin

Priporočeni peroralni dnevni odmerek zdravila Febuksostat Laboratorios Liconsa 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 Laboratorios Liconsa v odmerku 120 mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Febuksostat Laboratorios Liconsa 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).

TLS:

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Febuksostat Laboratorios Liconsa je 120 mg enkrat na dan, ne glede na uživanje hrane.

Z zdravljenjem z zdravilom Febuksostat Laboratorios Liconsa je treba začeti 2 dni pred pričetkom terapije s citotoksičnimi kemoterapevtiki in nadaljevati najmanj 7 dni; vendar se lahko zdravljenje podaljša do 9 dni, odvisno od trajanja kemoterapije in od klinične presoje.

Starejši

Pri starejših 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.

TLS: V ključni študiji 3. faze (FLORENCE) so bili iz študije izključeni samo udeleženci 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 febuksostata pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Febuksostat Laboratorios Liconsa 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 nobene druge možnosti zdravljenja niso primerne.

Poročila raziskovalcev kažejo na številčno večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov v skupnem pregledu preskušanj antitrombotične terapije (APTC – *Anti-Platelet Trialists' Collaboration*) (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 bolnik 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 (študijah APEX, FACT in CONFIRMS) so bila 0,7 v primerjavi z 0,6 dogodka na 100 bolnik let. Raziskovalci so v dolgotrajnih podaljšanih študijah poročali o pojavnosti dogodka APTC 1,2 za febuksostat in 0,6 dogodka za alopurinol na 100 bolnik let, vendar pa statistično pomembnih razlik niso potrdili. Vzročna povezava s febuksostatom ni bila dokazana. Pri teh bolnikih so bili ugotovljeni naslednji dejavniki tveganja: anamneza aterosklerotične bolezni in/ali miokardnega infarkta ali kongestivnega srčnega popuščanja.

V preskušanju CARES iz obdobja trženja (glejte poglavje 5.1 za podrobnejši opis študije) je bil delež dogodkov MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) v skupini, ki je prejela febuksostat, podoben kot v skupini, ki je prejela alopurinol (razmerje ogroženosti [HR - *hazard ratio*] 1,03; 95 % interval zaupanja [IZ] 0,87-1,23), je pa bil delež smrti zaradi srčno-žilnega vzroka večji v skupini, zdravljeni s febuksostatom (4,3 % v primerjavi s 3,2 % bolnikov; HR 1,34; 95 % IZ 1,03-1,73).

Preventiva in zdravljenje hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za TLS

Pri bolnikih, pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka TLS s kemoterapijo in s febuksostatom, je treba 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 febuksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali preobčutljivosti na alopurinol. Resnim preobčutljivostnim reakcijam, vključno z odzivom na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), 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 febuksostatom 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 febuksostata ne sme nikoli ponovno uvajati.

Akutni zagon protina (izbruhi protina)

Zdravljenje s febuksostatom 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 febuksostatom 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 s febeksostatom pri TLS niso opazili. Ker z uporabo febeksostata pri bolnikih z Lesch-Nyhanovim sindromom ni izkušenj, uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Merkaptopurin/azatioprin

Uporaba febeksostata ni priporočljiva pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z merkaptopurinom/azatioprinom, saj lahko zaviranje ksantin oksidaze s febeksostatom povzroči povečane plazemske koncentracije merkaptopurina/azatioprina, ki bi lahko povzročile hudo toksičnost. Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

Kadar se kombinaciji ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka merkaptopurina/azatioprina. Na podlagi modeliranja in simulacijske analize podatkov iz predklinične študije na podganah je treba odmerek merkaptopurina/azatioprina, kadar se sočasno uporablja s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj predhodno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.5 in 5.3).

Bolnike je treba skrbno spremljati in odmerek merkaptopurina/azatioprina je treba naknadno prilagoditi na podlagi ocene terapevtskega odziva 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. Podatki za febeksostat 120 mg niso na voljo.

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 hormona, ki spodbuja delovanje ščitnice (TSH – *Thyroid Stimulating Hormone*) (> 5,5 μ i.e./ml). Pri uporabi febeksostata pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. 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 tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Merkaptopurin/azatioprin

Na podlagi mehanizma delovanja febeksostata na zaviranje ksantinske oksidaze sočasna uporaba ni priporočljiva. Zaviranje ksantinske oksidaze s febeksostatom lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil, kar vodi do toksičnosti (glejte poglavje 4.4). Študij medsebojnega delovanja febeksostata z zdravili, ki se presnavljajo s ksantinsko oksidazo (razen s teofilinom), pri ljudeh niso izvedli.

Modeliranje in simulacijska analiza podatkov iz predklinične študije na podganah kaže, da je treba v primeru sočasne uporabe febeksostata odmerki merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj predhodno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Študij medsebojnega delovanja febeksostata z drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki niso izvedli. V ključnem preskušanju TLS so bolniki, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapevtiki z različnimi režimi 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/substrati CYP2C8

Pokazalo se je, da je febeksostat in vitro šibak zaviralec encima CYP2C8. V študiji na zdravih prostovoljcih sočasno jemanje 120 mg febeksostata štirikrat na dan in enkratnega 4-miligramskega 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 pričakovati potrebe po prilagoditvi odmerka učinkovin.

Teofilin

Študijo medsebojnega delovanja s febeksostatom na zdravih prostovoljcih so izvedli z namenom ugotoviti, ali zaviranje ksantinske oksidaze poviša raven 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 80 mg febeksostata in teofilina ni potrebna posebna previdnost. Podatki za febeksostat 120 mg niso na voljo.

Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febeksostata je odvisna od encimov uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (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 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 internacionalno normalizirano razmerje (INR) in aktivnost faktorja VII se pri sočasnem dajanju febeksostata nista spremenili.

Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febeksostat *in vitro* šibak zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali zdravilo Febeksostat Laboratorios Liconsa v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22-odstotnega povečanja vrednosti AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibak 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 odmere 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-odstotno znižanje vrednosti C_{max} , toda značilne spremembe vrednosti 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 povezanih 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 febuksostata 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 zdravilo Febuksostat Laboratorios Liconsa 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 febuksostat, pri čemer so bile nekatere povezane s sistemskimi simptomi, in redkih dogodkih nenadne srčne smrti.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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 febuksostatom, 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 in poročilih v obdobju trženja pri bolnikih s protinom.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Redki</u> pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*
Bolezni imunskega sistema	<u>Redki</u> anafilačne reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	<u>Občasni</u> povečanje hormona, ki spodbuja delovanje ščitnice (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, somnolenca, spremenjeno okušanje, hipestezija, hipozmija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Redki</u> tinitus

Srčne bolezni	<u>Občasni</u> atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG, levokračni blok, (glejte poglavje TLS), sinusna tahikardija (glejte poglavje TLS) <u>Redki</u> <u>nenadna srčna smrt*</u>
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> hipertenzija, zardevanje, navali vročine, hemoragija (glejte poglavje TLS)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<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, žolčnika in žolčevodov	<u>Pogosti</u> nenormalni rezultati jetrne 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) <u>Občasni</u> dermatitis, urtikarija, srbečica, razbarvanje kože, razjede na koži, petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj <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
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Občasni</u> artralgijska, artritis, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabeledlost, mišični krči, mišična togost, burzitis <u>Redki</u> rabdomioliza*, togost sklepov, togost skeletnega mišičja
Bolezni sečil	<u>Občasni</u> odpoved ledvic, nefrolitiaza, hematurija, polakisurija, proteinurija <u>Redki</u> tubulointersticijski nefritis*, nuja po odvajanju urina
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Občasni</u> erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti</u> edem <u>Občasni</u> utrujenost, bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu <u>Redki</u> žeja
Preiskave	<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 <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*

* 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 febeksostat, 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 febeksostat so lahko povezane z naslednjimi simptomi: kožne reakcije, za katere je značilno: infiltrirani makulopapulozni izpuščaj, generalizirani ali eksfoliativni izpuščaji, pa tudi razjede na koži, edem obraza, zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti, kot sta trombocitopenija in eozinofilija, ter prizadetost enega ali več organov (jeter in ledvic, vključno s 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).

Povzetek varnostnega profila

TLS

V randomizirani, dvojno slepi, ključni študiji 3. faze FLORENCE (FLO-01), kjer so febeksostat primerjali 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 študiji FLORENCE poleg prejšnjih izkušenj z zdravljenjem protina s febeksostatom niso izpostavili nobenih posebnih varnostnih težav, z izjemo 3 naslednjih neželenih učinkov (navedenih v preglednici 1 zgoraj):

Srčne bolezni	<u>Občasni</u> levokračni blok, sinusna tahikardija
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> 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 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (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 – *non-purine selective inhibitor of XO*) z vrednostjo zaviranja K_i *in vitro* manj kot en 1 nmol/l. 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 transferaza, orotat fosforibozil transferaza, orotidin monofosfat dekarboksilaza ali purin nukleozid fosforilaza.

Klinična učinkovitost in varnost

Protin

Učinkovitost febeksostata je bila dokazana v 3 ključnih študijah 3. faze (2 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 febeksostat 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 µmol/l). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet s febeksostatom, 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 febeksostata (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: placebo (n = 134), febeksostat 80 mg enkrat na dan (n = 267), febeksostat 120 mg enkrat na dan (n = 269), febeksostat 240 mg enkrat na dan (n = 134) ali alopurinol (300 mg enkrat na dan [n = 258] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu ≤ 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 ≤ 2,0 mg/dl). 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)/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: febeksostat 80 mg enkrat na dan (n = 256), febeksostat 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 febeksostatom 80 mg in s febeksostatom 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:

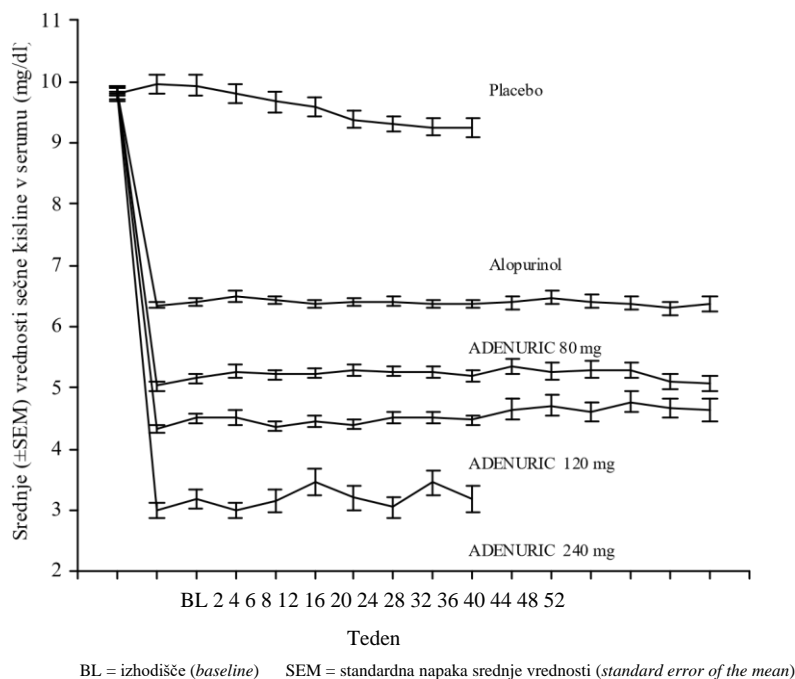
Preglednica 2:
Delež bolnikov s koncentracijo sečne kisline v serumu < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
Zadnji trije mesečni obiski

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			

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 2 ključnih študij 3. faze so prikazane na sliki 1.

Slika 1: Srednje vrednosti sečne kisline v serumu v združenih 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 odmerk 100 mg enkrat na dan (10 od 268 bolnikov v študiji APEX).

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

Študija CONFIRMS: študija CONFIRMS je randomizirana, kontrolirana, 26-tedenska študija 3. faze, v kateri se je ocenjevalo varnost in učinkovitost 40-miligramskih in 80-miligramskih odmerkov febuksostata v primerjavi s 300-miligramskimi ali 200-miligramskimi odmerki alopurinola pri bolnikih s protinom in hiperurikemijo. Skupno je bilo vključenih 2.269 bolnikov: febuksostat 40 mg enkrat na dan (n = 757), febuksostat 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 zdravljenje zagonov putike je bilo obvezno v času 26 tednov.

Delež bolnikov z nivojem sečne kisline v serumu na končnem pregledu $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) 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 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 % (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 (sUA – *serum uric acid*) ≥ 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 so jemale 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) pri bolnikih z začetno vrednostjo sečne kisline ≥ 10 mg/dl, ki so bili zdravljeni s 40 mg febeksostata enkrat na dan 27 % (66/249), v skupini z 80 mg febeksostata enkrat na dan 49 % (125/254), v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov, zdravljenih s 300 mg/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 zdravljenje zaradi izbruha protina potreboval večji delež oseb, zdravljenih s febeksostatom 120 mg (36 %), kot v skupinah, zdravljenih s febeksostatom 80 mg (28 %), alopurinolom 300 mg (23 %) in placebom (20 %). Izbruhi so se povečali po obdobju preventivnega zdravljenja in so se postopoma zniževali skozi daljše časovno obdobje. Pri 46 % do 55 % zdravljenih oseb pride do izbruhov protina med 8. in 28. tednom. V zadnjih 4 tednih študije (od 24. do 28. tedna) je do izbruha protina prišlo pri 15 % (febeksostat 80, 120 mg), 14 % (alopurinol 300 mg) in 20 % (placebo) bolnikov.

Študija FACT: V času 8-tedenskega preventivnega zdravljenja je zdravljenje zaradi izbruha protina potreboval večji delež oseb, zdravljenih s febeksostatom 120 mg (36 %), kot v skupinah, zdravljenih s febeksostatom 80 mg (22 %) in alopurinolom 300 mg (21 %). Po 8 tednih preventivnega zdravljenja se je pojavnost večjega števila napadov protina zmanjšala in se postopoma zniževala (od 8. do 52. tedna je zdravljenje proti izbruhom protina prejelo 64 %

in 70 % oseb). Izbruhe protina v zadnjih 4 tednih študije (od 49. do 52. tedna) so opazili 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 ≥ 6,0 mg/dl v obdobju zadnjih 32 tednov zdravljenja (v intervalih od 20.–24.tedna do 49.–52. tedna).

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

Dolgotrajne, odprte podaljšane študije

Študija EXCEL (C02-021): študija EXCEL je bila podaljšana študija varnosti, 3. faze, ki je potekala 3 leta in je bila odprta, multicentrična, randomizirana študija s kontrolno skupino, zdravljeno z alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili ključne študije 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 izključili iz raziskave.

Nivo serumskih uratov se je ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (tj. 91 % in 93 % bolnikov je imelo glede na začetno zdravljenje s febeksostatom 80 mg oziroma 120 mg nivo sUA v 36. mesecu < 6 mg/dl).

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

Pri zaključnem obisku je bilo 46 % oziroma 38 % bolnikov stabilnih pri zdravljenju s febeksostatom 80 mg oziroma 120 mg na dan, in je doseglo popolni razkroj primarno tipljivega tofa ob izhodišču.

Študija FOCUS (TMX-01-005) je bila petletna študija 2. faze, odprta, multicentrična, podaljšana študija varnosti, za bolnike, ki so zaključili 4-tedensko dvojno slepo študijo TMX-00-004 zdravljenja s febeksostatom. Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejeli prvotni odmerek febeksostata 80 mg 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 odmerka.

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

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

Dolgoročne študije iz obdobja trženja

Študija CARES je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje ne-inferiornosti, ki je primerjalo srčno-žilne izide pri zdravljenju s febeksostatom v primerjavi z alopurinolom, pri bolnikih s protinom in anamnezo hude srčno-žilne bolezni, vključno z miokardnim infarktom (MI), hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pektoris, koronarnega ali cerebralnega revaskularizacijskega postopka, možgansko kapjo, hospitalizirano tranzitorno ishemično atako, periferno žilno 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 alopurinola pa v korakih po 100 mg od 300 mg do 600 mg pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago okvaro ledvic ter od 200 mg do 400 mg pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic.

Primarni opazovani dogodek v študiji CARES je bil čas do prvega pojava MACE, ki je sestavljen iz 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 analizirali v skladu z analizo populacije, ki jo nameravamo zdraviti, ki je vključevala vse preiskovance, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepega študijskega zdravila.

Na splošno je 56,6 % bolnikov prenehalo s preskusnim zdravljenjem prezgodaj, 45 % bolnikov pa ni opravilo vseh obiskov v okviru preskušanja. Skupno so spremljali 6.190 bolnikov v povprečnem obdobju 32 mesecev, mediana trajanja izpostavljenosti je bila 728 dni za bolnike v skupini s febeksostatom (n = 3.098) in 719 dni za bolnike v skupini z alopurinolom (n = 3.092). Delež bolnikov, pri katerih se je pojavil primarni opazovani dogodek MACE, je bil v skupini s febeksostatom podoben kot v skupini z alopurinolom (10,8 % v primerjavi z 10,4 % bolnikov; HR 1,03; 2-stranski ponavljajoči 95% IZ 0,87-1,23).

V analizi posameznih komponent MACE je bil delež smrti zaradi srčno-žilnega vzroka večji v skupini s febeksostatom kot v skupini z alopurinolom (4,3 % v primerjavi s 3,2 % bolnikov; HR 1,34; 95% IZ 1,03-1,73). Deleži ostalih dogodkov MACE so bili v obeh skupinah podobni, t.j. 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). Delež smrti zaradi vseh vzrokov je bil prav tako večji v skupini s febeksostatom kot v skupini z alopurinolom (7,8 % v primerjavi s 6,4 % bolnikov; HR 1,22; 95% IZ 1,01-1,47), kar je bilo predvsem posledica večjega deleža smrti zaradi srčno-žilnega vzroka v tej skupini (glejte poglavje 4.4). Deleži hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, sprejemov v bolnišnico zaradi aritmij, ki niso povezane z ishemijo, venskih tromboemboličnih dogodkov in hospitalizacij zaradi tranzitorne ishemične atake so bili primerljivi za obe skupini.

TLS

Učinkovitost in varnost febeksostata pri preventivi in zdravljenju TLS sta bili ocenjeni v študiji FLORENCE (FLO-01). V primerjavi z alopurinolom je imel febeksostat 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 v odmerku 120 mg enkrat na dan in alopurinol v odmerkih od 200 mg 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 bili primerni za sodelovanje v študiji, so bili kandidati za zdravljenje z alopurinolom ali pa niso imeli na voljo razburikaze. Primarna cilja sta bila površina serumske sečne kisline pod krivuljo (AUC sUA₁₋₈) in sprememba vrednosti serumskega kreatinina (sC) od izhodiščne vrednosti do 8. dneva.

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 TLS. Srednja vrednost AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata (514,0

$\pm 225,71$ proti $708,0 \pm 234,42$; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: $-196,794$ [95-% IZ: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Tudi srednja serumska vrednost sečne kisline je bila pri uporabi febeksostata značilno manjša od prvih 24 ur zdravljenja naprej in v vseh nadaljnjih časovnih točkah. Srednja vrednost spremembe kreatinina pri febeksostatu in alopurinolu ni bila znatna ($-0,83 \pm 26,98$ proti $-4,92 \pm 16,70$; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: $4,0970$ [95-% IZ: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). 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-% IZ: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) in klinične TLS (1,7 % pri febeksostatu oziroma 1,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje: $0,994$ [95-% IZ: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Incidenca z zdravljenjem povezanih znakov in simptomov ter neželenih učinkov je bila 67,6 % proti 64,7 % oziroma 6,4 % proti 6,4 % za febeksostat v primerjavi proti 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. Podatki za primerjavo febeksostata z razburikazo niso na voljo.

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 površina pod krivuljo plazemskih koncentracij febeksostata v odvisnosti od časa po enkratnem in večkratnih odmerkih 10 mg do 120 mg povečevale sorazmerno z odmerkom. Za odmerke med 120 mg in 300 mg febeksostata so opazili povečanje vrednosti AUC, ki je bilo večje od sorazmernega povečanja z odmerkom. Pri odmerkih od 10 mg do 240 mg, ki se dajejo vsakih 24 ur, ni opaznega kopičenja. Povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) febeksostata je približno 5–8 ur.

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike so bile izvedene pri 211 bolnikih s hiperurikemijo in protinom, zdravljenih s 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 ur) in dobro absorbira (vsaj 84 %). Po enkratnih ali večkratnih peroralnih odmerkih 80 mg enkrat na dan je C_{max} približno 2,8–3,2 $\mu\text{g/ml}$, pri odmerkih 120 mg pa 5,0–5,3 $\mu\text{g/ml}$. Absolutne biološke uporabnosti tablet febeksostata niso raziskovali.

Pri večkratnih 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 %, vrednost AUC pa za 18 % oz. 16 %. Vendar pa klinično pomembnih sprememb znižanja sečne kisline v serumu niso opazili (ponavljajoči odmerek 80 mg). Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) febeksostata po peroralnih odmerkih 10–300 mg je od 29–75 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 %–91 %.

Biotransformacija

Večji del presnove febeksostata poteka s konjugacijo prek encimskega sistema uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) in z oksidacijo s citokromi P450 (CYP). Identificirali so 4 farmakološko aktivne hidroksilirane presnovke, od katerih se 3 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 ¹⁴C 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, 25 % v obliki znanih oksidativnih presnovkov in njihovih konjugatov ter 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. Povprečna skupna vrednost AUC febeksostata se je povišala za približno 1,8-krat, od 7,5 µg \cdot h/ml v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic ter do 13,2 µg \cdot h/ml v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic. Vrednost C_{max} aktivnih presnovkov se je povišala za 2-krat in vrednost 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 febeksostata pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se vrednosti 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 vrednost AUC febeksostata ali njegovih presnovkov pri starejših ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata je bila vrednost C_{max} za 24 %, vrednost AUC pa za 12 % večja 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 nekliničnih študijah so se učinki v glavnem pokazali pri izpostavljenostih, ki so bile večje od največje izpostavljenosti pri ljudeh.

Farmakokinetično modeliranje in simulacija podatkov, pridobljenih v študiji na podganah, kaže na to, da je treba klinični odmerek merkaptopurina/azatioprina, kadar se sočasno uporablja s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj predhodno 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 febuksostata niso ugotovili.

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

Znakov vpliva na plodnost, teratogenih učinkov ali škodljivih učinkov na plod zaradi febuksostata 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 brijih podganjih samicah (pri približno 4,3-kratni izpostavljenosti za človeka) in brijih kunčjih samicah (pri približno 13-kratni izpostavljenosti človeka) niso pokazale teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hidroksiopropilceluloza
poloksamer 407, mikronizirani
silicijev dioksid, hidratirani
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid E 171
polietilenglikol/makrogol 4000
smukec
rumeni železov oksid E 172

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

prozorni PVC/PVDC-aluminijasti pretisni omoti

Zdravilo Febuksostat Laboratorios Liconsa 120 mg je na voljo v pakiranjih po 14, 28, 42, 56, 84 in 98 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

Laboratorios Liconsa, S.A.
C/Dulcinea S/N, 28805
Alcalá de Henares,
Madrid
Španija

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

H/19/02624/007-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 8. 2019

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.05.2020