

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ABUXAR
120 mg
filmom obložena tableta
febuksostat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 120 mg febuksostata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 111,9 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedo žute do žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom "120" na jednoj strani, bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

ABUXAR je indiciran kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

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

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

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost febeksostata nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

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

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ABUXAR u djece do 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

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

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

Liječenje kronične hiperuricemije

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

Međutim, u naknadnom ispitivanju provedenom nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST), febeksostat je bio neinferioran u odnosu na alopurinol obzirom na incidenciju kardiovaskularnih događaja sa i bez smrtnog ishoda. Liječenje ove skupine bolesnika treba provoditi oprezno i redovito ih nadzirati. Za daljnje pojedinosti o kardiovaskularnoj sigurnosti febeksostata vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

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

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

Alergija/preosjetljivost na lijek

Nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene su rijetke prijave ozbiljnih alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva su se te reakcije pojavile tokom prvog mjeseca liječenja

febuksostatom. Neki od tih bolesnika imali su oštećenje funkcije bubrega i/ili su ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), su u nekim slučajevima uključivale vrućicu, hematološke promjene, zahvaćanje bubrega ili jetre.

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti radi pojave simptoma alergijskih reakcije/reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8.). Liječenje febuksostatom treba odmah prekinuti ukoliko se pojave ozbiljne alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, jer je raniji prekid liječenja povezan s boljom prognozom. Ako se kod bolesnika pojavila alergijska reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i akutnu anafilaktičku reakciju/šok, više se nikada ne smije ponovno započeti liječenje tog bolesnika febuksostatom.

Akutni napadi gihta

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

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

Taloženje ksantina

Kod bolesnika kod kojih je brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. maligna bolest i njezino liječenje, Lesch-Nyhanov sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u urinu u rijetkim se slučajevima može povećati u dovoljnoj mjeri da uslijedi njegovo taloženje u urinarnom traktu. To nije primijećeno u pivotalnom kliničkom ispitivanju s febuksostatom kod sindroma tumorske lize. Kako nema iskustva o primjeni febuksostata, ne preporučuje se njegova primjena kod bolesnika s Lesch-Nyhanovim sindromom.

Merkaptopurin/azatioprin

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

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

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

Primatelji transplantiranih organa

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

Teofilin

Istodobna primjena 80 mg febuksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg kod zdravih ispitanika pokazala je da nema farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 4.5.). Febuksostat od 80 mg se može koristiti kod bolesnika istodobno liječenih teofilinom, bez rizika od porasta razine teofilina u plazmi.

Za febuksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Jetreni poremećaji

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

Poremećaji funkcije štitnjače

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

Laktoza

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Merkaptopurin/azatioprin

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

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

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

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

Roziglitazon/supstrati CYP2C8

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

Teofilin

Provedeno je ispitivanje interakcija s febeksostatom u zdravih ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja razine cirkulirajućeg teofilina kao što je izviješteno kod primjene s drugim inhibitorima XO. Stoga nema posebnih mjera opreza pri istodobnoj primjeni febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

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

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

Induktori glukuronidacije

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

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

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

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

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

Desipramin/supstrati CYP2D6

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

Antacidi

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg) i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom su napadi gihta, poremećaji jetrene funkcije, proljev, mučnina, glavobolja, osip i edem. Ove nuspojave su većinom bile blage ili umjerene. Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su se pojavile ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, od kojih su neke imale sistemske simptome, te su rijetko zabilježeni događaji iznenadne srčane smrti.

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

Tablica 1: Nuspojave u fazi 3 dugoročnih produžetaka ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom

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

	Rijetko	sistema [#] , kašalj, rinoreja [#] Pneumonija [#]
Poremećaji probavnog sistema	Često	Proljev ^{**} , mučnina
	Manje često	Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena [#] , distenzija abdomena, bolest gastroezofagealnog refluksa, povraćanje, suha usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalna nelagoda, ulceracije usta, oticanje usana [#]
	Rijetko	pankreatitis Gastrointestinalna perforacija [#] , stomatitis [#]
Poremećaji jetre i žuči	Često	Abnormalni nalazi testova jetrenih funkcija ^{**}
	Manje često	Kolelitijaza
	Rijetko	Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*, kolecistitis [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip (uključujući razne tipove osipa s manjom učestalošću, vidjeti niže u tekstu), pruritus
	Manje često	Dermatitis, urtikarija, diskoloracija kože, kožne lezije, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, hiperhidroza, alopecija, ekcem [#] , eritem, noćno znojenje [#] , psorijaza [#] , pruritični osip [#]
	Rijetko	Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima*, generalizirani osip (ozbiljni)*, eritem, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, morbiliformni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Artralgija, mialgija, bolovi ekstremiteta [#]
	Manje često	Artritis, bolovi u mišićima i kostima, slabost mišića, grčevi u mišićima, napetost mišića, burzitis, oticanje zglobova [#] , bol u leđima [#] , mišićno-koštana ukočenost [#] , ukočenost zglobova
	Rijetko	Rabdomioliza*, sindrom rotatorne manžete [#] , reumatska polimialgija [#]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često	Zatajenje bubrega, nefrolitijaza, hematurija, polakizurija, proteinurija, urgencija mokrenja, infekcija mokraćnog sistema [#]
	Rijetko	Tubulointersticijski nefritis*

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Manje često	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često Manje često Rijetko	Edem, umor bol u prsištu, osjećaj nelagode u prsištu, bol [#] , malaksalost [#] Žeđ, osjećaj vrućine [#]
Pretrage	Manje često Rijetko	Povišene amilaze u krvi, smanjen broj trombocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj limfocita, povišen kreatin u krvi, povišen kreatinin u krvi, snižen hemoglobin, povišena ureja u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi, snižen hematokrit, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kalij u krvi, povišen INR [#] Povišena glukoza u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi *
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Kontuzija [#]

* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

Nuspojave prijavljene u ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Opis pojedinih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavile su se rijetke ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febeksostat, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/šok.

Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza karakterizirani su progresivnim kožnim osipom udruženim s mjehurima ili lezijama sluznice i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na febeksostat mogu uključivati sljedeće simptome: kožne promjene karakterizirane infiltrativnim makulopapuloznim eruptivnim osipom, generaliziranim ili ekfolijativnim osipom, ali i kožnim lezijama, edemom lica, vrućicom, hematološkim abnormalnostima poput trombocitopenije i eozinofilije, te zahvaćenošću jednog ili više organa (jetra i bubrege, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4.).

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

Sindrom tumorske lize

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Srčani poremećaji:

Manje često: blok lijeve grane snopa, sinusna tahikardija.

Krvožilni poremećaji:
Manje često: krvarenje.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Predozirane bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Giht

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

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

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

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

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

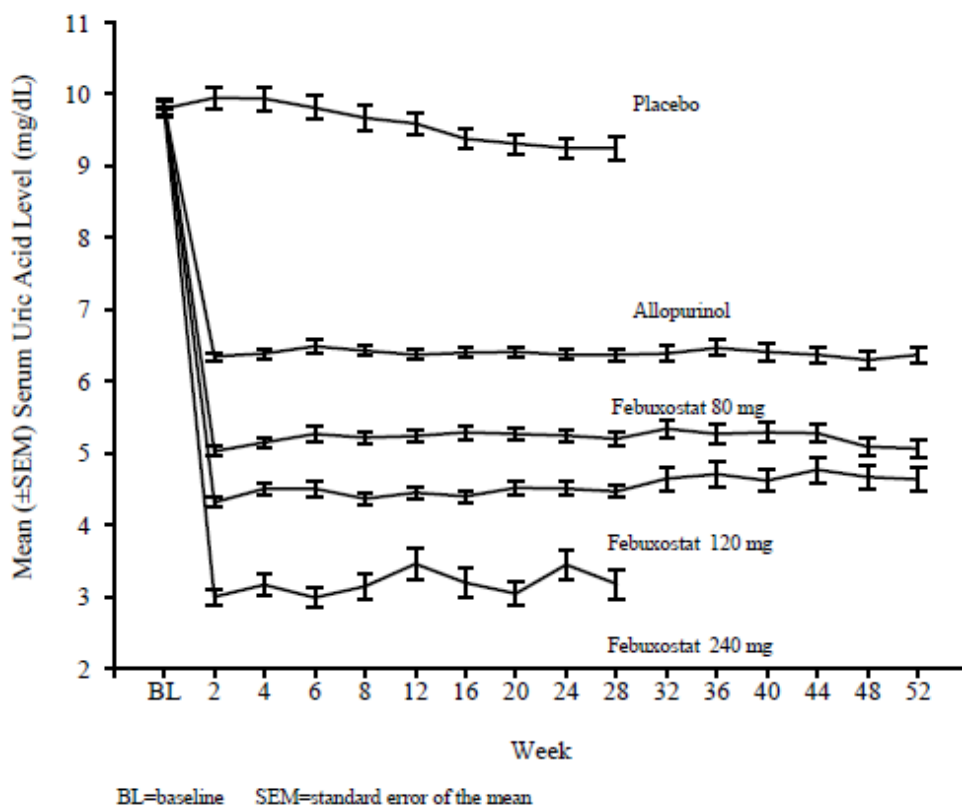
Tablica 2 daje sažet prikaz rezultata primarnih ishoda djelotvornosti:

Tablica 2
Udio bolesnika s razinama mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$)
Zadnje tri mjesečne kontrole

Ispitivanje	febeksostat 80 mg jednom dnevno	febeksostat 120 mg jednom dnevno	alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX (28 tjedana)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tjedna)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinirani rezultati	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ rezultati ispitanika koji su primali 100 mg jednom dnevno (n=10: bolesnici s kreatininom u serumu $>1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl) ili 300 mg jednom dnevno (n=509) su zbrojeni za potrebe analize. * p < 0,001 u odnosu na alopurinol, # p < 0,001 u odnosu na 80 mg			

Sposobnost febeksostata da snizi razinu mokraćne kiseline u serumu bila je brza i trajna. Snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu na $<6,0$ mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$) uočena je do kontrole bolesnika nakon 2 sedmice i zadržalo se tokom cijelog liječenja. Prosječne vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu tokom vremena za svaku skupinu liječenja u dva pivotalna ispitivanja faze 3 prikazane su na slici 1.

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



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

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

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

Primarna mjera ishoda u podskupini bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

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

U CONFIRMS ispitivanju je prospektivno analizirana skupina bolesnika s gihtom i oštećenom funkcijom bubrega, te je pokazano da je kod bolesnika s gihtom i blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega

(65% promatranih ispitanika), febeksostat značajno djelotvorniji u sniženju razine serumskih urata na <6,0 mg/dl u odnosu na alopurinol 300 mg/200 mg.

Primarna mjera ishoda u podskupini bolesnika s mokraćnom kiselinom u serumu ≥ 10 mg/dl

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

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

Klinički ishodi: udio bolesnika koji zahtijevaju liječenje akutnog napada gihta

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

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

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

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

Dugotrajni, otvoreni produžeci ispitivanja

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

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

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

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

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

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

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

Dugotrajna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

CARES ispitivanje bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje neinferiornosti koje je uspoređivalo kardiovaskularne (KV) ishode pri liječenju febeksostatom s ishodima pri liječenju alopurinolom kod bolesnika s gihtom i težom KV bolešću u anamnezi, uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, postupak koronarne ili cerebralne revaskularizacije, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku s hospitalizacijom, perifernu vaskularnu bolest ili dijabetes melitus s dokazima mikrovaskularne ili makrovaskularne bolesti.

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

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

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

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

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

Primarna mjera ishoda za MACE pojavila se sa sličnom stopom u skupini na febeksostatu i skupini na alopurinolu (10,8% u odnosu na 10,4% bolesnika; omjer rizika [engl. hazard ratio, HR] 1,03; dvostrani 95% ponovljeni interval pouzdanosti [engl. confidence interval, CI] 0,87-1,23).

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

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

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

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

Ukupno je bilo randomizirano 6128 bolesnika, 3063 na febeksostatu i 3065 na alopurinolu. U primarnoj OT analizi, febeksostat je bio neinferioran u odnosu na alopurinol obzirom na incidenciju primarne mjere ishoda, koja se dogodila u 172 bolesnika (1,72/100 bolesnik-godina) na febeksostatu te u 241 bolesnika (2,05/100 bolesnik-godina) na alopurinolu, s prilagođenim HR 0,85 (95% CI: 0,70-1,03), $p < 0,001$. OT analiza primarne mjere ishoda u podskupini bolesnika s infarktom miokarda, moždanim udarom ili AKS-om u anamnezi, nije pokazala značajne razlike između dvije ispitivane skupine: bilo je 65 (9,5%) bolesnika s događajima u skupini na febeksostatu i 83 (11,8%) bolesnika u skupini na alopurinolu; prilagođeni HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Liječenje febeksostatom nije bilo povezano s porastom KV smrti ili smrti bilo kojeg uzroka, u ukupnoj populaciji ili u podskupini bolesnika koji su na početku imali infarkt miokarda, moždani udar ili AKS u anamnezi. Sveukupno je bilo manje smrti u skupini na febeksostatu (62 KV smrti i 108 smrti bilo kojeg uzroka) nego u skupini na alopurinolu (82 KV smrti i 174 smrti bilo kojeg uzroka). Došlo je do većeg sniženja razina mokraćne kiseline uz liječenje febeksostatom u usporedbi s liječenjem alopurinolom.

Sindrom tumorske lize

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

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

Ukupno je bilo uključeno 346 bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su podvrgnuti kemoterapiji i imaju srednje visoki/visoki rizik od nastajanja sindroma tumorske lize. Srednja AUC sMK1-8 (mgxh/dl) bila je značajno niža s febeksostatom ($514,0 \pm 225,71$ naspram $708,0 \pm 234,42$; razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: $-196,794$ [95%-tni interval pouzdanosti: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Nadalje, srednja razina serumske mokraćne kiseline bila je značajno niža s febeksostatom nakon prva 24 sata liječenja i u bilo kojoj točki vremena nakon toga. Nije bilo značajne razlike u promjeni srednje vrijednosti serumskog kreatinina (%) između febeksostata i alopurinola ($-0,83 \pm 26,98$ odnosno $-4,92 \pm 16,70$); razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: $4,0970$ [95%-tni interval pouzdanosti: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Što se tiče sekundarnih ishoda, nisu opažene značajne razlike u incidenciji laboratorijskog STL-a (8,1% u skupini na febeksostatu, 9,2% u

skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,875 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,4408; 1,7369]; $p=0,8488$ niti kliničkog STL-a (1,7% u skupini na febeksostatu, 1,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,994 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,9691 ; 1,0199]; $p=1,0000$). Incidencija svih znakova i simptoma te nuspojava opaženih nakon početka liječenja bila je 67,6% naspram 64,7% i 6,4% naspram 6,4% na febeksostatu odnosno na alopurinolu. U FLORENCE ispitivanju febeksostat je pokazao superiornu kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu u odnosu na bolesnike na alopurinolu kod bolesnika koji su bili planirani za liječenje alopurinolom. Trenutno nema dostupnih podataka o usporedbi febeksostata i razburikaze.

Djelotvornost i sigurnost febeksostata nisu ustanovljene kod bolesnika s akutnim teškim STL-om, npr. kod bolesnika kod kojih druge terapije snižavanja urata nisu bile uspješne.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

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

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

nepromijenjenog febeksostata (12%), acil glukuronida djelatne tvari (1%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (25%) i drugih poznatih metabolita (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon višekratnih doza od 80 mg febeksostata kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, $C_{\max}$ febeksostata nije bio promijenjen u odnosu na ispitanike s urednom funkcijom bubrega. Srednji ukupni AUC febeksostata povećao se za oko 1,8 puta, sa 7,5 µg.h/ml u skupini s urednom funkcijom bubrega na 13,2 µg.h/ml u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega. $C_{\max}$ i AUC aktivnih metabolita povećali su se do 2, odnosno 4 puta. Međutim, nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

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

Životna dob

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

Spol

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Karcinogeneza, mutageneza, smanjenje plodnosti

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

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila biološki relevantne genotoksične učinke febeksostata.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza
kroskarmelozanatrij
laktoza, bezvodna
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
žuti željezov oksid (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC/aluminijski blister.

ABUXAR 120 mg je dostupan u pakiranju od 28 filmom obloženih tableta (2 blistera sa po 14 tableta).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ABUXAR 28 X 120 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-9784/22 od 13.02.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.02.2024.godine