

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Staturic, 120 mg, film tablete

INN: feboksostat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 120 mg feboksostata (u obliku hemihidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 114,75 mg laktoze, monohidrata.

Jedna film tableta sadrži 7,16 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žute, bikonveksne film tableta (debljine približno 6 mm) oblika kapsule (dužine približno 19 mm i širine 8 mm), sa utisnutom oznakom „120” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hronične hiperurikemije u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući postojanje tofusa i/ili artritis, trenutno ili u anamnezi).

Prevenција i lečenje hiperurikemije kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti hemioterapiji za hematološke maligne bolesti i imaju srednje visok do visok rizik za nastajanje sindroma tumorske lize (STL).

Lek Staturic je indikovao kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Giht:

Preporučena oralna doza feboksostata iznosi 80 mg jednom dnevno bez obzira na unos hrane. Ukoliko je koncentracija mokraćne kiseline u serumu >6 mg/dl (357 mikromol/l) nakon 2-4 nedelje, može se razmotriti primena doze feboksostata od 120 mg jednom dnevno.

Feboksostat deluje dovoljno brzo, tako da omogućava proveru koncentracije mokraćne kiseline u serumu nakon 2 nedelje od početka primene leka. Terapijski cilj je smanjenje i održavanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 mikromol/l).

Preporučuje se profilaksa pogoršanja gihta u periodu od najmanje 6 meseci (videti odeljak 4.4).

Sindrom tumorske lize:

Preporučena oralna doza febuksostata je 120 mg jednom dnevno, nezavisno od unosa hrane. Febuksostat treba uvesti dva dana pre početka citotoksične terapije i nastaviti sa uzimanjem najmanje 7 dana. Međutim lečenje može biti produženo do 9 dana u skladu sa trajanjem hemioterapije, prema kliničkoj proceni.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Efikasnost i bezbednost nisu u potpunosti procenjeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min, videti odeljak 5.2).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Efikasnost i bezbednost febuksostata nije bila ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C).

Giht:

Preporučena doza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre je 80 mg. Dostupni su ograničeni podaci u vezi sa primenom leka kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Sindrom tumorske lize:

U pivotalnom ispitivanju faze 3 (FLORENCE) samo su ispitanici sa teškom insuficijencijom jetre bili isključeni iz ispitivanja. Kod ispitanika uključenih u ispitivanje nije bilo potrebno prilagođavanje doze prema funkciji jetre.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost febuksostata kod dece uzrasta mlađji od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba.

Febuksostat tablete se uzimaju oralno sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (takođe videti odeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kardiovaskularni poremećaji

Lečenje hronične hiperurikemije

Kod pacijenata sa postojećom težom kardiovaskularnom bolešću (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilna angina pectoris), tokom razvoja leka i u jednoj postmarketinškoj studiji (CARES), uočen je veći broj fatalnih kardiovaskularnih događaja sa febuksostatom u poređenju sa alopurinolom.

Međutim, u kasnijoj postmarketinškoj studiji (FAST), febuksostat nije pokazao inferiornost u odnosu na alopurinol u pogledu incidence kardiovaskularnih događaja sa i bez smrtnog ishoda.

Terapiju pacijenata u ovoj grupi bi trebalo sprovoditi oprezno i uz redovno praćenje. Za više detalja u pogledu kardiovaskularne bezbednosti febuksostata, vidite odeljke 4.8 i 5.1.

Prevenција i lečenje hiperurikemije kod pacijenata koji imaju rizik od STL

Pacijentima lečenim febeksostatom koji su povrgnuti hemioterapiji zbog hematoloških malignih bolesti i imaju srednje visok do visok rizik od nastajanja sindroma tumorske lize treba pažljivo pratiti rad srca, kako je klinički prikladno.

Alergija/preosetljivost na lek

Tokom postmarketinškog praćenja retko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije/reakcije preosetljivosti, uključujući životno-ugrožavajući *Stevens Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva ove reakcije su se ispoljile tokom prvog meseca terapije sa febeksostatom. Neki, ali ne svi pacijenti su prijavljivali oštećenje funkcije bubrega i /ili prethodnu preosetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosetljivosti, uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), su u nekim slučajevima uključivale groznicu, hematološke promene, zahvatanje bubrega ili jetre.

Pacijente treba upozoriti na znake i simptome i pažljivo ih pratiti u slučaju razvoja simptoma alergijskih reakcija/reakcija preosetljivosti (videti odeljak 4.8). Terapiju febeksostatom treba odmah prekinuti ako se jave ozbiljne alergijske reakcije/reakcije preosetljivosti, uključujući *Stevens Johnson*-ov sindrom jer je rano ukidanje leka povezano sa boljom prognozom. Ako se kod pacijenta ispoljila alergijska reakcija/reakcija preosetljivosti, uključujući *Stevens Johnson*-ov sindrom i akutnu anafilaktičku reakciju/šok, više se nikada ne sme ponovno započeti lečenje tog pacijenta febeksostatom.

Akutni napadi gihta (efekat pogoršanja gihta)

Primenu febeksostata ne treba započeti dok akutni napad gihta nije u potpunosti saniran. Akutni napad gihta se može javiti na početku lečenja usled promene u koncentraciji mokraćne kiseline u serumu, koja dovodi do mobilizacije urata iz tkivnih depozita (videti odeljke 4.8 i 5.1). Na početku primene febeksostata, kao profilaksa usled moguće pojave pogoršanja gihta, preporučuje se primena NSAIL ili kolhicina u periodu od najmanje 6 meseci (videti odeljak 4.2).

Ukoliko dođe do pogoršanja gihta tokom primene febeksostata, ne treba obustavljati primenu leka. Efekat pogoršanja gihta treba lečiti istovremeno, terapijom prilagođenom individualnim potrebama pacijenta. Kontinuirana primena febeksostata, smanjuje učestalost i intenzitet pogoršanja gihta.

Taloženje ksantina

Kod pacijenata kod kojih je intenzitet nastanka urata znatno povećan (npr. maligne bolesti i terapija istih, *Lesch-Nyhan*-ov sindrom) apsolutna koncentracija ksantina u urinu može, u retkim slučajevima, da poraste do koncentracije koje omogućavaju njihovo taloženje u urinarnom traktu. Ovo nije zabeleženo u pivotalnoj kliničkoj studiji sa febeksostatom kod pacijenata sa sindromom tumorske lize. Kako nema iskustva sa febeksostatom, ne preporučuje se njegova primena kod pacijenata sa *Lesch-Nyhan*-ovim sindromom.

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se istovremena primena febeksostata kod pacijenata koji već primaju merkaptopurin/azatioprin, jer inhibicija ksantin oksidaze febeksostatom može uzrokovati povišene koncentracije merkaptopurina /azatioprina u plazmi što može dovesti do teške toksičnosti.

Kada se ova kombinacija ne može izbeći, preporučuje se sniženje doze merkaptopurina/azatioprina na 20% ili niže od prethodno propisane doze, kako bi se izbegli mogući hematološki efekti (videti odeljke 4.5 i 5.3).

Pacijente treba pažljivo pratiti, a dozu merkaptopurina/azatioprina zatim prilagoditi na osnovu procene terapijskog odgovora i pojavljivanja eventualnih toksičnih efekata.

Pacijenti sa transplantiranim organima

Kako nema iskustva u primeni leka kod pacijenata sa transplantiranim organima, primena febeksostata se ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Teofilin

Istovremena primena 80 mg febeksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg kod zdravih ispitanika je pokazala da nema farmakokinetičkih interakcija (videti odeljak 4.5). Febeksostat 80 mg se može koristiti kod pacijenata koji istovremeno primaju teofilin bez rizika od povećanja koncentracije teofilina u plazmi. Za febeksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Poremećaji funkcije jetre

Tokom sprovođenja kliničkih studija faze 3., uočeni su blagi funkcionalni poremećaji jetre kod ispitanika lečenih febeksostatom (5,0%). Preporučuje se provera funkcije jetre pre otpočinjanja terapije febeksostatom, kao i periodična provera nakon otpočinjanja lečenja, a na osnovu kliničke opservacije pacijenta (videti odeljak 5.1).

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

Povišene koncentracije TSH (>5,5 mikro i.j./ml) su uočene kod pacijenata kod kojih postoji dugotrajna primena febeksostata (5,5%) u dugotrajnim, produženim ispitivanjima otvorenog dizajna. Potreban je oprez pri primeni febeksostata kod pacijenata sa promenjenom funkcijom štitaste žlezde (videti odeljak 5.1).

Febeksostat tablete sadrže laktozu i natrijum

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Merkaptopurin/azatioprin

S obzirom na mehanizam dejstva febeksostata na inhibiciju ksantin oksidaze (XO), istovremena primena ovih lekova se ne preporučuje. Inhibicija XO febeksostatom može dovesti do povećanja koncentracija ovih lekova u plazmi i tako do pojave mijelotoksičnosti. U slučaju istovremene primene sa febeksostatom, dozu merkaptopurina/azatioprina je potrebno smanjiti na 20% ili niže od prethodno propisane doze (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Adekvatnost predloženog prilagođavanja doze, koja je bazirana na analizi podataka iz modeliranja i simulacije u prekliničkom ispitivanju na pacovima, je potvrđena rezultatima kliničke studije lek-lek interakcija kod zdravih dobrovoljaca, koji su dobijali 100 mg azatioprina kao monoterapiju, i smanjenu dozu azatioprina (25 mg) u kombinaciji sa febeksostatom (40 mg ili 120 mg).

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija febeksostata sa ostalim citotoksičnim hemioterapeuticima. U pivotalnom ispitivanju sindroma tumorske lize primenjivao se febeksostat u dozi od 120 mg dnevno kod pacijenata koji su podvrgnuti različitim hemioterapijskim režimima, uključujući i monoklonska antitela. Međutim, u ovom ispitivanju nisu istraživane interakcije lek-lek i lek-bolest. Zato se ne mogu isključiti moguće interakcije sa istovremeno primenjenim citotoksičnim lekom.

Rosiglitazon/ supstrati CYP2C8

Febeksostat se *in vitro* pokazao kao slab inhibitor CYP2C8. Tokom ispitivanja na zdravim ispitanicima, istovremena primena 120 mg febeksostata jednom dnevno sa jednokratnom oralnom dozom od 4 mg rosiglitazona nije imala efekat na farmakokinetiku rosiglitazona i njegovog metabolita N-dezmetilrosiglitazona, što pokazuje da febeksostat nije inhibitor enzima CYP2C8 *in vivo*. Prema tome, nije očekivano da će istovremena primena febeksostata sa rosiglitazonom ili drugim CYP2C8 supstartom zahtevati prilagođavanje doze ovih lekova.

Teofilin

Sprovedeno je ispitivanje interakcija sa febeksostatom kod zdravih ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja vrednosti cirkulišućeg teofilina kao što je zabeleženo prilikom primene sa drugim inhibitorima XO. Rezultati studije su pokazali da istovremena primena febeksostata od 80 mg

jednom dnevno i jednokratne doze teofilina od 400 mg nemaju uticaja na farmakokinetiku ili bezbednost teofilina. Zato nema posebnih mera opreza prilikom istovremene primene febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i ostali inhibitori glukuronidaze

Metabolizam febeksostata zavisi od uridin glukuronozil transferaza (UGT) enzima. Lekovi koji inhibiraju glukuronidaciju, kao što su NSAID i probenecid, mogu teorijski da utiču na eliminaciju febeksostata. Kod zdravih ispitanika, istovremena primena febeksostata i naproksena 250 mg dva puta dnevno, povezana je sa povećanom izloženošću febeksostata (maksimalna koncentracija C_{max} 28%, površina ispod krive AUC 41% i poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ 26%). U kliničkim ispitivanjima, primena naproksena ili drugih NSAID/inhibitora COX-2, ne dovodi se u vezu sa klinički značajnim povećanjem učestalosti neželjenih dejstava.

Febeksostat se može primeniti sa naproksenom, bez neophodnog prilagođavanja doze bilo febeksostata, bilo naproksena.

Induktori glukuronidacije

Snažni induktori UGT enzima mogu dovesti do povećanog metabolizma i smanjene efikasnosti febeksostata. Praćenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu se preporučuje 1-2 nedelje nakon otpočinjanja lečenja primenom snažnog induktora glukuronidacije. Obrnuto, prekid lečenja primenom induktora, može dovesti do povećanih koncentracija febeksostata u plazmi.

Kolhicin/indometacin/ hidrohlorotiazid /varfarin

Febeksostat se može primenjivati sa kolhicinom ili indometacinom, bez potrebe za prilagođavanjem doze febeksostata ili druge aktivne supstance, koja se istovremeno primenjuje.

Nije neophodno prilagođavati dozu febeksostata, kada se primenjuje sa hidrohlorotiazidom.

Nije neophodno korigovati dozu varfarina kada se primenjuje sa febeksostatom. Primena febeksostata (80 mg ili 120 mg jednom dnevno) sa varfarinom nema dejstva na farmakokinetiku varfarina kod zdravih ispitanika. Istovremena primena febeksostata nema uticaj na INR i aktivnost faktora VII.

Dezipramin /supstrati CYP2D6

Febeksostat ispoljava slabo inhibitorno dejstvo na CYP2D6 u uslovima *in vitro*. U ispitivanju na zdravim ispitanicima, 120 mg febeksostata jednom dnevno, dovelo je do srednjeg povećanja od 22% vrednosti PIK dezipramina, supstrata CYP2D6, ukazujući na potencijalan slab inhibitorni efekat febeksostata na enzim CYP2D6 u uslovima *in vivo*. Dakle, ne očekuje se da bi istovremena primena febeksostata sa drugim supstratima CYP2D6 zahtevala prilagođavanje doze bilo kog leka.

Antacidi

Istovremena primena antacida koji sadrže magnezijum hidroksid i aluminijum hidroksid, dovodi do odložene resorpcije febeksostata (za približno 1 h) i do smanjenja od 32% vrednosti maksimalne koncentracije leka u krvi C_{max} , ali nije zabeležena značajna promena u vrednosti PIK-a. Zato, febeksostat se može uzimati bez obzira na primenu antacida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci dobijeni na osnovu veoma ograničenog broja slučajeva izloženosti leku za vreme trudnoće, nisu ukazali na postojanje neželjenih dejstava febeksostata u trudnoći, kao ni neželjenih dejstava koja se odnose na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktne ili indirektne štetne efekte koji se odnose na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj ili porođaj (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Febeksostat ne treba primenjivati za vreme trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se febuksostat izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Studije na životinjama, pokazale su izlučivanje aktivne supstance u mleko, kao i poremećen razvoj mladunaca u periodu dojenja. Ne može se isključiti rizik za odojčad. Febuksostat ne treba primenjivati za vreme dojenja.

Plodnost

Kod životinja, ispitivanja uticaja na reprodukciju u dozama od 48 mg/kg/dan, nisu pokazala dozno zavisne neželjene efekte na plodnost (videti odeljak 5.3). Efekti febuksostata na plodnost kod ljudi nisu poznati.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom upotrebe febuksostata su prijavljene: somnolencija, vrtoglavica, parestezija i zamućen vid. Potrebno je da pacijenti pre upravljanja vozilom, rukovanja mašinama ili učestvovanja u opasnim aktivnostima provere kako na njih deluje febuksostat, kako bi bili sigurni da kod njih ne utiče negativno na izvođenje tih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg, dok su u postmarketinškoj studiji bezbednosti (FAST studija: 3001 ispitanik tretiran febuksostatom u dozi od 80 mg do 120 mg) i tokom postmarketinškog praćenja su: pogoršanje gihta, poremećaji funkcije jetre, dijareja, mučnina, glavobolja, vrtoglavica, dispneja, osip, svrab, artralgijska, mialgija, bol u ekstremitetima, edem i zamor. Ove neželjene reakcije su bile uglavnom blagog ili umerenog intenziteta. Nakon stavljanja leka u promet retko su se pojavljivale ozbiljne reakcije preosetljivosti na febuksostat, od kojih su neke imale sistemske simptome, i retko su zabeleženi događaji iznenadne srčane smrti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) neželjene reakcije koje se javljaju kod pacijenata lečenih febuksostatom su navedene u sledećoj tabeli.

Učestalost se zasniva na ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata sa gihtom.

U svakoj grupi definisanoj po učestalosti javljanja, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem redosledu u odnosu na ozbiljnost.

Tabela 1: Neželjene reakcije u fazi 3 dugoročnih produžetaka studija, postmarketinškim studijama bezbednosti i nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata sa gihtom

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Retko</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Poremećaji imunskog sistema	<u>Retko</u> Anafilaktička reakcija*, preosetljivost na lek*
Endokrini poremećaji	<u>Povremeno</u> Povećane koncentracije TSH u krvi, hipertireoidizam [#]
Poremećaji oka	<u>Povremeno</u> Zamućen vid <u>Retko</u> <u>Okluzija retinalne arterije[#]</u>
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Često***</u> Pogoršanja gihta <u>Povremeno</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje telesne mase <u>Retko</u>

	Smanjenje telesne mase, povećanje apetita, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Povremeno</u> Smanjenje libida, nesanica <u>Retko</u> Nervoza, gubitak raspoloženja [#] , poremećaji sna [#]
Poremećaji nervnog sistema	<u>Često</u> Glavobolja, vrtoglavica <u>Povremeno</u> Parestezija, hemipareza, somnolencija, letargija [#] , izmenjeno čulo ukusa, oslabljeno čulo dodira, oslabljeno čulo mirisa <u>Retko</u> Gubitak čula ukusa [#] , osećaj pečenja [#]
Poremećaji uha i labirinta	<u>Povremeno</u> Tinitus <u>Retko</u> Vrtoglavica [#]
Kardiološki poremećaji	<u>Povremeno</u> Atrijalna fibrilacija, palpitacije, abnormalan EKG, blok leve grane snopa (videti sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (videti deo Sindrom tumorske lize), aritmija [#] <u>Retko</u> Iznenadna srčana smrt*
Vaskularni poremećaji	<u>Povremeno</u> Hipertenzija, crvenilo lica, naleti vrućine, krvarenje (videti deo Sindrom tumorske lize) <u>Retko</u> Cirkulatorni kolaps [#]
Respiratorni poremećaji	<u>Često</u> Dispneja <u>Povremeno</u> Bronhitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, infekcije donjeg respiratornog trakta [#] , kašalj, curenje iz nosa [#] <u>Retko</u> Pneumonija [#]
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Često</u> Dijareja**, mučnina <u>Povremeno</u> Bol u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena [#] , osećaj povećanog pritiska u stomaku (nadutost), gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, suva usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalne smetnje, ulceracija usta, oticanje usana [#] , pankreatitis <u>Retko</u> Gastrointestinalne perforacije [#] , stomatitis [#]
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Često</u> Abnormalna funkcija jetre** <u>Povremeno</u> Holelitijaza <u>Retko</u> Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*, holecistitis [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Često</u> Osip (uključuje različite tipove osipa koji se prijavljuju sa manjom učestalošću, pogledati ispod), pruritus <u>Povremeno</u> Dermatitis, urtikarija, promena boje kože, lezije na koži, petehije, makularni

	osip, makulopapularni osip, papularni osip, hiperhidroza, alopecija, ekcem [#] , eritem, noćno znojenje [#] , psorijaza [#] , osip koji svrbi [#] <u>Retko</u> Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnson-ov sindrom*, angioedem*, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima*, genarilozovani osip (ozbiljni)*, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, morbiliformni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivanog tkiva	<u>Često</u> Artralgija, mialgija, bol u ekstremitetima [#] <u>Povremeno</u> Artritis, bol u mišićima i kostima, slabost u mišićima, spazam mišića, napetost mišića, burzitis, oticanje zglobova [#] , bol u leđima [#] , ukočenost u mišićima i kostima [#] , ukočenost zglobova <u>Retko</u> Rabdomioliza*, sindrom rotatorne manžetne [#] , reumatična polimijalgija [#]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Povremeno</u> Bubrežna insuficijencija, nefrolitijaza, hematurija, polakiurija, proteinurija, nagon na mokrenje, infekcija urinarnog trakta [#] <u>Retko</u> Tubulointersticijalni nefritis*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Povremeno</u> Erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Često</u> Otok, zamor <u>Povremeno</u> Bol u grudima, smetnje u grudima, bol [#] , mučnina [#] <u>Retko</u> Žeđ, osećaj vrućine [#]
Ispitivanja	<u>Povremeno</u> Povišena koncentracija amilaze u krvi, smanjen broj: trombocita, leukocita, limfocita, povećanje koncentracije kreatinina u krvi, snižen hemoglobin, povećane koncentracije uree u krvi, povećane koncentracije triglicerida u krvi, povećana koncentracija holesterola u krvi, smanjen hematokrit, povećana koncentracija laktat dehidrogenaze u krvi, povećana koncentracija kalijuma u krvi, povišen INR [#] <u>Retko</u> Povećanje koncentracije glukoze u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, povećana koncentracija alkalne fosfataze u krvi, povećana koncentracija kreatinin fosfokinaze u krvi*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Povremeno</u> Kontuzija [#]

* Neželjene reakcije koje su prijavljene nakon stavljanja leka u promet.

** Slučajevi neinfektivne dijareje i abnormalne funkcije jetre koji su se pojavili nakon početka kombinovanih studija faze 3, javljaju se učestalije kod pacijenata koji su istovremeno lečeni kolhicinom.

*** Vidi odeljak 5.1 za incidencu pogoršanja gihta u individualnim randomizovanim kontrolisanim studijama faze 3.

[#] Neželjene reakcije koje su prijavljene u postmarketinškim studijama bezbednosti.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Retke, ozbiljne reakcije preosetljivosti na febeksostat, koje uključuju *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/ šok, su se pojavile nakon stavljanja leka u promet. *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu karakteriše progresivni osip na koži koji je povezan sa plikovima ili mukoznim lezijama i iritacijom očiju. Reakcije preosetljivosti na febeksostat mogu biti povezane sa sledećim simptomima: reakcije na koži koje karakteriše infiltrirani makulopapularni eruptivni osip, generalizovani ili ekfolijativni osip, ali i lezije na koži, edem lica, groznica, hematološke abnormalnosti kao npr. trombocitopenija i eozinofilija i zahvaćenost jednog ili više organa (jetra ili bubrež uključujući tubulointersticijalni nefritis) (videti odeljak 4.4).

Pogoršanje gihta se obično primećuje ubrzo nakon započinjanja terapije i tokom prvih meseci. Zato se učestalost pogoršanja gihta smanjuje sa vremenom. Preporučuje se profilaksa pogoršanja gihta (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Sindrom tumorske lize

Sažetak bezbednosnog profila

U randomizovanom, dvostruko slepom pivotalnom ispitivanju faze 3 FLORENCE (FLO-01) u kojem se upoređivao febeksostat i alopurinol (346 pacijenata podvrgnutih hemioterapiji za hematološke maligne bolesti i sa srednje visokim do visokim rizikom od nastajanja STL), samo je ukupno 22 (6,4%) pacijenata imalo neželjena dejstva, tj. po 11 (6,4%) u svakoj terapijskoj grupi. Većina neželjenih reakcija je bila blaga do umerena.

U FLORENCE ispitivanju se, generalno, nije istakao nijedan poseban bezbednosni problem uz prethodno iskustvo sa febeksostatom kod gihta, osim sledeće tri neželjene reakcije (navedena iznad u tabeli 1.)

Kardiološki poremećaji:

Povremeno: blok leve grane snopa, sinusna tahikardija

Vaskularni poremećaji:

Povremeno: krvarenje

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, pacijentima je potrebna simptomatska i suportivna terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Preparati za lečenje gihta; inhibitori sinteze mokraćne kiseline

ATC šifra: M04AA03

Mehanizam dejstva

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod čoveka i nastaje u kaskadnim reakcijama: hipoksantin → ksantin → mokraćna kiselina. Oba koraka u navedenim transformacijama katalizovana su ksantin oksidazom (XO). Febuksostat je derivat 2-ariltiazola, koji postiže terapijsko dejstvo snižavajući koncentraciju mokraćne kiseline u serumu selektivnom inhibicijom XO. Febuksostat je snažan, nepurinski selektivni inhibitor XO (NP-SIXO) čija je K_i vrednost inhibicije u *in vitro* uslovima manja od jednog nanomola. Dokazano je da febuksostat snažno inhibira i oksidovani i redukovani oblik XO. U terapijskim koncentracijama, febuksostat ne inhibira druge enzime uključene u metabolizam purina ili pirimidina: gvanin-dezaminazu, hipoksantin-guanin-fosforiboziltransferazu, orotat-fosforiboziltransferazu, orotidin monofosfat dekarboksilazu ili purin-nukleozid fosforilazu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Giht

Efikasnost febuksostata pokazana je u sklopu tri pivotalne studije faze 3 (dve pivotalne studije APEX i FACT, i dodatna CONFIRMS studija, opisane u daljem tekstu) koje su sprovedene na 4101 pacijentu sa hiperurikemijom i gihtom. U svakoj studiji faze 3, febuksostat je pokazao bolju sposobnost snižavanja i održavanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu u odnosu na alopurinol. Primarni parametar praćenja efikasnosti u studijama APEX i FACT bio je procenat pacijenata kod kojih su poslednje tri mesečne koncentracije mokraćne kiseline u serumu bile $<6,0$ mg/dl (357 mikromol/l). U dodatnoj studiji CONFIRMS faze 3, čiji su rezultati postali dostupni nakon što je prvi put izdata dozvola za stavljanje u promet febuksostata, primarni parametar praćenja efikasnosti bio je procenat pacijenata kod kojih je nivo urata u serumu bio $<6,0$ mg/dl prilikom poslednje posete lekaru. Nijedan pacijent sa transplantiranim organima nije bio uključen u ove studije (videti odeljak 4.2).

APEX studija: Placebom kontrolisano kliničko ispitivanje efikasnosti febuksostata u odnosu na alopurinol (APEX) je randomizovano, dvostruko slepo, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3, koje je trajalo 28 nedelja. 1072 ispitanika su bila randomizovana na sledeći način: u grupu koja je primala placebo ($n=134$), u grupu koja je primala febuksostat u dozi od 80 mg jednom dnevno ($n=267$), u grupu koja je primala febuksostat u dozi od 120 mg jednom dnevno ($n=269$), u grupu koja je primala febuksostat u dozi od 240 mg jednom dnevno ($n=134$), odnosno alopurinol (u dozi od 300 mg jednom dnevno [$n=258$] za ispitanike čija je prvobitna koncentracija kreatinina u serumu bila $\leq 1,5$ mg/dl ili 100 mg jednom dnevno [$n=10$] za ispitanike čija je prvobitna koncentracija kreatinina u serumu bila $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Kao doza za procenu bezbednosti određena je doza od 240 mg febuksostata (što iznosi dvostruku vrednost najviše preporučene doze).

APEX studija je pokazala statistički značajnu superiornost primene febuksostata kako u dozi od 80 mg jednom dnevno, tako i u dozi od 120 mg jednom dnevno u odnosu na uobičajene doze leka alopurinol 300 mg ($n = 258$), odnosno 100 mg ($n=10$) u grupama lečenih ispitanika, a u odnosu na sniženje vrednosti mokraćne kiseline u serumu ispod vrednosti od 6 mg/dL (357 mikromol/l) (Videti Tabelu 2 i Sliku 1).

FACT studija: Febuksostat – Alopurinol kontrolisano ispitivanje (FACT) je kliničko ispitivanje faze 3 – randomizovano, dvostruko slepo, multicentrično ispitivanje, koje je trajalo 52 nedelje. 760 pacijenata je bilo randomizovano na sledeći način: u grupu koja je primala febuksostat u dozi od 80 mg jednom dnevno ($n=256$), odnosno u grupu koja je primala febuksostat u dozi od 120 mg jednom dnevno ($n=251$), odnosno alopurinol u dozi od 300 mg jednom dnevno ($n=253$).

FACT studija je pokazala statistički značajnu superiornost febuksostata, kako u dozi od 80 mg jednom dnevno, tako i u dozi od 120 mg jednom dnevno u odnosu na uobičajene doze leka alopurinol 300 mg, a u odnosu na sniženje i održavanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 mikromol/l).

U Tabeli 2 prikazani su rezultati primarnih parametara praćenja efikasnosti:

Tabela 2

Procenat ispitanika kod kojih su 3 poslednje mesečne vrednosti mokraćne kiseline u serumu niže od 6,0 mg/dl (357 mikromol/l)

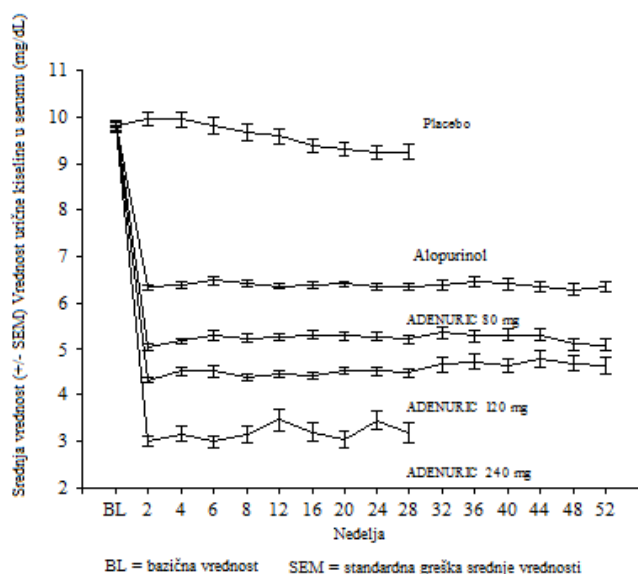
Studija	Febuksostat 80 mg jednom dnevno	Febuksostat 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX (28 nedelja)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nedelje)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinovani rezultati	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ rezultati dobijeni na osnovu ispitanika koji su primali lek bilo u dozi od 100 mg jednom dnevno (n=10: ispitanici kod kojih je koncentracija kreatinina u serumu >1,5 i ≤2,0 mg/dl) ili 300 mg jednom dnevno (n=509) – upotrebljeni su za zbirnu analizu.

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

Svojstvo febuksostata je da snižava koncentraciju mokraćne kiseline u serumu brzo i dugotrajno. Smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu na koncentraciju <6,0 mg/dl (357 mikromol/l), zabeleženo je prilikom posete ispitanika u drugoj nedelji i održano je tokom lečenja. Srednja vrednost mokraćne kiseline u serumu tokom vremena, za svaku grupu ispitanika u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze 3, prikazana je na Slici 1.

Slika 1. – Prosečne koncentracije mokraćne kiseline u serumu u kombinovanim pivotalnim ispitivanjima faze 3



Napomena: 509 pacijenata je primalo alopurinol u dozi od 300 mg jednom dnevno; 10 pacijenata sa koncentracijom kreatinina u serumu >1,5 i <2,0 mg/dl primalo je lek u dozi od 100 mg jednom dnevno. (10 pacijenata od 268 u studiji APEX).

Korišćeno je 240 mg febuksostata da bi se procenila bezbednost primene febuksostata, što je dvostruka koncentracija najviše preporučene doze.

Studija CONFIRMS je randomizovana, kontrolisana studija faze 3 u trajanju od 26 nedelja, čiji je cilj bio da se izvrši procena bezbednosti i efikasnosti febuksostata 40 mg i 80 mg, u odnosu na alopurinol 300 mg ili 200 mg, kod pacijenata sa gihtom i hiperurikemijom. 2269 pacijenata bilo je randomizovano na sledeći način: febuksostat 40 mg jednom dnevno (n=757), febuksostat 80 mg jednom dnevno (n=756), odnosno

alopurinol 300/200 mg jednom dnevno (n=756). Najmanje 65% ovih pacijenata imalo je blago do umereno oštećenje funkcije bubrega (sa klirensom kreatinina od 30-89 ml/min). Profilaksa nagle pojave pogoršanja gihta bila je obavezna u ovom periodu od 26 nedelja.

Procenat pacijenata kod kojih je koncentracija urata u serumu bila <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) prilikom zadnje posete iznosio je 45% za febeksostat 40 mg, 67% za febeksostat 80 mg odnosno 42% za alopurinol 300/200 mg.

Primarni parametar praćenja ishoda u podgrupi ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega

Kliničkom studijom – APEX, procenjivana je efikasnost u grupi od 40 pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (tj. početna vrednost serumskog kreatinina >1,5 mg/dl i ≤2,0 mg/dl). Grupi ispitanika sa poremećajem bubrežne funkcije, koja je randomizovana da prima alopurinol, određena je doza od 100 mg jednom dnevno. Primena febeksostata je dovela do postizanja efikasnosti u odnosu na primarni parametar praćenja kod 44% ispitanika (80 mg jednom dnevno), 45% ispitanika (120 mg jednom dnevno) i 60% ispitanika (240 mg jednom dnevno) u odnosu na 0% u grupi koja je primala alopurinol 100 mg jednom dnevno i placebo.

Nije bilo klinički značajnih razlika u procentu sniženja koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod zdravih ispitanika, bez obzira na očuvanost njihove funkcije bubrega (58% u grupi ispitanika sa očuvanom funkcijom bubrega i 55% u grupi ispitanika sa težim poremećajem funkcije bubrega).

Analiza pacijenata sa gihtom i oštećenjem bubrega je definisano u CONFIRMS studiji, i pokazalo je da je febeksostat značajnije efikasniji u snižavanju koncentracije urata u serumu do koncentracije <6 mg/dl u poređenju sa alopurinolom 300 mg/ 200 mg kod pacijenata sa gihtom sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (65% od pacijenata u studiji).

Primarni parametar praćenja ishoda u podgrupi ispitanika sa vrednostima mokraćne kiseline u serumu ≥ 10 mg/dL

Približno 40% pacijenata (podaci kombinovani iz ispitivanja APEX i FACT), imali su početnu koncentraciju mokraćne kiseline u serumu ≥10 mg/dl. U ovoj podgrupi, primena febeksostata dovela je do postizanja efikasnosti u odnosu na primarni parametar praćenja (koncentracije mokraćne kiseline <6,0 mg/dl u toku 3 poslednje posete) kod 41% ispitanika (80 mg jednom dnevno), 48% ispitanika (120 mg jednom dnevno) i 66% ispitanika (240 mg jednom dnevno) u odnosu na 9% ispitanika u grupi koja je primala alopurinol 300 mg/ 100 mg jednom dnevno i 0% ispitanika u grupai koja je primala placebo.

U sklopu studije CONFIRMS, procenat pacijenata kod kojih je ostvaren primarni parametar praćenja efikasnosti (koncentracija mokraćne kiseline u serumu (sUA) <6,0 mg/dl prilikom završne posete) za pacijente sa polaznom koncentracijom mokraćne kiseline u serumu sUA ≥10 mg/dl lečene febeksostatom 40 mg jednom dnevno bio je 27% (66/249), febeksostatom 80 mg jednom dnevno 49% (125/254) i alopurinolom 300 mg/200 mg jednom dnevno 31% (72/230).

Klinički parametri praćenja – ishodi: procenat ispitanika kojima je potrebna terapija zbog akutnog napada gihta

Studija APEX: U toku 8-nedeljnog perioda profilakse, većem broju ispitanika u terapijskoj grupi sa febeksostatom 120 mg (36%) bila je neophodna terapija za naglu pojavu akutnog napada gihta, u odnosu na grupu sa febeksostatom 80 mg (28%), alopurinolom 300 mg (23%) i placebo (20%). Nagla pojava pogoršanja efekta gihta intenzivirana je nakon perioda profilakse, a vremenom se smanjivala. Između 46% i 55% ispitanika primilo je terapiju za akutni napad gihta između 8. i 28. nedelje. Nagla pojava akutnog napada gihta u zadnje 4 nedelje studije (nedelje 24-28) zabeležena je kod 15% pacijenata (febeksostat 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo).

Studija FACT: U toku 8-nedeljnog perioda profilakse većem broju ispitanika u terapijskoj grupi sa febeksostatom 120 mg (36%) bila je neophodna terapija za naglu pojavu akutnog napada gihta, u odnosu na grupe sa febeksostatom 80 mg (22%) i alopurinolom 300 mg (21%). Nakon 8-nedeljnog perioda profilakse incidenca nagle pojave pogoršanja efekta gihta povećana je, s tim da se vremenom smanjivala (64% i 70% ispitanika primilo je terapiju za naglu pojavu akutnog napada gihta između 8. i 52. nedelje). Nagla pojava

akutnog napada gihta u zadnje 4 nedelje studije (nedelje 49-52) zabeležena je kod 6-8% pacijenata (febeksostat 80, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg).

Procenat ispitanika kojima je potrebna terapija akutnog napada gihta (ispitivanja APEX i FACT), bio je brojčano izraženo niži u grupama kod kojih je nakon inicijalne, postignuta koncentracija urata u serumu <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl, ili <4,0 mg/dl u odnosu na grupu kod koje je nakon inicijalne, postignuta prosečna serumska koncentracija urata $\geq$ 6,0 mg/dl tokom najmanje 32 nedelje perioda lečenja (intervali od 20. nedelje do 24. nedelje i od 49. nedelje do 52. nedelje).

U toku studije CONFIRMS broj ispitanika kojima je bila neophodna terapija za naglu pojavu akutnog napada gihta (1.dan do 6.meseca) bio je 31% za grupu sa febeksostatom 80 mg odnosno 25% za grupu sa alopurinolom. U grupama sa febeksostatom 80 mg i 40 mg nije zabeležena nikakva razlika u broju pacijenata kojima je bila neophodna terapija za naglu pojavu akutnog napada gihta.

Dugotrajni otvoreni produžeci ispitivanja

EXCEL ispitivanja (C02-021): Excel ispitivanje bilo je otvoreno, multicentrično, randomizovano ispitivanje faze 3 kontrolisano alopurinolom, produženo ispitivanje bezbednosti za pacijente koji su završili pivotalna ispitivanja faze 3 (APEX ili FACT). U ovu studiju je bilo uključeno ukupno 1086 pacijenata: febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=649), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n=292) i alopurinol 300 mg/100 mg jednom dnevno (n=145). Za oko 69% pacijenata nije bila potrebna bilo kakva promena terapije kako bi se ostvarila konačna stabilna terapija. Pacijenti čiji su nivoi sUA 3 puta uzastopno bili >6,0 mg/dl isključeni su iz studije.

Koncentracije urata u serumu održavani su vremenom (91% odnosno 93% pacijenata koji su inicijalno lečeni febeksostatom 80 mg odnosno 120 mg, imali su sUA <6 mg/dl u 36. mesecu studije).

Trogodišnji podaci pokazuju smanjenje incidence nagle pojave pogoršanja gihta kod manje od 4% pacijenata kojima je neophodno lečenje akutnog napada gihta (za više od 96% pacijenata nije bila potrebna terapija za naglu pojavu pogoršanja gihta) u intervalima od 16. do 24. meseca i od 30. do 36. meseca studije.

Kod 46% odnosno 38% pacijenata na konačnoj stabilnoj terapiji febeksostatom 80 odnosno 120 mg jednom dnevno zabeleženo je potpuno iščezavanje primarnog palpabilnog tofusa od polaznih vrednosti do zadnje posete lekaru.

Studija FOCUS (TMX-01-005) je petogodišnja studija faze 2, otvoreni, multicentrični nastavak studije o neškodljivosti za pacijente koji su okončali 4 nedelje dvostruko slepe studije sa febeksostatom pod nazivom TMX-00-004. U studiji je učestvovalo 116 pacijenata koji su na početku studije primali febeksostat 80 mg jednom dnevno. Kod 62% pacijenata nije bilo neophodno nikakvo prilagođavanje doze kako bi se održale koncentracije sUA <6 mg/dl, a kod 38% pacijenata bilo je neophodno prilagoditi dozu kako bi se došlo do konačne stabilne doze.

Procenat pacijenata sa koncentracijom urata u serumu <6,0 mg/dl (357 mikromol/l) prilikom zadnje posete bio je veći od 80% (81-100%) pri svakoj dozi febeksostata.

U toku kliničkih studija faze 3 zabeležene su blage abnormalnosti funkcije jetre kod pacijenata lečenih febeksostatom (5,0%). Ovaj procenat bio je sličan procentu zabeleženom kod alopurinola (4,2%) (videti odeljak 4.4). Povećane koncentracije TSH (>5,5 mikro i.j./ml) zabeležene su kod pacijenata na dugoročnoj terapiji febeksostatom (5,5%) i kod pacijenata na terapiji alopurinolom (5,8%) u sklopu dugoročnih otvorenih nastavaka studija (videti odeljak 4.4).

Dugotrajne studije nakon stavljanja leka u promet

CARES studija je bila multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa studija neinferiornosti koja je poredila kardiovaskularne (KV) ishode pri lečenju febeksostatom sa ishodima pri lečenju alopurinolom kod pacijenata sa gihtom i težom KV bolešću u anamnezi, uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, postrupak koronarne ili cerebralne revaskularizacije, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak sa hospitalizacijom, perifernu vaskularnu bolest ili dijabetes melitus sa dokazima mikrovaskularne ili makrovaskularne bolesti.

Kako bi se postigao sMK (koncentracije mokraćne kiseline u serumu) niži od 6 mg/dl, doza febeksostata je bila titrirana u rasponu od 40 mg do 80 mg (nezavisno od funkcije bubrega), a doza alopurinola je bila titrirana povećanjima od 100 mg, u rasponu od 300 mg do 600 mg za pacijente sa urednom funkcijom bubrega i blagim oštećenjem funkcije bubrega u rasponu od 200 mg do 400 mg za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

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

Mere ishoda (primarne i sekundarne) analizirane su u populaciji predviđenoj za lečenje (eng. *intention to treat ITT*) koja je uključivala sve ispitanike koji su bili randomizovani i koji su primili barem jednu dozu leka u dvostruko slepom ispitivanju.

Ukupno 56,6% pacijenata uključenih u ispitivanje prevremeno je prekinulo lečenje, a 45% pacijenata nije završilo sve potrebne posete tokom studije.

Ukupno je praćeno 6190 pacijenata tokom medijane od 32 meseca, a medijana trajanja izloženosti bila je 728 dana u grupi na febeksostatu (n 3098) i 719 dana u grupi na alopurinolu (n 3092).

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

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

Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka takođe je bila veća u grupi febeksostata nego u grupi alopurinola (7,8% u odnosu na 6,4% pacijenata; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), što je uglavnom bilo uzrokovano većom stopom KV smrti u toj grupi (videti odeljak 4.4.).

Stope slučajeva u kojima je određena hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, prijema u bolnicu zbog aritmija koje nisu povezane sa ishemijom, venskih tromboembolijskih događaja i hospitalizacije zbog tranzitornog ishemijskog ataka bile su uporedive za grupu febeksostata i grupu alopurinola.

FAST studija je bila prospektivna, randomizovana, otvorena studija slepog ishoda koja je poredila kardiovaskularni (KV) bezbednosni profil febeksostata u odnosu na alopurinol kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom (u stanjima gde je već došlo do taloženja urata) i KV faktorima rizika (tj. kod pacijenata starosti 60 godina i više i sa bar još jednim KV faktorom rizika). Pogodni pacijenti su dobili terapiju alopurinolom pre randomizacije, dok su prilagođavanja doza vršena po potrebi, prema kliničkoj proceni, EULAR preporukama i odobrenom doziranju. Na kraju uvodne faze sa alopurinolom, pacijenti sa nivoom sMK od <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) ili pacijenti koji su dobijali maksimalnu podnošljivu dozu ili maksimalnu odobrenu dozu alopurinola bili su randomizovani u odnosu 1:1 na terapiju febeksostatom ili alopurinolom. Primarni ishod FAST studije bilo je vreme do prve pojave bilo kog događaja navedenog u APTC (engl. *Antiplatelet Trialists' Collaborative*) kompozitnom ishodu, što je uključivalo: i) hospitalizaciju usled nefatalnog infarkta miokarda/akutnog koronarnog sindroma (AKS) s pozitivnim biomarkerom; ii) ne-fatalni moždani udar; iii) smrt usled KV događaja. Primarna analiza se bazirala na ispitanicima koji su primili lek (eng. *on-treatment approach*, OT).

Ukupno je bilo randomizovano 6128 pacijenata, 3063 na febeksostatu i 3065 na alopurinolu.

U primarnoj OT analizi, febeksostat se pokazao ne-inferiornim u odnosu na alopurinol u pogledu incidence primarnog ishoda, koji se desio kod 172 pacijenta (1,72/100 pacijent-godina) na febeksostatu u odnosu na 241 pacijenta (2,05/100 pacijent-godina) na alopurinolu, sa prilagođenim HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analiza primarnog ishoda u podgrupi pacijenata sa infarktom miokarda, moždanim udarom ili AKS-om u anamnezi, nije pokazala značajne razlike između dve ispitivane grupe: bilo je 65 (9,5%) pacijenata sa događajima u grupi koja je dobijala febeksostat i 83 (11,8%) pacijenata u grupi koja je dobijala alopurinol; prilagođeni HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Terapija febeksostatom nije bila povezana sa porastom KV smrti ili smrti bilo kog uzroka, u ukupnoj populaciji ili u podgrupi pacijenata koji su na početku imali infarkt miokarda, moždani udar ili AKS u

anamnezi. Generalno, bilo je manje smrtnih ishoda u grupi na febeksostatu (62 KV smrti i 108 smrti usled bilo kog uzroka) nego u grupi na alopurinolu (82 KV smrti i 174 smrti usled bilo kog uzroka). Došlo je do većeg sniženja koncentracije mokraćne kiseline tokom terapije febeksostatom u poređenju sa terapijom alopurinolom.

Sindrom tumorske lize:

Efikasnost i bezbednost febeksostata u prevenciji i lečenju sindroma tumorske lize su ocenjeni u studiji FLORENCE (FLO-01). Febeksostat je pokazao superiorno i brže delovanje na sniženje urata u odnosu na alopurinol.

Studija FLORENCE je bila randomizovana (1:1), dvostruko slepa pivotalna studija faze 3 u kojoj se upoređivao febeksostat 120 mg jednom dnevno sa alopurinolom 200 do 600 mg dnevno (srednja dnevna doza alopurinola [$\pm$ standardna devijacija]: 349,7 $\pm$ 112,90 mg) s obzirom na kontrolu koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Pacijenti koji su zadovoljavali uslove uključivanja u studiju morali su biti kandidati za lečenje alopurinolom ili nisu imali pristup razburikazi. Primarni parametri praćenja ishoda bili su površina ispod krive za mokraćnu kiselinu u serumu (AUC_{sUA₁₋₈}) i promena koncentracije kreatinina (sC) u serumu, obe od početnih vrednosti do dana 8.

Ukupno je bilo uključeno 346 pacijenata sa hematološkim malignim bolestima koji su podvrgnuti hemioterapiji i imaju srednje visoki/ visoki rizik od nastajanja sindroma tumorke lize. Srednja vrednost AUC_{sUA₁₋₈} (mgxh/dl) bila je značajno niža sa febeksostatom (514,0 $\pm$ 225,71 naspram 708,0 $\pm$ 234,42; razlika srednjih vrednosti procenjena metodom najmanjih kvadrata: -196,794 [95%-tni interval pouzdanosti: -238,600; -154,988]; $p < 0,0001$). Osim toga, srednja koncentracija mokraćne kiseline u serumu je bila značajno niža sa febeksostatom nakon prva 24 sata lečenja i u bilo kojoj tački vremena nakon toga. Nije bilo značajne razlike u promeni srednje koncentracije kreatinina u serumu (%) između febeksostata i alopurinola (-0,83 $\pm$ 26,98 odnosno -4,92 $\pm$ 16,70); razlika srednjih koncentracija procenjena metodom najmanjih kvadrata: 4,0970 [95%-tni interval pouzdanosti: -0,6467; 8,8406]; $p=0,0903$). Što se tiče sekundarnih parametara praćenja ishoda nisu primećene značajne razlike u incidenci laboratorijskog STLa (8,1% u grupi na febeksostatu, 9,2% u grupi na alopurinolu; relativni rizik 0,875 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,4408; 1,7369]; $p=0,8488$ niti kliničkog STLa (1,7% u grupi na febeksostatu, 1,2% u grupi na alopurinolu; relativni rizik 0,994 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,9691; 1,0199]; $p=1,0000$). Incidenca svih znakova i simptoma i neželjenih dejstava primećenih nakon početka lečenja bila je 67,6% naspram 64,7% i 6,4% naspram 6,4% na febeksostatu odnosno alopurinolu. U FLORENCE studiji febeksostat je pokazao superiornu kontrolu koncentracije mokraćne kiseline u serumu u odnosu na pacijente na alopurinolu kod pacijenata koji su bili planirani za lečenje alopurinolom. Trenutno nema dostupnih podataka o poređenju febeksostata i razburikaze.

Efikasnost i bezbednost febeksostata nisu utvrđene kod pacijenata sa akutnim teškim STL-om, npr. kod pacijenata kod kojih druge terapije snižavanja koncentracije urata nisu bile uspešne.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod zdravih ispitanika, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i AUC febeksostata, povećava se proporcionalno povećanju doze leka, nakon pojedinačne doze i nakon višestrukih doza leka u rasponu od 10 mg do 120 mg. Za doze febeksostata između 120 mg i 300 mg, uočava se izrazitije povećanje vrednosti AUC u odnosu na dozno-proporcionalno povećanje. Nakupljanje leka je zanemarljivo u doznom rasponu od 10 mg do 240 mg, uz primenu leka svaka 24 h. Febeksostat ima srednje poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) približno od 5 do 8 h.

Populacione farmakokinetičke/farmakodinamske analize, sprovedene su na 211 ispitanika sa hiperurikemijom i gihtom, koji su lečeni febeksostatom u rasponu doza od 40 do 240 mg jednom dnevno. Generalno, farmakokinetički parametri febeksostata, procenjeni ovim analizama, su u saglasnosti sa vrednostima parametara dobijenim kod zdravih ispitanika, što ukazuje da su zdravi ispitanici reprezentativni za procenu farmakokinetičkih, odnosno farmakodinamskih svojstava leka kod ispitanika sa gihtom.

Resorpcija

Febeksostat se brzo (t_{max} resorpcije 1,0 – 1,5 h) i dobro resorbuje (najmanje 84%). Nakon pojedinačne doze ili višestrukih doza leka od 80 i 120 mg, jednom dnevno, vrednost maksimalne koncentracije u krvi (C_{max})

približno iznosi 2,8-3,2 mikrograma/ml, odnosno 5,0-5,3 mikrograma/ml. Nije ispitivana apsolutna bioraspoloživost febeksostata u obliku tableta.

Nakon višestrukih doza oralno unetog leka od 80 mg jednom dnevno ili pojedinačne doze leka od 120 mg sa obrokom koji sadrži visok procenat masti, došlo je do smanjenja vrednosti C_{max} od 49%, odnosno od 38% i smanjenja od 18%, odnosno od 16% vrednosti AUC. Međutim, nije zabeležena klinički značajna razlika u procentu smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu, u ispitivanjima u kojima je vršeno merenje (višestruke doze od 80 mg). Stoga, febeksostat se može uzimati nezavisno od hrane.

Distribucija

Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}/F) febeksostata, kreće se u rasponu od 29 do 75 L nakon primene oralne doze leka od 10 do 300 mg. Vezivanje febeksostata za proteine plazme iznosi približno 99,2%, (uglavnom za albumin) i konstantno je bez obzira na koncentracije leka postignute dozama od 80 i 120 mg. Vezivanje aktivnih metabolita za proteine plazme varira od oko 82% do 91%.

Biotransformacija

Febeksostat se opsežno metaboliše procesom konjugacije preko enzimskog seta uridin-difosfat-glukuroniltransferaze (UDPGT) i oksidacijom preko sistema citohroma P450 (CYP). Četiri farmakološki aktivna hidroksilovana metabolita su identifikovana, od kojih se tri nalaze u humanoj plazmi. U ispitivanjima *in vitro* sa humanim mikrozomima jetre, pokazano je da se oksidativni metaboliti formiraju pre svega posredstvom CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ili CYP2C9, a febeksostat glukuronid nastaje uglavnom posredstvom UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacija

Febeksostat se eliminiše i preko jetre i preko bubrega. Nakon oralno date doze od 80 mg febeksostata obeleženog sa ^{14}C , približno 49% date doze je nađeno u urinu i to kao neizmenjen febeksostat (3%), kao acil glukuronid aktivne supstance (30%), kao poznati metaboliti nastali oksidacijom i njihovi konjugati (13%), kao i drugi nepoznati metaboliti (3%). Pored urinarne ekskrecije, približno 45% date doze, nađeno je u fecesu i to kao neizmenjen febeksostat (12%), u obliku acil glukuronida aktivne supstance (1%), kao nepoznati metaboliti nastali oksidacijom i njihovi konjugati (25%), kao i drugi nepoznati metaboliti (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon višestruko datih doza od 80 mg febeksostata ispitanicima sa blagim, umerenim i izraženim oštećenjem funkcije bubrega, vrednost C_{max} febeksostata, nije se menjala u odnosu na ispitanike sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Srednja vrednost AUC-a febeksostata povećala se približno 1,8 puta sa vrednosti od 7,5 mikrograma-h/ml kod ispitanika sa očuvanom funkcijom bubrega na 13,2 mikrograma-h/ml kod grupe ispitanika sa izraženom bubrežnom insuficijencijom. C_{max} i AUC, aktivnih metabolita, povećala se 2, odnosno 4 puta. Ipak, nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višestruko datih doza od 80 mg febeksostata ispitanicima sa blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh*– klasa B) oštećenjem funkcije jetre, vrednost maksimalne koncentracije leka u krvi (C_{max}) i (AUC) febeksostata i njegovih metabolita nije se značajno promenila u poređenju sa vrednostima kod ispitanika sa očuvanom funkcijom jetre. Nisu sprovedena klinička ispitivanja sa ispitanicima kod kojih je prisutno teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Starost

Nisu uočene značajne razlike u vrednosti AUC febeksostata i njegovih metabolita nakon višestrukih oralnih doza febeksostata kod starijih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike.

Pol

Nakon višestrukih oralnih doza febeksostata, vrednosti maksimalne koncentracije leka u krvi (C_{max}) i (AUC) su bile 24%, odnosno 12% više kod žena nego kod muškaraca. Međutim, korigovane vrednosti maksimalne

koncentracije leka u krvi (C_{max}) i (AUC) su bile približne među ispitanicima oba pola. Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na pol pacijenta.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim ispitivanjima zapaženi su efekti samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih kod ljudi.

Farmakokinetičko modeliranje i simulacija podataka na pacovima ukazuju da je, kad se istovremeno primenjuju s febeksostatom, kliničku dozu merkaptopurina/azatioprina potrebno smanjiti na 20% ili manje od prethodno propisane doze kako bi se izbegli mogući hematološki efekti (videti odeljke 4.4. i 4.5).

Karcinogenost, mutagenost, poremećaj fertiliteta

Kod mužjaka pacova, statistički značajno povećanje učestalosti tumora mokraćne bešike (papilom i karcinom prelaznog epitela), zabeleženo je samo u vezi sa ksantinskim kalkulusima u grupi koja je primala visoke doze, približno 11 puta veće od onih kojima je izložena humana populacija. Nije zabeležen značajan porast učestalosti bilo kog drugog tipa tumora ni kod ženki, ni kod mužjaka miševa i pacova. Ovi nalazi se smatraju posledicom metabolizma purina koji je specifičan za svaku vrstu, kao i sastava urina i ne smatraju se relevantnim za kliničku upotrebu.

Standardni set testova genotoksičnosti nije otkrio nijedan biološki relevantan genotoksični efekat febeksostata.

Pokazano je da febeksostat dat oralno u dozama do 48 mg/kg/dan nema efekat na fertilitet i reproduktivne karakteristike mužjaka i ženki pacova.

Ne postoje dokazi o poremećajima fertiliteta, o teratogenim efektima ili oštećenjima fetusa nastalim usled primene febeksostata. Postoji visok stepen toksičnosti izražene kod gravidnih ženki pacova, praćenih smanjenjem vrednosti indeksa dojenja i poremećenim razvojem mladunaca nakon izlaganja dozama koje su približno 4,3 puta veće od onih kojima su izloženi ispitanici u kliničkim ispitivanjima. Ispitivanja teratogenosti, sprovedena na gravidnim pacovima nakon izloženosti dozama koje su približno 4,3 puta veće od onih kojima su izloženi ispitanici u kliničkim ispitivanjima, odnosno na gravidnim kunićima, izloženim približno 13 puta većim dozama, nisu ukazala na postojanje teratogenih efekata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Hidroksipropilceluloza;
Silicijum-dioksid, koloidni, hidratisan;
Magnezijum-stearat.

Obloga (film) tablete

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3350;
Talk;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rokupotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je providni PVC/Aclar-Al blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva za korišćenje, rukovanje i odlaganje.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 000461462 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 31.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.