

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gutana[®], 80 mg, film tablete

INN: febuksostat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:
febuksostat 80 mg (u obliku hemihidrata)

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žuta, duguljasta, bikonveksna, film tableta, sa podeonom linijom na obe strane. Tableta se može podeliti na jednake delove.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hronične hiperurikemije u stanjima gde već postoje depoziti urata (uključujući anamnestički podatak, postojanje tofusa i/ili artritisa).

Lek Gutana je namenjen odraslim osobama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Giht

Preporučena oralna doza leka Gutana iznosi 80 mg jednom dnevno bez obzira na unos hrane.

Ukoliko je serumska vrednost mokraćne kiseline veća od 6 mg/dL (357 mikromola/lL) nakon 2-4 nedelje, može se razmotriti primena doze leka Gutana od 120 mg jednom dnevno.

Gutana deluje dovoljno brzo, tako da omogućava proveru serumske vrednosti mokraćne kiseline nakon 2 nedelje od početka primene leka. Terapijski cilj je smanjenje i održavanje serumske vrednosti mokraćne kiseline manje od 6 mg/dL (357 mikromola/L).

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

Stariji

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

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

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

Giht - preporučena doza kod pacijenata sa blagim poremećajem funkcije jetre je 80 mg. Ograničeni podaci su dostupni u vezi sa primenom leka kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Gutana kod dece uzrasta ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Oralna upotreba

Gutana se uzima oralno sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci (videti odeljke 4.8 i 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kardiovaskularni poremećaji

Ne preporučuje se primena febuksostata kod pacijenata sa postojećim težim kardiovaskularnim oboljenjima (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilna angina pektorisa), sem ukoliko nisu dostupne odgovarajuće terapijske opcije.

Statistički značajna učestalost kardiovaskularnih APTC događaja prijavljenih od strane istraživača (definisane krajnje tačke iz Kolaboracije ispitivača antitrombocita – APTC, uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) je primećena u ukupnoj grupi sa febuksostatom u odnosu na grupu sa alopurinolom u sklopu studija APEX i FACT (1,3 odnosno 0,3 događaja na 100 pacijent godina), ali ne i u sklopu studije CONFIRMS (videti odeljak 5.1 za detaljan opis studije).

Incidenca kardiovaskularnih APTC događaja koje je zabeležio istraživač u sklopu kombinovanih studija faze III (APEX, FACT i CONFIRMS) bila je 0,7 odnosno 0,6 događaja na 100 pacijent godina. U sklopu dugotrajnih studija izlaganja incidenca APTC događaja koje je zabeležio ispitivač bili su 1,2 i 0,6 događaja na 100 pacijent godina za febuksostat odnosno alopurinol. Nisu zabeležene nikakve statistički značajne razlike niti uzročno posledična veza sa febuksostatom. Među identifikovanim faktorima rizika kod ovih pacijenata bili su aterosklerotične bolesti odnosno i/ili infarkt miokarda, odnosno kongestivna srčana insuficijencija u anamnezi.

U studiji CARES, sprovedenoj nakon dobijanja odobrenja za stavljanje leka u promet (za detaljni opis ispitivanja videti odeljak 5.1), učestalost velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) bila je slična kod pacijenata lečenih febuksostatom i pacijenata lečenih alopurinolom (HR 1,03; 95% CI 0,87-1,23), ali je kod pacijenata lečenih febuksostatom primećena veća učestalost kardiovaskularne smrti (4,3% u odnosu na 3,2% pacijenta; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73).

Alergija/preosetljivost na lek

Tokom postmarketinškog praćenja retko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije/ reakcije preosetljivosti, uključujući Stivens-Džonsonov sindrom koji ugrožava život, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/ šok. U većini slučajeva ove reakcije su se ispoljile tokom prvog meseca terapije sa febuksostatom. Neki, ali ne svi pacijenti su prijavljivali oštećenje funkcije bubrega i /ili prethodnu preosetljivost na alopurinol. U nekim slučajevima su ozbiljne reakcije preosetljivosti bile povezane sa renalnim ili hepatičnim učešćem.

Pacijenti treba da budu obavešteni o znacima i simptomima kao i da budu pažljivo praćeni u slučaju razvoja simptoma alergijskih reakcija/ reakcija preosetljivosti (videti odeljak 4.8). Terapiju sa febuksostatom treba

odmah prekinuti ako se jave ozbiljne alergijske reakcije/ reakcije preosetljivosti, uključujući i Stivens - Džonsonov sindrom jer je rano ukidanje leka povezano sa boljom prognozom. Ako se kod pacijenta ispoljila alergijska reakcija /reakcija preosetljivosti, uključujući Stivens-Džonsonov sindrom i akutnu anafilaktičku reakciju/ šok, febuksostat se više ne sme uvoditi u terapiju.

Akutna pogoršanja gihta (napadi gihta)

Primenu febuksostata ne treba započeti dok akutni napad gihta nije u potpunosti saniran. Kao i kod drugih lekova koji snižavaju vrednost urata, napad (pogoršanje) gihta se može javiti na početku lečenja usled promene u serumskoj vrednosti mokraćne kiseline, koja dovodi do mobilizacije urata iz tkivnih depozita (videti odeljak 4.8 i 5.1). Na početku primene febuksostata, preporučuje se profilaksa napada gihta primenom nesteroidnog antiinflamatornog leka (NSAIL) ili kolhicina u periodu od najmanje 6 meseci (videti odeljak 4.2).

Ukoliko dođe do pogoršanja gihta tokom primene febuksostata, ne treba obustavljati primenu leka. Napad gihta treba tretirati istovremeno, individualnom terapijom prilagođenom potrebama pacijenta. Kontinuirana primena febuksostata, smanjuje učestalost i intenzitet napada gihta.

Depozicija ksantina

Kao i kod drugih lekova koji snižavaju vrednost urata, 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 vrednosti koje omogućavaju nastanak depozita u urinarnom traktu. Kako nema iskustva u primeni febuksostata kod pacijenata sa Lesch-Nyhan-ov sindromom, njegova primena se u ovom stanju ne preporučuje.

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se istovremena primena febuksostata kod pacijenata koji već primaju merkaptopurin/azatioprin, jer inhibicija ksantin oksidaze febuksostatom može uzrokovati povećane koncentracije merkaptopurina / azatioprina u plazmi što može rezultirati ozbiljnom toksičnošću. Nisu sprovedene studije interakcija na ljudima.

Ako se kombinacija ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze merkaptopurina/azatioprina. Na osnovu analize podataka iz modeliranja i simulacije iz prekliničkog ispitivanja na pacovima, kada se istovremeno primjenjuje sa febuksostatom, dozu merkaptopurina/azatioprina treba smanjiti na 20% ili manje od prethodno propisane doze kako bi se izbegli mogući hematološki efekti (videti odeljke 4.5 i 5.3).

Pacijente treba pažljivo nadzirati i naknadno prilagoditi dozu merkaptopurina/azatioprina na osnovu procene terapijskog odgovora i početka mogućih toksičnih efekata.

Pacijenti sa transplantiranim organima

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

Teofilin

Prilikom istovremene primene febuksostata u dozi od 80 mg i teofilina u jednoj dozi od 400 mg kod zdravih ispitanika nije zabeležena farmakokinetička interakcija (videti odeljak 4.5). Dakle, febuksostat u dozi od 80 mg se može koristiti kod pacijenata koji su na terapiji teofilinom bez rizika od povećanja vrednosti teofilina u plazmi. Nisu raspoloživi podaci za febuksostat primenjen u većoj dozi od 120 mg.

Poremećaji funkcije jetre

Tokom sprovođenja III faze kombinovanih kliničkih ispitivanja, uočeni su blagi funkcionalni poremećaji jetre kod ispitanika lečenih febuksostatom (5.0%). Preporučuje se provera funkcije jetre pre otpočinjanja terapije febuksostatom, kao i periodična provera nakon otpočinjanja lečenja, a na osnovu kliničke opservacije pacijenta (Videti odeljak 5.1).

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

Povišene vrednosti TSH veće od 5,5 mikroIU/mL), uočene su kod pacijenata kod kojih postoji dugotrajna primena febuksostata (5,5%) u dugotrajnim, produženim ispitivanjima otvorenog dizajna. Potreban je oprez kod primene febuksostata kod pacijenata kod kojih postoji poremećaj funkcije štitne štitaste žlezde sa pojavom alteracije u smislu hiper i hipofunkcionalnosti (videti odeljak 5.1).

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 plazma koncentracija ovih lekova i tako do pojave toksičnosti. Nisu sprovedene studije interakcije febeksostata sa lekovima koji se metabolišu putem XO kod ljudi (izuzev teofilina).

Na osnovu analize podataka iz modeliranja i simulacije iz prekliničkog ispitivanja na pacovima, kada se istovremeno primjenjuje sa febeksostatom, dozu merkaptopurina / azatioprina treba smanjiti na 20% ili manje od prethodno propisane doze kako bi se izbegli mogući hematološki efekti (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija febeksostata sa drugim citotoksičnim hemoterapeuticima. Nema podataka o bezbednosti primene febeksostata tokom primene drugih citotoksičnih terapija.

Rosiglitazon/supstati izoenzima CYP2C8

Pokazano je da je febeksostat slab inhibitor enzima CYP2C8 *in vitro*. U kliničkoj studiji sprovedenoj na zdravim ispitanicima istovremena primena febeksostata u dozi od 120 mg jednom dnevno sa rosiglitazonom primenjenim u pojedinačnoj dozi od 4 mg oralno, nije bilo promena u farmakokinetici rosiglitazona i njegovog metabolita N-desmetil rosiglitazona, pokazujući da febeksostat nije inhibitor enzima CYP2C8 *in vivo*. Iz tog razloga, prilikom istovremene primene febeksostata sa rosiglitazonom ili ostalim supstratima enzima CYP2C8, ne očekuje se potreba za dodatnim podešavanjem doze ovih lekova.

Teofilin

Sprovedena je studija sa febeksostatom kod zdravih ispitanika da bi se ustanovilo da li inhibicija XO može da uzrokuje porast koncentracija teofilina u plazmi, kao što je to slučaj sa drugim inhibitorima XO. Rezultati studije su pokazali da istovremena primena febeksostata u dozi od 80 mg jednom dnevno sa teofilinom u pojedinačnoj dozi od 400 mg nema uticaja na farmakokinetiku teofilina i bezbednost njegove primene. Dakle, febeksostat u dozi od 80 mg se može koristiti kod pacijenata koji su na terapiji teofilinom bez rizika od povećanja koncentracija teofilina u plazmi. Nisu raspoloživi podaci za febeksostat primenjen u većoj dozi od 120 mg.

Naproksen i ostali inhibitori glukuronidaze

Metabolizam febeksostata zavisi od 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 250mg dva puta dnevno, je bila povezana 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 korigovanja doze bilo febeksostata, bilo naproksena.

Induktori glukuronidacije

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

Kolhicin/indometacin/hidrohlortiazid/varfarin

Febeksostat se može primenjivati sa kolhicinom ili indometacinom, bez potrebe za korekcijom doze febeksostata ili druge aktivne supstance, koja se istovremeno primenjuje. Nije neophodno korigovati dozu febeksostata, kada se primenjuje sa hidrohlortiazidom.

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 aktivnost INR-a i faktora VII.

Desipramin /supstrati CYP2D6

Febeksostat ispoljava slabo inhibitorno dejstvo na CYP2D6 u uslovima *in vitro*. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, 120 mg febeksostat primenjen jednom dnevno, doveo je do srednjeg povećanja od 22% vrednosti PIK desipramina, 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 korigovanje doze bilo kog leka.

Antacidi

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci dobijeni na osnovu veoma ograničenog broja slučajeva izlaganja leku za vreme trudnoće, nisu ukazali na postojanje neželjenih dejstava febeksostata u trudnoći, kao ni neželjenih dejstava koja se odnose na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. 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 febeksostat izlučuje u humano mleko. 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. Febeksostat ne treba primenjivati za vreme dojenja.

Plodnost

Kod životinja, studije reproduktivnosti do 48 mg/kg/dan nisu pokazale dozno zavisne neželjene efekte na plodnost (videti odeljak 5.3). Efekti febeksostata na plodnost kod ljudi su nepoznati.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon upotrebe febeksostata se prijavljuju: pospanost, vrtoglavica, parestezija i zamagljenje vida. Potrebno je da pacijenti pre upravljanja vozilom, rukovanja mašinama ili bavljenjem opasnim poslovima provere kako na njih deluje febeksostat, kako bi bili sigurni u izvođenju tih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika lečenih dozama od 10 mg do 300 mg) i tokom postmarketinškog praćenja su: napadi (pogoršanje) gihta, poremećaji funkcije jetre, dijareja, mučnina, glavobolja, osip i otek. Neželjene reakcije su bile uglavnom blagog ili umerenog intenziteta. U postmarketinškom periodu retko su zabeležene ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti na febeksostat, od kojih su neke bile u vezi sa sistemskim simptomima.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, počevši od najčešćih, korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta (>1/10); česta (≥1/100, <1/10); povremena (≥1/1000, <1/100), retka (≥1/10000, <1/1000); veoma retka (<1/10000); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalosti se temelje na ispitivanjima i post-marketinškom iskustvu nakon stavljanja leka u promet kod bolesnika s gihtom. U svakoj grupi definisanoj po učestalosti javljanja, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem redosledu u odnosu na ozbiljnost.

Neželjene reakcije prijavljene u kombinovanim dugoročnim produžecima ispitivanja faze 3 i tokom postmarketinškog perioda kod bolesnika sa gihtom

Poremećaji krvnog i limfnog sistema

Retko: pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*

Poremećaji imunskog sistema

Retko: anafilaktička reakcija*, preosetljivost na lek*

Poremećaji endokrinog sistema

Povremeno: povećane vrednosti TSH u krvi

Poremećaji oka

Retko: zamućen vid

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često***: pogoršanja gihta

Povremeno: dijabetes mellitus, hiperlipidemija, smanjenje apetita, povećanje telesne mase

Retko: smanjenje težine, povećanje apetita, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: smanjenje libida, nesanica

Retko: nervoza

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Povremeno: vrtoglavica, parestezija, hemipareza, somnolencija, promena čula ukusa, oslabljeno čulo dodira, oslabljeno čulo mirisa

Poremećaji uva i lavirinta

Retko: tinitus

Kardiološki poremećaji

Povremeno: arijalna fibrilacija, palpitacije, abnormalan EKG

Retko: iznenadna srčana smrt*

Vaskularni poremećaji

Povremeno: hipertenzija, crvenilo lica, napad vrućine

Poremećaji respiratornog sistema

Povremeno: dispneja, bronhitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, kašalj

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Često: diareja**, mučnina

Povremeno: bol u abdomenu, osećaj povećanog pritiska u stomaku (nadutost), gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, suva usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalne smetnje

Retko: pankreatitis, ulceracija usta

Poremećaji hepatobilijarnog sistema

Često: abnormalna funkcija jetre**

Povremeno: holelitijaza

Retko: hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip (uključuje različite tipove osipa koji se prijavljuju sa manjom učestalošću, pogledati ispod)

Povremeno: dermatitis, urtikarija, pruritus, promena boje kože, lezije na koži, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip

Retko: toksična epidermalna nekroliza*, Stiven-Džonsonov sindrom*, angioedem, generalizovani osip (ozbiljni)*, eritem, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, osip koji svrbi*, eritematozni osip, morbiliformni osip, alopecija, hiperhidroza

Poremećaji muskuloskeletnog sistema i vezivnih tkiva

Povremeno: artralgiya, artritis, mialgiya, muskuloskeletni bol, slabost u mišićima, grčevi mišića, stegnutost mišića, burzitis

Retko: rabdomioliza*, ukočenost zglobova, ukočenost u mišićima i kostima

Poremećaji renalnog i urinarnog sistema

Povremeno: bubrežna insuficijencija, nefrolitijaza, hematurija, polakiurija, proteinurija

Retko: tubulointersticijalni nefritis*, nagon na mokrenje

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Povremeno: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene

Često: otok

Povremeno: zamor, bol u grudima, smetnje u grudima

Retko: žeđ

Ispitivanja

Povremeno: 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

Retko: povećana koncentracija šećera u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, manji broj crvenih krvnih zrnaca, povećana koncentracija alkalne fosfataze u krvi, povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi*

* Neželjene reakcije koje su prijavljene tokom post marketinškog praćenja

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

*** Vidi odeljak 5.1 radi incidenci pogoršanja gihta u individualnim randomiziranim kontrolisanim studijama III faze.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Retke, ozbiljne reakcije preosetljivosti na febeksostat, koje uključuju Stiven-Džonsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/ šok, se javljaju u postmarketinškom iskustvu. Stiven-Džonsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza su okarakterisani kao progresivni osip na koži koji je povezan sa plikovima ili mukoznim lezijama i iritacijom oka. Reakcije preosetljivosti na febeksostat mogu biti povezane sa sledećim simptomima: reakcije na koži okarakterisane kao infiltrirani makulopapularni osip, generalizovani ili ekfolijativni osip, ali i lezije na koži, edem lica, groznica, anomalije krvne slike kao npr. trombocitopenija i eozinofilija i pojedinačno ili višestruko učešće organa (jetra ili bubreg uključujući tubulointersticijalni nefritis) (videti odeljak 4.4).

Pogoršanje gihta se obično primećuje ubrzo nakon započinjanja terapije i tokom prvog meseca. Zato se učestalost pogoršanja gihta smanjuje sa vremenom. Kao i kod ostalih lekova koji smanjuju koncentraciju urata, preporučuje se profilaksa pogoršanja gihta (videti odeljak 4.2 i 4.4).

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: Lekovi protiv gihta. Inhibitori sinteze mokraćne kiseline
ATC šifra: M04AA03

Mehanizam dejstva

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod čoveka i nastaje u sledećim kaskadnim reakcijama: hipoksantin - ksantin - mokraćna kiselina. Oba koraka u navedenim transformacijama katalizovana su ksantin oksidazom (XO). Febuksostat je derivat 2-ariltiazola, koji postiže terapijski efekat snižavajući koncentraciju mokraćne kiseline u serumu selektivnom inhibicijom XO.

Febuksostat je snažan, nepurinski selektivni inhibitor XO (NP-SIXO) sa vrednostima K_i inhibicije manje od nanomolarne u uslovima *in vitro*. 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 purinnukleozid fosforilazu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost febuksostata je pokazana u sklopu tri pivotalne studije III faze (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 III, 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 vrednosti nivoa mokraćne kiseline u serumu bile $< 6,0$ mg/dL (357 mikromola/L). U dodatnoj studiji CONFIRMS faze III, čiji su rezultati postali dostupni nakon što je prvi put izdata dozvola za stavljanje u promet leka febuksostat, 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 (vidi odjeljak 4.2).

APEX studija: Placebom-kontrolisano kliničko ispitivanje efikasnosti febuksostata u odnosu na alopurinol (APEX) je randomizovano, dvostruko slepo, multicentrično kliničko ispitivanje faze III, koje je trajalo 28 nedelja. 1072 ispitanika su bila randomizovana kako sledi: u grupi koja je primala placebo (n=134), u grupi koja je primala lek febuksostat u dozi od 80 mg/dan (n=267), u grupi koja je primala lek febuksostat u dozi od 120 mg/dan (n=269), u grupi koja je primala lek febuksostat u dozi od 240 mg/dan (n=134), odnosno

alopurinol (u dozi od 300 mg/dan [n=258] za ispitanike čija je prvobitna vrednost serumskog kreatinina bila $\leq 1,5$ mg/dL ili 100 mg/dan [n=10] za pacijente čija je prvobitna vrednost serumskog kreatinina bila $>1,5$ mg/dL i $\leq 2,0$ mg/dL). 240 mg febuksostata (što iznosi dvostruku vrednost najviše preporučene doze), bila je određena kao doza za procenu bezbednosti.

APEX studija je pokazala statistički značajnu superiornost primene leka febuksostat kako u dozi od 80 mg/dan, tako i u dozi od 120 mg/dan u odnosu na uobičajene doze leka alopurinol 300 mg (n = 258), odnosno 100 mg (n = 10) u grupama tretiranih ispitanika, a u odnosu na sniženje serumske vrednosti mokraćne kiseline ispod vrednosti od 6 mg/dL (357 mikromola/L) (Videti Tabelu 2 i Sl. 1).

FACT studija: Febuksostat – Alopurinol kontrolisano ispitivanje (FACT) je kliničko ispitivanje III faze – randomizovano, dvostruko slepo, multicentrično ispitivanje, koje je trajalo 52 nedelje. 760 pacijenata je bilo randomizovano kako sledi: u grupi koja je primala lek febuksostat u dozi od 80 mg/dan (n=256), odnosno u grupi koja je primala lek febuksostat u dozi od 120 mg/dan (n=251), odnosno alopurinol u dozi od 300 mg/dan (n=253).

FACT studija je pokazala statistički značajnu superiornost leka febuksostat, kako u dozi od 80 mg/dan, tako i u dozi od 120 mg/dan u odnosu na uobičajene doze leka alopurinol 300 mg, a u odnosu na sniženje serumske vrednosti mokraćne kiseline ispod vrednosti od 6 mg/dL (357 mikromola/L).

U Tabeli 2, prikazani su rezultati procene efikasnosti u odnosu na primarni parametar praćenja:

Tabela 2: udeo ispitanika kod kojih su 3 poslednje mesečne vrednosti mokraćne kiseline u serumu niže od 6,0 mg/dL (357 mikromola/L)

Studija	Febuksostat 80 mg jednom dnevno	Febuksostat 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300/100 mg jednom dnevno
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)

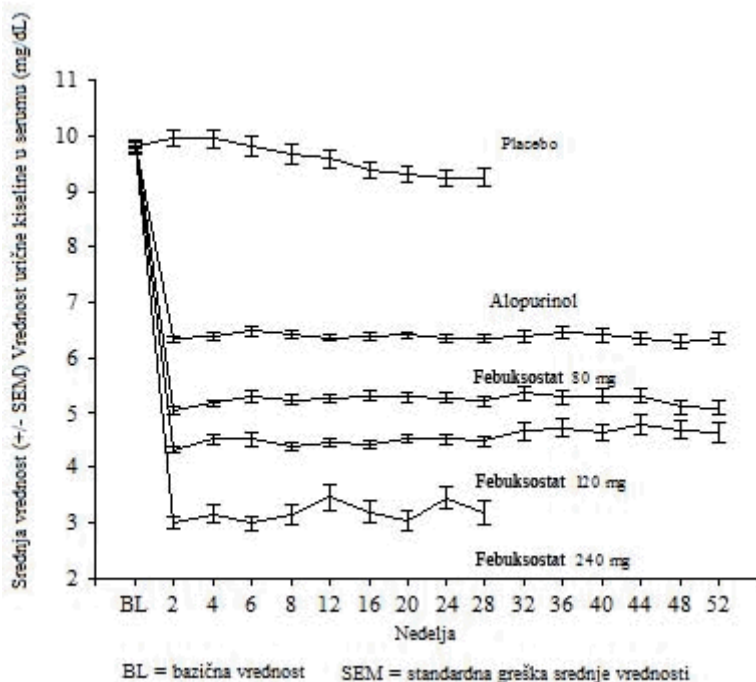
¹ rezultati dobijeni na osnovu ispitanika koji su primali lek bilo u dozi od 100 mg/dan (n=10: pacijenti kod kojih je serumska vrednost kreatinina $>1,5$, odnosno $\leq 2,0$ mg/dL) ili 300 mg/dan (n=509) – upotrebljeni su za zbirnu analizu.

* p < 0,001 vs alopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

Svojtvo leka febuksostat da snižava vrednosti mokraćne kiseline u serumu je brzo i dugotrajno. Smanjenje serumske vrednosti mokraćne kiseline na nivo $<6,0$ mg/dL (357 mikromola/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 vrednosti mokraćne kiseline u serumu u kombinovanim pivotalnim ispitivanjima faze 3



Napomena: 509 pacijenata je primalo alopurinol u dozi od 300 mg/dan; 10 pacijenata sa serumskim vrednostima kreatinina $>1,5$ i $<2,0$ mg/dL primalo je lek u dozi od 100 mg/dan. (10 pacijenata od 268 u studiji APEX). 240 mg febeksostata je korišćeno da bi se procenila bezbednost primene febeksostata, što je dvostruka vrednost najviše preporučene doze.

Studija CONFIRMS: Studija CONFIRMS je randomizirana, kontrolisana studija III faze u trajanju od 26 nedelja, čiji je cilj bio da se izvrši ocena bezbednosti i efikasnosti febeksostata 40 mg i 80 mg, u odnosu na alopurinol 300 mg ili 200 mg, kod pacijenata sa gihtom i hiperurikemijom. 2269 pacijenata bilo je randomizirano na sledeći način: febeksostat 40 mg jednom dnevno ($n=757$), febeksostat 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 bubrega (sa klirensom kreatinina 30-89 mL/min). Profilaksa nagle pojave pogoršanja gihta bila je obavezna u ovom periodu od 26 nedelja. Procenat pacijenata kod kojih je nivo urata u serumu bio $<6,0$ mg/dL (357 mikromola/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 u podgrupi pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega

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

Nije bilo klinički značajnih razlika u procentu sniženja serumске vrednosti koncentracije mokraćne kiseline kod zdravih ispitanika, bez obzira na očuvanost njihove bubrežne funkcije (58 % u grupi ispitanika sa očuvanom bubrežnom funkcijom i 55% u grupi ispitanika sa težim poremećajem bubrežne funkcije). Analiza pacijenata sa gihtom i oštećenjem bubrega je definisano u CONFIRMS studiji, i pokazalo je da je febeksostat značajnije efikasniji u snižavanju vrednosti urata u serumu do vrednosti <6 mg/dL u poređenju sa alopurinolom 300 mg/ 200 mg kod pacijenata sa gihtom sa blagim do umerenim renalnim oštećenjem (65% od pacijenata u studiji).

Primarni parametar praćenja 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 vrednost mokraćne kiseline u serumu ≥ 10 mg/dL. U ovoj podgrupi, primena leka febeksostat dovela je do postizanja efikasnosti u odnosu na primarni parametar praćenja (vrednosti mokraćne kiseline $<6,0$ mg/dL u toku 3

poslednje posete) kod 41% ispitanika (80 mg/dan), 48% ispitanika (120 mg/dan) i 66% ispitanika (240 mg/dan) u odnosu na 9% ispitanika u grupi koja je primala alopurinol 300 mg/dan, odnosno 100 mg/dan i 0% ispitanika u grupama na placebo.

U sklopu studije CONFIRMS, procenat pacijenata kod kojih je ostvaren primarni parametar efikasnosti (sUA < 6,0 mg/dL prilikom zadnje posete) za pacijente sa početnom vrednošću nivoa mokraćne kiseline u serumu sUA ≥ 10 mg/dL tretirane febeksostatom 40 mg jednom dnevno bio je 27% (66/249), febeksostatom 80 mg jednom dnevno 49% (125/254) te alopurinolom 300 mg/200 mg jednom dnevno 31% (72/230), respektivno.

Klinički parametri praćenja – ishodi: udeo ispitanika kojima je potrebna terapija zbog 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 napada gihta, u odnosu na grupu sa febeksostatom 80 mg (28%), alopurinolom 300 mg (23%) i placebo (20%). Nagla pojava napada gihta intenzivirana je nakon perioda profilakse, a vremenom se smanjivala. Između 46% i 55% ispitanika primilo je terapiju za naglu pojavu simptoma gihta između 8. i 28. nedelje. Nagla pojava pogoršanja 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 napada gihta, u odnosu na grupe sa febeksostatom 80 mg (22%) i alopurinolom 300 mg (21%). Nakon 8-nedeljnog perioda profilakse incidenca nagle pojave napada gihta povećana je, s tim da se vremenom smanjivala (64% i 70% ispitanika primilo je terapiju za naglu pojavu napada gihta između 8. i 52. nedelje). Nagla pojava pogoršanja gihta u zadnje 4 nedelje studije (nedelje 49-52) zabeležena je kod 6-8% pacijenata (febeksostat 80, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg).

Udeo 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 serumska koncentracija urata <6,0 mg/dL, <5,0 mg/LI, ili <4,0 mg/dL u odnosu na grupu kod koje je nakon inicijalne, postignuta prosečna serumska koncentracija urata ≥6,0 mg/dL tokom najmanje 32 nedelje perioda lečenja (intervali od 20. nedelje do 24. nedelje i od 48. nedelje do 52. nedelje).

U toku studije CONFIRMS broj ispitanika kojima je bila neophodna terapija za naglu pojavu 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 pogoršanje gihta.

Otvorena dugotrajna studija izlaganja

Studija EXCEL (C02-021): Studija Excel predstavlja trogodišnji, otvoreni, multicentrični, randomizirani, alopurinol-kontrolisani nastavak studije o bezbednosti iz faze III za pacijente koji su do kraja ostali u pivotalnim studijama III faze (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 povučeni su iz studije.

Koncentracije urata u serumu održavane su vremenom (91% odnosno 93% pacijenata na početnom tretmanu 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 neophodan tretman za ovu pojavu (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 II, otvoreni, multicentrični nastavak studije o bezbednosti 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 održali

nivoi sUA <6 mg/dL, a kod 38% pacijenata bilo je neophodno prilagoditi dozu kako bi se došlo do konačne stabilne doze.

Broj pacijenata sa nivoom urata u serumu <6,0 mg/dL (357 mikromola/L) prilikom zadnje posete bio je veći od 80% (81-100%) pri svakoj dozi febeksostata.

U toku kliničkih studija III faze zabeležene su blage abnormalnosti funkcije jetre kod pacijenata tretiranih febeksostatom (5,0%). Ovaj postotak bio je sličan procentu zabeleženom kod alopurinola (4,2%) (vidi odeljak 4.4). Povećane vrednosti TSH (>5,5 mikroIU/mL) zabeležene su kod pacijenata na dugoročnoj terapiji febeksostatom (5,5%) te kod pacijenata na terapiji alopurinolom (5,8%) u sklopu dugoročnih otvorenih nastavaka studija (videti odeljak 4.4).

Postmarkentiška dugotrajna ispitivanja

CARES studija bila je multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa studija neinferiornosti koja je poredila kardiovaskularne (KV) ishode pri lečenju febeksostatom sa ishodima pri lečenju alopurinolom kod pacijenata s gihtom i teškim KV oboljenjem u anamnezi, uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, postupak koronarne ili cerebralne revaskularizacije, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku sa hospitalizacijom, perifernu vaskularnu bolest ili dijabetes melitus sa dokazima mikrovaskularne ili makrovaskularne bolesti. Kako bi se postigla sMK (koncentracija mokraćne kiseline u serumu) niža od 6 mg/dL, doza febeksostata bila je titrirana u rasponu od 40 mg do 80 mg (nezavisno od funkcije bubrega), a doza alopurinola bila je titrirana povećanjima od 100 mg, u rasponu od 300 mg do 600 mg za pacijente s urednom funkcijom bubrega i blagim oštećenjem funkcije bubrega te u rasponu od 200 mg do 400 mg za pacijente s umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primarna mera ishoda u CARES-u bilo je vreme do prve pojave velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE), što je uključivalo infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda, KV smrt i nestabilnu anginu s hitnom koronarnom revaskularizacijom. Mere ishoda (primarne i sekundarne) analizirane su u populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *intent to treat*, ITT), koja je uključivala sve ispitanike koji su bili randomizovani i koji su primili barem jednu dozu leka u dvostruko slepoj studiji. Ukupno 56,6% pacijenata uključenih u studiju prevremeno je prekinulo lečenje, a 45% pacijenta nije završilo sve posete tokom studije. Ukupno je praćeno 6190 pacijenata tokom medijana od 32 meseca, a medijan trajanja izloženosti bio 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; promer 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 veća na febeksostatu nego na alopurinolu (4,3% u odnosu na 3,2% pacijenta; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Stope drugih MACE događaja bile su slične u grupi febeksostata i grupi alopurinola, odnosno: infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (3,6% u odnosu na 3,8% pacijenta; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), moždani udar bez smrtnog ishoda (2,3% u odnosu na 2,3% pacijenta; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i hitna revaskularizacija zbog nestabilne angine (1,6% u odnosu na 1,8% pacijenta; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Stopa smrtnosti zbog bilo koga uzroka takođe je bila veća u grupi febeksostata nego u grupi alopurinola (7,8% u odnosu na 6,4% pacijenta; 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 srčanog zastoja, prijema u bolnicu zbog aritmija koje nisu povezane s ishemijskim, venskih tromboembolijskih događaja i hospitalizacije zbog tranzitornih ishemijskih ataka bile su uporedive za grupu febeksostata i grupu alopurinola.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod zdravih ispitanika, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i površina ispod krive (PIK) febeksostata, povećava se proporcionalno povećanju doze leka, nakon jednokratne i nakon višestruko ponovljenih doza leka u rasponu od 10 mg do 120 mg. Za doze febeksostata između 120 mg i 300 mg, uočava se izrazitije povećanje vrednosti PIK u odnosu na dozno – proporcionalno povećanje. Akumulacija leka je zanemarljiva u doznom opsegu od 10 mg do 240 mg, uz primenu leka svaka 24h. Febeksostat ima srednje poluvreme eliminacije (t_{1/2}) približno od 5 do 8 h.

Farmakokinetička i farmakodinamska ispitivanja, sprovedena su na 211 ispitanika sa hiperurikemijom i gihtom, koji su lečeni lekom febeksostat u doznom opsegu od 40 do 240 mg/dan.

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 jedne ili višestruko ponovljenih doza leka od 80 i 120 mg/dan, jednom dnevno, vrednost maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) približno iznosi 2,8-3,2 mikrograma/mL, odnosno 5,0-5,3 mikrograma/mL. Apsolutna bioraspoloživost tableta febeksostata, kao farmaceutske forme, nije ispitivana.

Nakon višestruko ponovljenih dnevnih doza oralno unetog leka od 80 mg/dan ili nakon jednokratno date jedne 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 PIK. Međutim, nije zabeležena klinički značajna razlika u procentu smanjenja vrednosti mokraćne kiseline u serumu, u ispitivanjima u kojima je vršeno merenje (80 mg – višestruko ponovljena doza). Stoga, lek febeksostat se može uzimati bez obzira na hranu.

Distribucija

Volumen distribucije pri ravnotežnom stanju (V_{ss}/F) febeksostata, kreće se u opsegu od 29 do 75 L nakon primene oralne doza 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 ekstenzivno metaboliše procesom konjugacije preko enzimskog seta uridin-difosfatglukuroniltransferaze (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 leka febeksostat pacijentima sa blagim, umerenim i izraženim oštećenjem bubrega, vrednost C_{max} febeksostata, nije se menjala u odnosu na ispitanike sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Srednja vrednost PIK-a febeksostata povećala se približno 1,8 puta sa vrednosti od 7,5 mikrogram.h/mL kod ispitanika sa očuvanom funkcijom bubrega na 13,2 mikrogram.h/mL kod grupe ispitanika sa izraženom bubrežnom insuficijencijom. C_{max} i PIK, aktivnih metabolita, povećala se 2, odnosno 4 puta. Ipak, nije neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višestruko datih doza od 80 mg leka febeksostat pacijentima sa blagim (Child-Pugh skor – klasa A) ili umerenim (Child-Pugh skor – klasa B) poremećajem funkcije jetre, vrednost maksimalne koncentracije leka u krvi (C_{max}) i (PIK) 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 prisutan težak poremećaj funkcije jetre (Child-Pugh skor – klasa C).

Starost

Nisu uočene značajne razlike u vrednosti PIK febeksostatata i njegovih metabolita nakon višestrukih oralnih doza leka febeksostatat kod starijih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike.

Pol

Nakon višestrukih oralnih doza leka febeksostatat, vrednosti maksimalne koncentracije leka u krvi (C_{max}) i (PIK) su bile 24%, odnosno 12% više kod žena nego kod muškaraca. Međutim, korigovane vrednosti maksimalne koncentracije leka u krvi (C_{max}) i (PIK) su bile približne među ispitanicima oba pola. Nije potrebno korigovanje doze u odnosu na pol pacijenta.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti leka u prekliničkim ispitivanjima, uopšte uzev, proučavani su nakon primene doza leka koje su veće od maksimalnih doza kojima su izloženi ispitanici u kliničkim ispitivanjima.

Farmakokinetičko modeliranje i simulacija podataka na pacovima ukazuju da je, kad se istovremeno primenjuju s febeksostatatom, 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).

Karcinogeneza, mutagenesa, poremećaj fertiliteta

Kod mužjaka pacova, zabeleženo je statistički značajno povećanje učestalosti tumora mokraćne bešike (papilom tranzicionalnog epitela i karcinom), koje je nađeno samo povezano sa ksantinskim kalkulusima u grupi koja je primala visoke doze, približno 11 puta većim 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 specifičnog metabolizma purina za datu vrstu, kao i sastava urina i ne smatraju se relevantnim, odnosno od kliničkog značaja. Standardni set testova genotoksičnosti nije otkrio nijedan biološki relevantan genotoksični efekat febeksostatata. Pokazano je da febeksostatat 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 febeksostatata. Postoji visok stepen toksičnosti izražene kod gravidnih ženki pacova, praćenih smanjenjem vrednosti indeksa dojenja i poremećenim razvojem mladunaca nakon izlaganja dozama koje su 4.3 puta veće od onih kojima su izloženi ispitanici u kliničkim ispitivanjima. Ispitivanja teratogenosti, obavljena na gravidnim pacovima nakon izlaganja dozama koje su 4.3 puta veće od onih kojima su izloženi ispitanici u kliničkim ispitivanjima, odnosno na gravidnim kunićima, izloženim u 13 puta većim dozama, nije otkrilo postojanje teratogenih efekata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Natrijum-skrob, glikolat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Kopovidon

Film omotač:

Opadry II Yellow 85F42129 sadrži:

Polivinil alkohol

Titan dioksid (E171)

Makrogol

Talk

Gvožđe oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Proizvod ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/PVC/PVDC) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 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)

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

7. NOSILAC DOZVOLE I PROIZVOĐAČ

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

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

515-01-01664- 18-001

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

18.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2021.