

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Krka 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza: 73 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Umazano roza, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Velikost tablet: približno 16 mm x 8 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Febuksostat Krka je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni peroralni dnevni odmerek zdravila Febuksostat Krka je 80 mg enkrat na dan ne glede na uživanje hrane. Če je po 2–4 tednih koncentracija sečne kisline v serumu > 6 mg/dl (357 μ mol/l), je smiselno razmisliti o jemanju zdravila Febuksostat Krka v odmerku 120 mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Febuksostat Krka se lahko preverjanje sečne kisline v serumu izvede že po 2 tednih. Terapevtski cilj je zmanjšati in vzdrževati koncentracijo sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Za preprečevanje ponovnega zagona protina je priporočeno preventivno zdravljenje vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2) niso povsem ovrednotili.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Učinkovitosti in varnosti febeksostata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso raziskovali.

Priporočeni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter je 80 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni veliko podatkov.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Febeksostat Krka se jemlje peroralno, s hrano ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilne bolezni

Pri bolnikih z že obstoječimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. miokardni infarkt, možganska kap ali nestabilna angina pectoris) so med razvojem zdravila in v obdobju trženja v študiji (CARES) opazili višje število srčno-žilnih dogodkov, ki so se končale s smrtjo, pri febeksostatu v primerjavi z alopurinolom.

Vendar pa je bil v kasnejši študiji v obdobju trženja (FAST) febeksostat neinferoren v primerjavi z alopurinolom glede na pojavnost srčno-žilnih dogodkov s smrtnim izidom in srčno-žilnih dogodkov brez smrtnega izida.

Zdravljenje te skupine bolnikov je potrebno izvajati previdno in pod rednim nadzorom. Za nadaljne podrobnosti o srčno-žilni varnosti, glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Alergija na zdravilo/preobčutljivost

Izkušnje v obdobju po trženju kažejo, da so se redko pojavile resne alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno z življenjsko nevarnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in akutno anafilaktično reakcijo/šokom. V večini primerov so se te reakcije pojavile v prvih mesecih zdravljenja s febeksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali preobčutljivosti na alopurinol. Resnim preobčutljivostnim reakcijam, vključno z reakcijami na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), je v nekaterih primerih pridružena zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti in prizadetost ledvic ali jeter.

Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter pozorno spremljati simptome alergijskih/preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje s febeksostatom je treba nemudoma prekiniti, če nastane resna alergijska/preobčutljivostna reakcija, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, saj je z zgodnjo ukinitvijo zdravljenja povezana boljša prognoza. Pri bolnikih, kjer pride do nastanka alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in akutno anafilaktično reakcijo/šokom, se febeksostata ne sme nikoli ponovno uvajati.

Akutni zagon protina (izbruhi protina)

Zdravljenje s febeksostatom se ne sme začeti, dokler se akutni zagon protina popolnoma ne izboljša. Ob začetku zdravljenja se lahko pojavi izbruh protina zaradi spremenjene ravni sečne kisline v serumu, kar povzroči mobilizacijo urata iz depozitov v tkivih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Ob začetku

zdravljenja s febeksostatom se za preprečitev ponovnega izbruha priporoča preventivno zdravljenje z NSAID ali kolhicinom vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem s febeksostatom pojavi izbruh protina, se zdravljenja ne sme prekiniti. Izbruh protina je treba obravnavati sočasno in posameznemu bolniku primerno. Dolgotrajno zdravljenje s febeksostatom zmanjša pogostnost in intenzivnost izbruhov protina.

Odlaganje ksantina

V redkih primerih lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu pri bolnikih z zelo povišano stopnjo nastajanja urata (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) naraste toliko, da se pojavi odlaganje v sečilih. Ker z uporabo febeksostata pri teh bolnikih ni izkušenj, se uporaba pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

Merkaptopurin/azatioprin

Uporabe febeksostata se ne priporoča pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z merkaptopurinom/azatioprinom, saj lahko febeksostat z inhibicijo ksantinske oksidaze povzroči povečano plazemsko koncentracijo merkaptopurina/azatioprina, kar lahko povzroči hudo toksičnost.

Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je priporočljivo odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkimi učinkom (glejte poglavji 4.5 in 5.3).

Bolnike je treba skrbno nadzirati, odmerek merkaptopurina/azatioprina pa mora biti posledično prilagojen glede na oceno terapevtskega odgovora in pojava morebitnih toksičnih učinkov.

Bolniki po presaditvi organa

Ker z uporabo pri bolnikih po presaditvi organa ni izkušenj, uporaba febeksostata pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Teofilin

Ob sočasnem jemanju 80 mg febeksostata in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih ni bilo nikakršnih farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 4.5). Febeksostat 80 mg se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom, lahko uporablja brez tveganja za povečanje plazemskih vrednosti teofilina. Na voljo ni podatkov za febeksostat 120 mg.

Motnje delovanja jeter

V kombiniranih kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti pri rezultatih testov delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). Preverjanje delovanja jeter se priporoča pred začetkom zdravljenja s febeksostatom in nato periodično v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Motnje delovanja ščitnice

V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so pri bolnikih, ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju s febeksostatom (5,5 %), opazili povišane vrednosti TSH ($> 5,5 \mu\text{i.e./ml}$). Pri uporabi febeksostata pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Pomožni snovi

Zdravilo Febeksostat Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Merkaptopurin/azatioprin

Na podlagi poznavanja mehanizma delovanja febeksostata na zaviranje ksantinske oksidaze se sočasnega jemanja ne priporoča. Zaviranje ksantinske oksidaze s febeksostatom lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil, kar vodi do mielotoksičnosti. V primeru sočasnega jemanja s febeksostatom je treba odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Ustreznost predlagane prilagoditve odmerka, ki je temeljila na modeliranju in simulaciji analiznih podatkov predklinične študije, izvedene na podganah, je bila potrjena z rezultati klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli samo 100 mg azatioprina in zmanjšan odmerek azatioprina (25 mg) v kombinaciji s febeksostatom (40 ali 120 mg).

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

Rosiglitazon/substrati CYP2C8

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

Teofilin

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

Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febeksostata je odvisna od encimov uridin glukuronoziltransferaze (UGT). Zdravila, ki zavirajo glukuronidacijo, kot so NSAID in probenecid, lahko zato teoretično vplivajo na izločanje febeksostata. Pri zdravih prostovoljcih je bila sočasna uporaba febeksostata in naproksena v odmerku 250 mg dvakrat na dan povezana z večjo izpostavljenostjo febeksostatu (C_{max} 28 %, AUC 41 % in $t_{1/2}$ 26 %). V kliničnih študijah uporaba naproksena ali drugih NSAID/zaviralcev COX-2 ni bila povezana z nobenim klinično pomembnim povečanjem neželenih učinkov.

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

Induktorji glukuronidacije

Močni induktorji encimov UGT lahko pospešijo presnovo febeksostata in zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Zato se 1–2 tedna po uvedbi zdravljenja z močnimi induktorji glukuronidacije priporoča nadzor sečne kisline v serumu. Nasprotno pa lahko prenehanje zdravljenja z induktorjem povzroči povišane ravni febeksostata v plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklortiazid/varfarin

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

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

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

Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febuksostat *in vitro* šibek zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali febuksostat v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22 % povečanja AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibek zaviralni učinek febuksostata na encim CYP2D6 *in vivo*. Zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri sočasnem dajanju febuksostata z drugimi substrati za CYP2D6 prilagoditi odmerek učinkovin.

Antacidi

Pokazalo se je, da sočasno zaužitje antacida, ki vsebuje magnezijev hidroksid in aluminijev hidroksid, zakasni absorpcijo febuksostata (za približno 1 uro) in povzroči 32 % znižanje C_{max} , toda značilne spremembe AUC niso opazili. Zato se lahko febuksostat jemlje ne glede na uporabo antacida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri zelo majhnem številu nosečnic, niso pokazali neželenih učinkov febuksostata na nosečnost ali zdravje zarodka/novorojenca. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Febuksostata med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh febuksostat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje učinkovine v mleko in slabši razvoj dojenih mladičev. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Febuksostata med dojenjem ne smete uporabljati.

Plodnost

Študije o razmnoževanju na živalih v odmerkih do 48 mg/kg/dan so pokazale, da ni z odmerkom odvisnih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek zdravila Febuksostat Krka na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po uporabi febuksostata so poročali o neželenih učinkih, kot so zaspanost, omotica, parestezija in zamegljen vid. Bolniki morajo biti pred vožnjo, uporabo strojev ali udeležbo v tveganih dejavnostih previdni, dokler niso povsem prepričani, da zdravilo Febuksostat Krka ne vpliva negativno na opravljanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnem preskušanju (4.072 bolnikov,

zdravljenih z odmerkom zdravila od 10 mg do 300 mg), v študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (FAST študija: 3.001 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 80 mg do 120 mg) in v obdobju trženja, so zagoni protina, nenormalnosti delovanja jeter, driska, navzea, glavobol, omotica, dispneja, izpuščaj, srbenje, artralgijska, mialgijska, bolečina v okončinah, edem in utrujenost. Ti neželeni učinki so bili glede na resnost v glavnem blagi do zmerni. V obdobju trženja so poročali o redkih resnih preobčutljivostnih reakcijah na febeksostat, pri čemer so bile nekatere povezane s sistemskimi simptomi, in redkih dogodkih nenadne kardialne smrti.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s febeksostatom, so naštetih spodaj.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki v kombiniranih študijah 3. faze, dolgoročnih podaljšanih študijah, študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in v obdobju trženja

Bolezni krvi in limfnega sistema	<u>Redki</u> pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Bolezni imunskega sistema	<u>Redki</u> anafilaktične reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	<u>Občasni</u> povečanje ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), hipotiroidizem [#]
Očesne bolezni	<u>Občasni</u> zamegljen vid <u>Redki</u> okluzija mrežnične arterije [#]
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti***</u> zagoni protina <u>Občasni</u> diabetes mellitus, hiperlipidemija, zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase <u>Redki</u> zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, anoreksija
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> zmanjšanje libida, nespečnost <u>Redki</u> živčnost, depresivno razpoloženje [#] , motnje spanja [#]
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> glavobol, omotica <u>Občasni</u> parestezija, hemipareza, somnolenca, letargija [#] , spremenjeno okušanje, hipestezija, zmanjšana sposobnost voha <u>Redki</u> agevzija [#] , pekoč občutek
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Občasni</u> tinitus <u>Redki</u> vrtoglavica [#]
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG, aritmija [#] <u>Redki</u> nenadna kardialna smrt*
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> hipertenzija, zardevanje, navali vročine <u>Redki</u>

	cirkulatoren kolaps [#]
Bolezni dihal	<u>Pogosti</u> dispneja <u>Občasni</u> bronhitis, okužba zgornjih dihal, okužba spodnjih dihal [#] , kašelj, rinoreja [#] <u>Redki</u> pljučnica [#]
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> driska ^{**} , navzea <u>Občasni:</u> bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha [#] , distenzija trebuha, gastroezofagealni refluks, bruhanje, suha usta, dispepsija, zaprtost, pogosto odvajanje blata, flatulenca, nelagodje v prebavilih, zatekanje ustnic [#] , razjede v ustih, pankreatitis <u>Redki</u> gastrointestinalna perforacija [#] , stomatitis [#]
Bolezni jeter in žolčevodov	<u>Pogosti</u> nenormalni rezultati jetrne funkcije ^{**} <u>Občasni</u> holelitiaza <u>Redki</u> hepatitis, zlatenica*, poškodba jeter*, holecistitis [#]
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo, glejte spodaj), srbenje <u>Občasni</u> dermatitis, urtikarija, sprememba barve kože, razjede na koži, petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, čezmerno znojenje, alopecija, ekcem [#] , eritem, nočno znojenje [#] , psoriaza [#] , srbeč izpuščaj [#] <u>Redki</u> toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomomi*, generaliziran izpuščaj (resen)*, eksfoliativni izpuščaj, folikularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Pogosti</u> artralgija, mialgija, bolečine v okončinah <u>Občasni</u> artritis, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, mišična napetost, burzitis, otekanje sklepov [#] , bolečina v križu [#] , okorelost skeletnega mišičja, okorelost sklepov <u>Redki</u> rabdomioliza*, sindrom rotatorne manšete rame [#] , revmatska polimialgija [#]
Bolezni ledvic in sečil	<u>Občasni</u> odpoved ledvic, nefrolitiaza, hematurija, polakisurija, proteinurija, nuja po odvajanju urina, vnetje sečil [#] <u>Redki</u> tubulointersticijski nefritis*
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Občasni</u> erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti</u> edem, utrujenost <u>Občasni</u> bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, bolečina [#] ,

	slabo počutje [#] <u>Redki</u> žeja, občutek vročine [#]
Preiskave	<u>Pogosti</u> zvišanje amilaze v krvi, znižanje števila trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število limfocitov, povečane vrednosti kreatina v krvi, povečane vrednosti kreatinina v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina, povečanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov, zvišanje ravni holesterola v krvi, zmanjšan hematokrit, povečanje laktat dehidrogenaze v krvi, povečanje kalija v krvi, povečanje INR [#] <u>Redki</u> povečanje koncentracije glukoze v krvi, podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas, zmanjšano število rdečih krvnih celic, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<u>Občasni</u> kontuzija

* Neželeni učinki iz obdobja trženja.

** Driska povzročena z zdravljenjem in nenormalni testi jetrne funkcije pri kombiniranih študijah 3. faze, so bili pogostejši pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s kolhicinom.

*** Glejte poglavje 5.1 za incidenco izbruhov protina v posameznih randomiziranih kontroliranih študijah 3. faze

[#] Neželeni učinki iz študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom

Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja so se pojavile redke resne preobčutljivostne reakcije na febuksostat, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in anafilaktično reakcijo/šokom. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza sta opisani kot progresiven kožni izpuščaj z mehurčki ali razjedami na sluznici in draženjem oči. Preobčutljivostne reakcije na febuksostat so lahko povezane z naslednjimi simptomi: kožne reakcije, za katere je značilno: infiltriran makulopapulozen izpuščaj, generalizirani ali eksfoliativni izpuščaji, pa tudi razjede na koži, edem obraza, zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti kot je trombocitopenija in eozinofilija ter prizadetost enega ali več organov (jeter in ledvic z vključno tubulointersticijskim nefritisom) (glejte poglavje 4.4).

Izbruh protina se je pogosto pojavil takoj po začetku zdravljenja in v prvih mesecih. Zato pogostnost izbruhov protina pada v odvisnosti od časa. Za preprečevanje ponovnega zagona protina se priporoča preventivno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki vzamejo prevelik odmerek, je treba uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne

kislina; oznaka ATC: M04AA03.

Mehanizem delovanja

Sečna kislina je končni produkt presnove purina pri ljudeh in nastaja v kaskadi hipoksantin → ksantin → sečna kislina. Obe stopnji v zgornji transformaciji katalizira ksantinska oksidaza. Febuksostat je derivat 2-ariltiazola, ki svoj terapevtski učinek zmanjšanja sečne kisline v serumu doseže s selektivnim zaviranjem ksantinske oksidaze. Febuksostat je močan, nepurinski selektivni zaviralec ksantinske oksidaze (NP-SIXO) z vrednostjo zaviranja K_i *in vitro* manj kot en nanomol na liter. Pokazalo se je, da je febuksostat močan zaviralec oksidiranih in reduciranih oblik ksantinske oksidaze. Febuksostat v terapevtskih koncentracijah ne zavira drugih encimov, ki so udeleženi pri presnovi purina ali pirimidina, kot so gvanin deaminaza, hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze, orotat fosforibozil transferaza, orotidin monofosfat dekarboksilaza ali purin nukleozid fosforilaza.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost febuksostata je bila dokazana v treh ključnih študijah 3. faze (dve ključni študiji APEX in FACT ter dodatna študija CONFIRMS, ki so opisane v nadaljevanju) pri 4.101 bolnikih s hiperurikemijo in protinom. V vsaki ključni študiji 3. faze je febuksostat dokazal boljše sposobnost zmanjšanja in vzdrževanja ravni sečne kisline v serumu v primerjavi z alopurinolom. Primarni izid učinkovitosti v študijah APEX in FACT je bil delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu v zadnjih 3 mesecih $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet s febuksostatom, je bil primarni izid učinkovitosti delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu na končnem pregledu $< 6,0$ mg/dl. Bolniki s presajenimi organi niso bili vključeni v študiji (glejte poglavje 4.2).

Študija APEX: Z alopurinolom in s placebom kontrolirana študija učinkovitosti febuksostata (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat – APEX) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 28-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih tisoč dvainsedemdeset (1.072) bolnikov: placebo ($n = 134$), febuksostat 80 mg enkrat na dan ($n = 267$), febuksostat 120 mg enkrat na dan ($n = 269$), febuksostat 240 mg enkrat na dan ($n = 134$) ali alopurinol (300 mg enkrat na dan [$n = 258$] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu $\leq 1,5$ mg/dl ali 100 mg enkrat na dan [$n = 10$] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu $> 1,5$ mg/dl in $\leq 2,0$ mg/dl). Za ocenitev varnosti je bil uporabljen odmerek dvesto štirideset mg (240 mg) febuksostata (dvakratni najvišji priporočeni odmerek).

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

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

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

V preglednici 2 so povzeti izidi primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti:

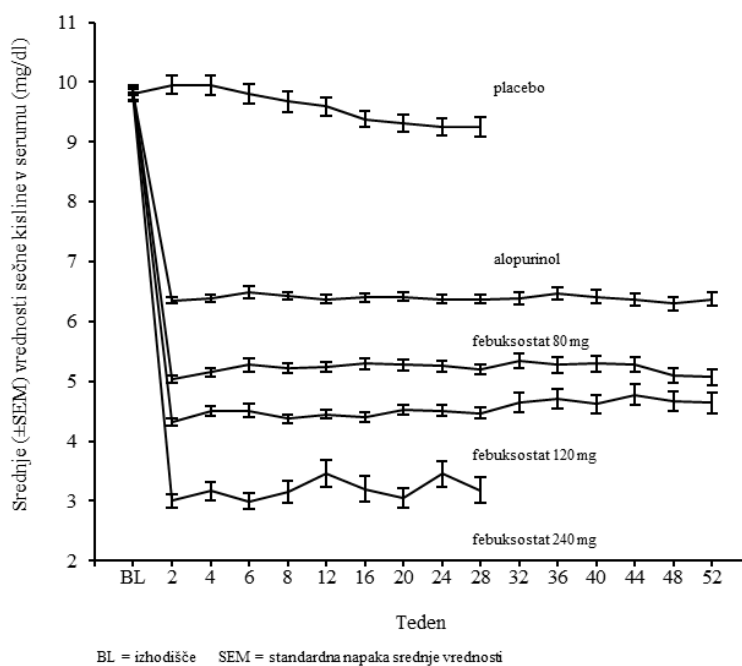
Preglednica 2 **Delež bolnikov s koncentracijo sečne kisline v serumu $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$)** **Zadnji trije mesečni obiski**

Študija	Febuksostat 80 mg enkrat na dan	Febuksostat 120 mg enkrat na dan	Alopurinol 300 / 100 mg enkrat na dan ¹
APEX (28 tednov)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 tednov)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Združeni rezultati	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

¹ za analize so bili zbrani podatki bolnikov, ki so prejeli bodisi 100 mg enkrat na dan (n = 10: bolniki s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl) ali 300 mg enkrat na dan (n = 509)
* p < 0,001 v primerjavi z alopurinolom, # p < 0,001 v primerjavi z 80 mg

Febuksostat je takoj in dolgotrajno znižal vrednosti sečne kisline v serumu. Znižanje vrednosti sečne kisline v serumu na < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) so opazili pri obisku v 2. tednu, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja. Srednje vrednosti sečne kisline v serumu glede na čas za vsako skupino dveh ključnih študij 3. faze so prikazane na sliki 1.

Slika 1: Srednje vrednosti sečne kisline v serumu v kombiniranih ključnih študijah 3. faze



Opomba: 509 bolnikov je prejelo alopurinol v odmerku 300 mg enkrat na dan; 10 bolnikov s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl je prejelo odmerek 100 mg enkrat na dan (10 od 268 bolnikov v študiji APEX).

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

Študija CONFIRMS: študija CONFIRMS je randomizirana, kontrolirana, 26-tedenska študija 3. faze, v kateri se je ocenjevalo varnost in učinkovitost 40 mg in 80 mg odmerkov febeksostata v primerjavi s 300 mg ali 200 mg odmerki alopurinola pri bolnikih s protinom in hiperurikemijo. Skupno je bilo vključenih 2.269 bolnikov: febeksostat 40 mg na dan (n = 757), febeksostat 80 mg na dan (n = 756) ali alopurinol 300/200 mg na dan (n = 756). Najmanj 65 % bolnikov v tej študiji je imelo blago do zmerno okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina 30–89 ml/min). Preventivno zdravljenje zagonov protina je bilo obvezno v času 26 tednov. Delež bolnikov z nivojem sečne kisline v serumu

na končnem pregledu < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) je bil 45 % pri odmerku 40 mg febeksostata, 67 % pri 80 mg febeksostata oziroma 42 % pri 300/200 mg alopurinola.

Primarni izid v podskupini bolnikov z okvaro delovanja ledvic

V študiji APEX je bila ocenjena učinkovitost pri 40 bolnikih z okvaro delovanja ledvic (tj. izhodiščna vrednost kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in ≤ 2,0 mg/dl). Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela alopurinol, je bila višina odmerka omejena na 100 mg enkrat na dan. Primarni izid učinkovitosti je bil v skupini, ki je jemala febeksostat, dosežen pri 44 % (80 mg enkrat na dan), 45 % (120 mg enkrat na dan) in 60 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v primerjavi z 0 % v skupinah, ki so prejemale alopurinol 100 mg enkrat na dan ali placebo.

Klinično pomembnih razlik v odstotku znižanja koncentracije sečne kisline v serumu pri zdravih prostovoljcih niso opazili ne glede na njihovo ledvično delovanje (58 % v skupini z normalnim delovanjem ledvic in 55 % v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic).

Analiza pri bolnikih s protinom in okvaro ledvic je bila nato določena v študiji CONFIRMS in pokazala, da je bil febeksostat statistično pomembno učinkovitejši pri zmanjševanju serumskih ravni sečne kisline na < 6 mg/dl v primerjavi z alopurinolom 300 mg/200 mg pri bolnikih s protinom in blago do zmerno okvaro ledvic (65 % bolnikov).

Primarni izid v podskupini bolnikov z vrednostmi sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl

Približno 40 % bolnikov (iz obeh študij APEX in FACT) je imelo izhodiščno vrednost sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl. V tej podskupini je bil primarni izid učinkovitosti (sUA < 6,0 mg/dl pri zadnjih treh pregledih) dosežen pri 41 % (80 mg enkrat na dan), 48 % (120 mg enkrat na dan) in 66 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v skupinah, ki je jemala febeksostat v primerjavi z 9 % v skupini, zdravljeni z alopurinolom 300 mg ali 100 mg enkrat na dan, in 0 % v placebo skupini.

V študiji CONFIRMS je bil delež bolnikov, pri katerih je bil dosežen primarni izid učinkovitosti (sUA < 6,0 mg/dl pri zadnjem pregledu) in z začetno vrednostjo sečne kisline ≥ 10 mg/dl, ki so bili zdravljeni z 40 mg febeksostata enkrat na dan 27 % (66/249), 80 mg febeksostata enkrat na dan 49 % (125/254) v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov, zdravljenih z 300 mg/200 mg alopurinola enkrat na dan.

Klinični izidi: Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina

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

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

Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina (v študijah APEX in FACT), je bil številčno nižji v skupinah, ki so glede na izhodiščno vrednost dosegle povprečno vrednost urata v serumu < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ali < 4,0 mg/dl, v primerjavi s skupino, ki je dosegla povprečne vrednosti urata v serumu ≥ 6,0 mg/dl v obdobju zadnjih 32 tednov zdravljenja (v intervalih teden 20–24 do teden 49–52).

Med študijo CONFIRMS je bil delež bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina

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

Dolgotrajne, odprte podaljšane raziskave

EXCEL študija (C02-021): Excel študija, študija podaljšanje varnosti 3. faze, je potekala tri leta in je bila odprta, multicentrična, randomizirana, s kontrolno skupino zdravljeno s alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili ključne študije 3. faze (APEX in FACT). Skupaj je bilo vključenih 1.086 bolnikov in sicer: febeksostat 80 mg enkrat na dan (n = 649), febeksostat 120 mg enkrat na dan (n = 292) in alopurinol 300/100 mg enkrat na dan (n = 145). Približno 69 % zdravljenih bolnikov je doseglo končno stabilno stanje brez potrebne spremembe režima zdravljenja. Bolnike, ki so imeli 3 zaporedne vrednosti sUA na ravni > 6,0 mg/dl, so iz raziskave izključili.

Nivo serumskih uratov se je ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (tj. 91 % in 93 % bolnikov, ki so bili na začetnem zdravljenju s febeksostatom 80 mg in 120 mg je imelo po 36 mesecih nivo sUA < 6 mg/dl).

Triletni podatki so pokazali zmanjšanje napadov protina in manj kot 4 % bolnikov je potrebovalo nadaljnjo zdravljenje izbruhov protina (tj. več kot 96 % bolnikov ni bilo potrebno zdraviti zaradi izbruhov protina) v mesecih 16 - 24 in v mesecih 30 - 36.

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

Študija FOCUS (TMX-01-005), faze 2, odprta, multicentrična, podaljšane varnosti za bolnike, je potekala 5 let pri bolnikih, ki so zaključili 4 tedne trajajočo dvojno slepo študijo TMX-00-004 zdravljenja s febeksostatom.

Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejeli prvotni odmerek febeksostat 80 mg enkrat na dan. 62 % bolnikov ni potrebovalo prilagajanja odmerka za vzdrževanje sUA < 6 mg/dl, 38 % bolnikov pa je potrebovalo prilagoditev odmerjanja za doseg končnega ciljnega stabilnega odmerka.

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

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

Dolgoročne študije iz obdobja trženja

Študija CARES je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje neinferiornosti, kjer so primerjali srčno-žilne izide pri febeksostatu v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s protinom in hudimi srčno-žilnimi boleznimi vključno z miokardnim infarkt (MI), hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pektoris, koronarnega ali cerebralnega revaskularizacijskega postopka, možgansko kapjo, hospitalizacijo zaradi prehodnega ishemičnega napada, periferno vaskularno boleznijo ali sladkorno boleznijo z dokazi mikrovaskularne ali makrovaskularne bolezni. S ciljem, da se doseže vrednost sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl, je bil odmerek febeksostata titriran od 40 mg do največ 80 mg (ne glede na ledvično funkcijo), odmerek v velikosti 100 mg alopurinola pa je bil dan v korakih od 300 do 600 mg pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago ledvično okvaro ter po korakih od 200 do 400 mg pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro.

Primarni opazovani dogodek študije CARES je bil čas do prvega pojava MACE, ki je sestavljen iz miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida, smrti zaradi srčno-žilnega vzroka in nestabilne angine pektoris z nujno koronarno revaskularizacijo.

Opazovane dogodke (primarne in sekundarne) so preučili v skladu z analizo vključenih bolnikov (ITT - *Intention-To-Treat*), ki je vključevala vse bolnike, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepega zdravila v preskušanju.

Skupno je preskušanje predčasno prekinilo 56,6% bolnikov, 45% bolnikov pa ni opravilo vseh obiskov v okviru preskušanja.

Skupno so spremljali 6190 bolnikov v povprečnem obdobju 32 mesecev, mediana trajanja izpostavljenosti je bila 728 dni za skupino bolnikov zdravljenih s febeksostatom (n=3098) in 719 dni za skupino, ki je prejela alopurinol (n=3092).

Stopnja primarnega opazovanega dogodka MACE je bila v skupini, ki je prejela febeksostat podobna kot v skupini, ki je prejela alopurinol (10,8% v primerjavi z 10,4% bolnikov; razmerje ogroženosti [HR] 1,03; dvostranski ponavljajoči se 95% interval zaupanja [IZ] 0,89-1,21).

Pri analizi posameznih sestavnih elementov MACE je bila stopnja srčno-žilnih smrti značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (4,3% v primerjavi s 3,2% bolnikov; HR 1,34; 95% IZ 1,03-1,73). Stopnje drugih dogodkov MACE so bile v skupini, ki je prejela febeksostat podobne kot v skupini, ki je prejela alopurinol, in sicer: MI brez smrtnega izida (3,6% v primerjavi z 3,8% bolnikov; HR 0,93; 95% IZ 0,72-1,21), možganska kap brez smrtnega izida (2,3% v primerjavi z 2,3% bolnikov; HR 1,01; 95% IZ 0,73-1,41) in nujna revaskularizacija zaradi nestabilne angine pectoris (1,6% v primerjavi z 1,8% bolnikov; HR 0,86; 95% IZ 0,59-1,26). Stopnja umrljivosti zaradi kateregakoli vzroka je bil prav tako značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (7,8% v primerjavi z 6,4% bolnikov; HR 1,22; 95% IZ 1,01-1,47), kar je predvsem posledica višje stopnje srčno-žilnih smrti v tej skupini (glejte poglavje 4.4).

Stopnja odobrenih hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, bolnišničnih sprejemov zaradi aritmij, ki niso povezani z ishemijsko, venoznih tromboemboličnih dogodkov in hospitalizacij zaradi prehodnih ishemičnih napadov, so bili primerljivi v skupini, ki je prejela febeksostat in alopurinol.

Študija FAST je prospektivna, randomizirana, odprta, slepa študija opazovanega dogodka, v kateri so primerjali srčno-žilni varnostni profil febeksostata v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s kronično hiperurikemijo (za primere, kjer je že prišlo do odlaganja uratov) in srčno-žilne faktorje tveganja (npr. bolniki stari 60 let ali več z najmanj enim srčno-žilnim faktorjem tveganja). Upravičeni bolniki so pred randomizacijo prejeli alopurinol, po potrebi pa so bile narejene prilagoditve njihovih odmerkov v skladu s klinično presojo, EULAR priporočili in z odobrenim odmerjanjem. Ob koncu uvodne faze preskušanja, so bili bolniki z vrednostmi sUA <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) ali tisti, ki so prejeli največji še prenosljiv odmerek ali največji dovoljeni odmerek alopurinola, randomizirani v razmerju 1:1. za zdravljenje s febeksostatom ali alopurinolom. Primarni opazovani dogodek študije FAST je bil čas do prvega pojava katerega koli dogodka, ki je vključen v Antiagregacijskem sodelovanju preskuševalcev (Anti-Platelet Trialists' Collaboration - APTC) skupni opazovani dogodek, ki vključujejo: i) hospitalizacijo zaradi miokardnega infarkta brez smrtnega izida/pozitiven biomarker za akutni koronarni sindrom (AKS), ii) možgansko kap brez smrtnega izida, iii) srčno-žilna smrt. Primarna analiza se opira na pristop med zdravljenjem (OT - on-treatment approach).

Na splošno je bilo randomiziranih 6.128 bolnikov, 3.063 v skupino zdravljenih s febeksostatom in 3.065 zdravljenih z alopurinolom.

V primarni OT analizi je bil febeksostat neinferioren v primerjavi z alopurinolom glede na pojavnost primarnega opazovanega dogodka, ki se je pojavila pri 172 bolnikih (1,72/100 bolnikov-let) pri jemanju febeksostata v primerjavi z 241 bolniki (2,05/100 bolnikov-let) pri jemanju alopurinola, s prilagojenim HR 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT analiza primarnega opazovanega dogodka v podskupini bolnikov z MI, kapjo ali AKS v preteklosti, ni pokazala nobene statistično značilne razlike v zdravljenih skupinah: bilo je 65 (9,5%) bolnikov z dogodki v skupini zdravljeni s febeksostatom in 83 (11,8%) bolnikov z dogodki v skupini zdravljeni z alopurinolom; prilagojen HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Zdravljenje s febeksostatom ni bilo povezano s povečanim srčno-žilni smrti ali smrti zaradi vseh razlogov, na splošno ali v podskupini bolnikov z izhodiščno anamnezo MI, kapi ali AKS. Na splošno je bilo manj smrti v skupini zdravljeni s febeksostatom (62 srčno-žilnih smrti in 108 smrti zaradi vseh razlogov), kot v skupini zdravljeni z alopurinolom (82 srčno-žilnih smrti in 174 smrti zaradi vseh razlogov).

V skupini zdravljeni s febeksostatom je bilo manjše zmanjšanje vrednosti uratne kisline glede na skupino zdravljeno z alopurinolom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih prostovoljcih so se največje plazemske koncentracije (C_{\max}) in površine pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC) febeksostata po enkratnem in večkratnih odmerkih 10 mg do 120 mg povečevale sorazmerno z odmerkom. Za odmerke med 120 mg in 300 mg so za febeksostat opazili povečanje AUC, ki je bilo večje od sorazmernega z odmerkom. Za odmerke med 10 mg do 240 mg, ki se dajejo vsakih 24 ur, ni omembe vrednega kopičenja. Povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) febeksostata je približno 5 do 8 ur.

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike so bile izvedene pri 211 bolnikih s hiperurikemijo in protinom, zdravljenih s febeksostatom 40–240 mg enkrat na dan. Na splošno se parametri farmakokinetike febeksostata, ocenjeni v teh analizah, ujemajo s tistimi, ki so jih pridobili pri zdravih osebah, kar kaže, da so zdrave osebe ustrezne za oceno farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih s protinom.

Absorpcija

Febeksostat se hitro (t_{\max} 1,0–1,5 h) in dobro absorbira (vsaj 84 %). Po enkratnem ali ponavljajočem se peroralnem odmerku 80 mg enkrat na dan je C_{\max} približno 2,8–3,2 $\mu\text{g/ml}$, pri odmerku 120 mg pa 5,0–5,3 $\mu\text{g/ml}$. Absolutne biološke uporabnosti tablet febeksostata niso raziskovali.

Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih 80 mg enkrat na dan ali enkratnem odmerku 120 mg z obrokom, bogatim z maščobami, se je vrednost C_{\max} znižala za 49 % oz. 38 %, AUC pa za 18 % oz. 16 %. Vendar pa klinično pomembnih sprememb znižanja sečne kisline v serumu niso opazili (ponavljajoči se odmerki 80 mg). Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) febeksostata je po peroralnih odmerkih 10–300 mg od 29 do 75 l. Delež vezave febeksostata na plazemske beljakovine je približno 99,2 %, (primarno na albumin) in je enak pri koncentracijah, doseženih z odmerki 80 mg in 120 mg. Delež vezave aktivnih presnovkov na plazemske beljakovine je približno 82 % do 91 %.

Biotransformacija

Večji del presnove febeksostata poteka s konjugacijo prek encimskega sistema uridin difosfat glukoronoziltransferaze (UDPGT) in z oksidacijo s citokromi P450 (CYP). Identificirali so štiri farmakološko aktivne hidroksilirane presnovke, od katerih se trije pojavljajo v plazmi pri ljudeh. *In vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da ti oksidirani presnovki nastajajo pretežno s CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ali CYP2C9, febeksostat glukuronid pa nastane pretežno z UGT 1A1, 1A8 in 1A9.

Izločanje

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih febeksostata 80 mg pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro, se vrednost C_{\max} febeksostata ni spremenila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Povprečni skupni AUC febeksostata se je povišal za približno 1,8-krat od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic na 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic. C_{\max} aktivnih presnovkov se je povišala za 2-krat in AUC za 4-krat. Kljub temu pri bolnikih z blago ali zmerno

ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Okvarjeno delovanje jeter

Po večkratnih odmerkih febeksostata 80 mg pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se C_{max} in AUC febeksostata in njegovih presnovkov nista pomembneje spremenili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli.

Starost

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata se AUC febeksostata ali njegovih presnovkov pri starostnikih ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata sta bili C_{max} za 24 % in AUC za 12 % večji pri ženskah kot pri moških. Korigirane vrednosti C_{max} in AUC glede na telesno maso so pri obeh spolih podobne. Prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so se učinki v glavnem pokazali le pri izpostavljenosti, ki je bila večja od največje izpostavljenosti človeka.

Farmakokinetično modeliranje in simulacija podatkov, pridobljenih pri podganah, kaže, da je treba kliničen odmerek merkaptopurina/azatioprina ob sočasnem jemanju s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Karcinogeneza, mutageneza, škodljivo delovanje na plodnost

Pri podganjih samcih so opazili statistično pomembno večjo pojavnost tumorjev sečnega mehurja (prehodnocelični papilom in karcinom) samo v povezavi s ksantinskimi kamni pri skupini, ki je bila izpostavljena visokim odmerkom, približno 11-kratni izpostavljenosti človeka. Pri drugih vrstah tumorjev niso opazili pomembnega povečanja pri podganjih ali mišjih samcih in samicah. Ti dogodki so posledica vrstno značilne presnove purina in sestave urina in nimajo pomena za klinično uporabo.

Pri vrsti standardnih testov za ugotavljanje genotoksičnosti biološko pomembnih genotoksičnih učinkov febeksostata niso ugotovili.

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

Znakov vpliva na plodnost, teratogenih učinkov ali škodljivih učinkov na plod zaradi febeksostata niso ugotovili. Visoki odmerki (približno 4,3-kratna izpostavljenost človeka) so bili toksični za mater, kar je vplivalo tudi na zmanjšanje indeksa odstavljanja in slabši razvoj podganjih mladičev. Študije na brejih podganjih samicah (pri približno 4,3-kratni izpostavljenosti človeka) in brejih kunčjih samicah (pri približno 13-kratni izpostavljenosti človeka) niso pokazale teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

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

Filmska obloga:

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

14 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/001

28 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/002

56 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/003

84 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. marec 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Krka 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza: 109 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjavkasto rumene, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule z razdelilno zarezo na obeh straneh. Velikost tablet: približno 19 mm x 8 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Zdravilo Febuksostat Krka je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Protin: Priporočeni peroralni dnevni odmerek zdravila Febuksostat Krka je 80 mg enkrat na dan ne glede na uživanje hrane. Če je po 2–4 tednih koncentracija sečne kisline v serumu > 6 mg/dl (357 µmol/l), je smiselno razmisliti o jemanju zdravila Febuksostat Krka v odmerku 120 mg enkrat na dan.

Zaradi hitrega nastopa učinka zdravila Febuksostat Krka se lahko preverjanje sečne kisline v serumu izvede že po 2 tednih. Terapevtski cilj je zmanjšati in vzdrževati koncentracijo sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl (357 /l).

Za preprečevanje ponovnega zagona protina je priporočeno preventivno zdravljenje vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

Sindrom tumorske lize:

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

Zdravljenje z zdravilom Febuksostat Krka je treba začeti dva dni pred pričetkom terapije s citotoksičnimi kemoterapevtiki in ga nadaljevati najmanj 7 dni; vendar se lahko zdravljenje podaljša do 9 dni, odvisno od trajanja kemoterapije kot tudi klinične presoje.

Starejši

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2) niso povsem ovrednotili.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Učinkovitosti in varnosti febuksostata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso raziskovali.

Protin: Priporočeni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter je 80 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni veliko podatkov.

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Febuksostat Krka se jemlje peroralno, s hrano ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilne bolezni

Zdravljenje kronične hiperurikemije

Pri bolnikih z že obstoječimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. miokardni infarkt, možganska kap ali nestabilna angina pectoris) so med razvojem zdravila in v obdobju trženja v študiji (CARES) opazili višje število srčno-žilnih dogodkov, ki so se končale s smrtjo, pri febuksostatu v primerjavi z alopurinolom.

Vendar pa je bil v kasnejši študiji v obdobju trženja (FAST) febuksostat neinferoren v primerjavi z alopurinolom glede na pojavnost srčno-žilnih dogodkov s smrtnim izidom in srčno-žilnih dogodkov brez smrtnega izida.

Zdravljenje te skupine bolnikov je potrebno izvajati previdno in pod rednim nadzorom. Za nadaljne podrobnosti o srčno-žilni varnosti, glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Preventiva in zdravljenje hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za TLS

Bolnike, ki se zdravijo s febuksostatom in pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka sindroma tumorske lize (TLS) s kemoterapijo, je treba skrbno spremljati delovanje srca, kot je klinično ustrezno.

Alergija na zdravilo/preobčutljivost

Izkušnje v obdobju po trženju kažejo, da so se redko pojavile resne alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno z življenjsko nevarnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in akutno anafilaktično reakcijo/šokom. V večini primerov so se te reakcije pojavile v prvih mesecih zdravljenja s febeksostatom. Pri nekaterih od teh bolnikov, vendar ne pri vseh, so poročali o ledvični okvari in/ali preobčutljivosti na alopurinol. Resnim preobčutljivostnim reakcijam, vključno z reakcijami na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), je v nekaterih primerih pridružena zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti in prizadetost ledvic ali jeter.

Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter pozorno spremljati simptome alergijskih/preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje s febeksostatom je treba nemudoma prekiniti, če nastane resna alergijska/preobčutljivostna reakcija, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, saj je z zgodnjo ukinitvijo zdravljenja povezana boljša prognoza. Pri bolnikih, kjer pride do nastanka alergijske/preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in akutno anafilaktično reakcijo/šokom, se febeksostata ne sme nikoli ponovno uvajati.

Akutni zagon protina (izbruhi protina)

Zdravljenje s febeksostatom se ne sme začeti, dokler se akutni zagon protina popolnoma ne izboljša. Ob začetku zdravljenja se lahko pojavi izbruh protina zaradi spremenjene ravni sečne kisline v serumu, kar povzroči mobilizacijo urata iz depozitov v tkivih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Ob začetku zdravljenja s febeksostatom se za preprečitev ponovnega izbruha priporoča preventivno zdravljenje z NSAID ali kolhicinom vsaj 6 mesecev (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem s febeksostatom pojavi izbruh protina, se zdravljenja ne sme prekiniti. Izbruh protina je treba obravnavati sočasno in posameznemu bolniku primerno. Dolgotrajno zdravljenje s febeksostatom zmanjša pogostnost in intenzivnost izbruhov protina.

Odlaganje ksantina

V redkih primerih lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu pri bolnikih z zelo povišano stopnjo nastajanja urata (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) naraste toliko, da se pojavi odlaganje v sečilih. To v ključni klinični študiji s febeksostatom pri sindromu tumorske lize ni bilo opaženo. Ker ni izkušenj s febeksostatom pri bolnikih z Lesch-Nyhanovim sindromom, se njegova uporaba ne priporoča.

Merkaptopurin/azatioprin

Uporabe febeksostata se ne priporoča pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z merkaptopurinom/azatioprinom, saj lahko febeksostat z inhibicijo ksantinske oksidaze povzroči povečano plazemsko koncentracijo merkaptopurina/azatioprina, kar lahko povzroči hudo toksičnost.

Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je priporočljivo odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.5 in 5.3).

Bolnike je treba skrbno nadzirati, odmerek merkaptopurina/azatioprina pa mora biti posledično prilagojen glede na oceno terapevtskega odgovora in pojava morebitnih toksičnih učinkov.

Bolniki po presaditvi organa

Ker z uporabo pri bolnikih po presaditvi organa ni izkušenj, uporaba febeksostata pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Teofilin

Ob sočasnem jemanju 80 mg febeksostata in 400 mg teofilina v enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih ni bilo nikakršnih farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 4.5). Febeksostat 80 mg se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom, lahko uporablja brez tveganja za povečanje plazemskih vrednosti teofilina. Na voljo ni podatkov za febeksostat 120 mg.

Motnje delovanja jeter

V kombiniranih kliničnih študijah 3. faze so opazili blage nenormalnosti pri rezultatih testov delovanja jeter pri bolnikih, zdravljenih s febeksostatom (5,0 %). Preverjanje delovanja jeter se priporoča pred začetkom zdravljenja s febeksostatom in nato periodično v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Motnje delovanja ščitnice

V dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah so pri bolnikih, ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju s febeksostatom (5,5 %), opazili povišane vrednosti TSH ($> 5,5 \mu\text{i.e./ml}$). Pri uporabi febeksostata pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Pomožni snovi

Zdravilo Febeksostat Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Merkaptopurin/azatioprin

Na podlagi poznavanja mehanizma delovanja febeksostata na zaviranje ksantinske oksidaze se sočasnega jemanja ne priporoča. Zaviranje ksantinske oksidaze s febeksostatom lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil, kar vodi do mielotoksičnosti. V primeru sočasnega jemanja s febeksostatom je treba odmerek merkaptopurina/azatioprina zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Ustreznost predlagane prilagoditve odmerka, ki je temeljila na modeliranju in simulaciji analiznih podatkov predklinične študije, izvedene na podganah, je bila potrjena z rezultati klinične študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli samo 100 mg azatioprina in zmanjšan odmerek azatioprina (25 mg) v kombinaciji s febeksostatom (40 ali 120 mg).

Študij medsebojnega delovanja febeksostata z drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki niso izvedli. V ključni študiji sindroma tumorske lize so bolniki, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapevtiki z različnim režimom zdravljenja, vključno z monoklonskimi protitelesi, prejeli febeksostat 120 mg dnevno. Med študijo ni bilo opravljene raziskave o medsebojnem delovanju med zdravili ter med zdravilom in boleznijo. Zato ni mogoče izključiti možnega medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenim citotoksičnim zdravilom.

Rosiglitazon/substrati CYP2C8

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

Teofilin

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

Naproksen in drugi zaviralci glukuronidacije

Presnova febeksostata je odvisna od encimov uridin glukuronoziltransferaze (UGT). Zdravila, ki zavirajo glukuronidacijo, kot so NSAID in probenecid, lahko zato teoretično vplivajo na izločanje febeksostata. Pri zdravih prostovoljcih je bila sočasna uporaba febeksostata in naproksena v odmerku 250 mg dvakrat na dan povezana z večjo izpostavljenostjo febeksostatu (C_{max} 28 %, AUC 41 % in $t_{1/2}$ 26 %). V kliničnih študijah uporaba naproksena ali drugih NSAID/zaviralcev COX-2 ni bila povezana z nobenim klinično pomembnim povečanjem neželenih učinkov.

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

Induktorji glukuronidacije

Močni induktorji encimov UGT lahko pospešijo presnovo febeksostata in zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Zato se 1–2 tedna po uvedbi zdravljenja z močnimi induktorji glukuronidacije priporoča nadzor sečne kisline v serumu. Nasprotno pa lahko prenehanje zdravljenja z induktorjem povzroči povišane ravni febeksostata v plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

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

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

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

Dezipramin/substrati CYP2D6

Pokazalo se je, da je febeksostat *in vitro* šibek zaviralec CYP2D6. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so jemali febeksostat v odmerku 120 mg enkrat na dan, je prišlo do povprečno 22 % povečanja AUC dezipramina, substrata CYP2D6, kar kaže na potencialni šibek zaviralni učinek febeksostata na encim CYP2D6 *in vivo*. Zato ni pričakovati, da bi bilo treba pri sočasnem dajanju febeksostata z drugimi substrati za CYP2D6 prilagoditi odmerek učinkovin.

Antacidi

Pokazalo se je, da sočasno zaužitje antacida, ki vsebuje magnezijev hidroksid in aluminijev hidroksid, zakasni absorpcijo febeksostata (za približno 1 uro) in povzroči 32 % znižanje C_{max} , toda značilne spremembe AUC niso opazili. Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na uporabo antacida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri zelo majhnem številu nosečnic, niso pokazali neželenih učinkov febeksostata na

nosečnost ali zdravje zarodka/novorojenca. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Febuksostata med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh febuksostat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje učinkovine v mleko in slabši razvoj dojenih mladičev. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Febuksostata med dojenjem ne smete uporabljati.

Plodnost

Študije o razmnoževanju na živalih v odmerkih do 48 mg/kg/dan so pokazale, da ni z odmerkom odvisnih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek zdravila Febuksostat Krka na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po uporabi febuksostata so poročali o neželenih učinkih, kot so zaspanost, omotica, parestezija in zamegljen vid. Bolniki morajo biti pred vožnjo, uporabo strojev ali udeležbo v tveganih dejavnostih previdni, dokler niso povsem prepričani, da zdravilo Febuksostat Krka ne vpliva negativno na opravljanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnem preskušanju (4.072 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 10 mg do 300 mg), v študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (FAST študija: 3.001 bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila od 80 mg do 120 mg) in v obdobju trženja pri bolnikih s protinom, so zagoni protina, nenormalnosti delovanja jeter, driska, navzea, glavobol, omotica, dispneja, izpuščaji, srbenje, artralgijska, mialgijska, bolečina v okončinah, edem in utrujenost. Ti neželeni učinki so bili glede na resnost v glavnem blagi do zmerni. V obdobju trženja so poročali o redkih resnih preobčutljivostnih reakcijah na febuksostat, pri čemer so bile nekatere povezane s sistemskimi simptomi, in redkih dogodkih nenadne kardialne smrti.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s febuksostatom, so naštetih spodaj. Pogostnost temelji na študijah in izkušnjah v obdobju trženja pri bolnikih s protinom.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki v kombiniranih študijah 3. faze, dolgoročnih podaljšanih študijah, študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in v obdobju trženja pri bolnikih s protinom

Bolezni krvi in limfnega sistema	<u>Redki</u> pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Bolezni imunskega sistema	<u>Redki</u> anafilaktične reakcije*, preobčutljivost na zdravilo*
Bolezni endokrinega sistema	<u>Občasni</u> povečanje ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), hipotiroidizem [#]
Očesne bolezni	<u>Občasni</u> zamegljen vid

	<u>Redki</u> okluzija mrežnične arterije [#]
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti</u> *** zagoni protina <u>Občasni</u> diabetes mellitus, hiperlipidemija, zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase <u>Redki</u> zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, anoreksija
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> zmanjšanje libida, nespečnost <u>Redki</u> živčnost, depresivno razpoloženje [#] , motnje spanja [#]
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> glavobol, omotica <u>Občasni</u> parestezija, hemipareza, somnolenca, letargija [#] , spremenjeno okušanje, hipestezija, zmanjšana sposobnost voha <u>Redki</u> agevzija [#] , pekoč občutek [#]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Občasni</u> tinitus <u>Redki</u> vrtoglavica [#]
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> atrijska fibrilacija, palpitacije, nenormalni EKG, levokračni blok, (glejte poglavje Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize), <u>aritmija</u> [#] <u>Redki</u> nenadna kardialna smrt*
Žilne bolezni	<u>Občasni</u> hipertenzija, zardevanje, navali vročine, hemoragija (glejte poglavje Sindrom tumorske lize) <u>Redki</u> cirkulatoren kolaps [#]
Bolezni dihal	<u>Pogosti</u> dispneja <u>Občasni</u> bronhitis, okužba zgornjih dihal, okužba spodnjih dihal [#] , kašelj, rinoreja [#] <u>Redki</u> pljučnica [#]
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> driska**, navzea <u>Občasni:</u> bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha [#] , distenzija trebuha, gastroezofagealni refluks, bruhanje, suha usta, dispepsija, zaprtost, pogosto odvajanje blata, flatulenca, nelagodje v prebavilih, razjede v ustih, zatekanje ustnic [#] , pankreatitis <u>Redki</u> gastrointestinalna perforacija [#] , stomatitis [#]
Bolezni jeter in žolčevodov	<u>Pogosti</u> nenormalni rezultati jetrne funkcije** <u>Občasni</u> holelitiaza <u>Redki</u> hepatitis, zlatenica*, poškodba jeter*, holecistitis [#]

Bolezni kože in podkožja	<p><u>Pogosti</u> izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so se pojavili z manjšo pogostnostjo, glejte spodaj), srbenje</p> <p><u>Občasni</u> dermatitis, urtikarija, sprememba barve kože, razjede na koži, petehije, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, čezmerno znojenje, alopecija, ekcem[#], eritem, nočno znojenje[#], psoriaza[#], srbeč izpuščaj[#]</p> <p><u>Redki</u> toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomomi*, generaliziran izpuščaj (resen)*, ekxfoliativni izpuščaj, folikularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><u>Pogosti</u> artralgija, mialgija, bolečine v okončinah[#]</p> <p><u>Občasni</u> artralgija, artritis, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabeledost, mišični krči, mišična napetost, burzitis, otekanje sklepov[#], bolečine v križu[#], okorelost skeletnega mišičja[#], okorelost sklepov</p> <p><u>Redki</u> rabdomioliza*, sindrom rotatorne manšete rame[#], revmatična polimialgija[#]</p>
Bolezni ledvic in sečil	<p><u>Občasni</u> odpoved ledvic, nefrolitiaz, hematurija, polakisurija, proteinurija, nuja po odvajanju urina, vnetje sečil[#]</p> <p><u>Redki</u> tubulointersticijski nefritis*</p>
Motnje reprodukcije in dojk	<p><u>Občasni</u> erektilna disfunkcija</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p><u>Pogosti</u> edem, utrujenost</p> <p><u>Občasni</u> bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, bolečina[#], slabo počutje[#]</p> <p><u>Redki</u> žeja, občutek vročine[#]</p>
Preiskave	<p><u>Pogosti</u> zvišanje amilaze v krvi, znižanje števila trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število limfocitov, povečane vrednosti kreatina v krvi, povečane vrednosti kreatinina v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina, povečanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov, zvišanje ravni holesterola v krvi, zmanjšan hematokrit, povečanje laktat dehidrogenaze v krvi, povečanje kalija v krvi, povečanje INR[#]</p> <p><u>Redki</u> povečanje koncentracije glukoze v krvi, podaljšan aktiviran delni tromboplastinski čas, zmanjšano število rdečih krvnih celic, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi*</p>
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<p><u>Občasni</u> kontuzija</p>

* Neželeni učinki iz obdobja trženja.

** Driska povzročena z zdravljenjem in nenormalni testi jetrne funkcije pri kombiniranih študijah 3. faze, so bili pogostejši pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s kolhicinom.

*** Glejte poglavje 5.1 za incidenco izbruhov protina v posameznih randomiziranih kontroliranih

študijah 3. faze

Neželeni učinki iz študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom

Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja so se pojavile redke resne preobčutljivostne reakcije na febeksostat, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in anafilaktično reakcijo/šokom. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza sta opisani kot progresiven kožni izpuščaj z mehurčki ali razjedami na sluznici in draženjem oči. Preobčutljivostne reakcije na febeksostat so lahko povezane z naslednjimi simptomi: kožne reakcije, za katere je značilno: infiltriran makulopapulozen izpuščaj, generalizirani ali ekfoliativni izpuščaji, pa tudi razjede na koži, edem obraza, zvišana telesna temperatura, hematološke nepravilnosti kot je trombocitopenija in eozinofilija ter prizadetost enega ali več organov (jeter in ledvic z vključno tubulointersticijskim nefritisom) (glejte poglavje 4.4).

Izbruh protina se je pogosto pojavil takoj po začetku zdravljenja in v prvih mesecih. Zato pogostnost izbruhov protina pada v odvisnosti od časa. Za preprečevanje ponovnega zagona protina se priporoča preventivno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sindrom tumorske lize

Povzetek varnostnega profila

V randomizirani, dvojno slepi, ključni študiji 3. faze FLORENCE (FLO-01), kjer so primerjali febeksostat z alopurinolom (346 bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo zaradi hematološkega malignega obolenja in s srednje visokim do visokim tveganjem za TLS), je v celoti le 22 (6,4 %) bolnikov imelo neželene učinke, in sicer 11 (6,4 %) bolnikov v vsaki zdravljeni skupini. Večina neželenih učinkov je bilo bodisi milih ali zmernih.

Na splošno v FLORENCE študiji, glede na prejšnje izkušnje z zdravljenjem protina s febeksostatom, niso izpostavili nobenih posebnih varnostnih težav, z izjemo treh naslednjih neželenih učinkov (navedenih v preglednici 1 zgoraj):

Srčne bolezni:

Občasni: levokračni blok, sinusna tahikardija

Žilne bolezni:

Občasni: hemoragija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki vzamejo prevelik odmerek, je treba uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje protina, Zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline; oznaka ATC: M04AA03.

Mehanizem delovanja

Sečna kislina je končni produkt presnove purina pri ljudeh in nastaja v kaskadi hipoksantin → ksantin → sečna kislina. Obe stopnji v zgornji transformaciji katalizira ksantinska oksidaza. Febuksostat je derivat 2-ariltiazola, ki svoj terapevtski učinek zmanjšanja sečne kisline v serumu doseže s selektivnim zaviranjem ksantinske oksidaze. Febuksostat je močan, nepurinski selektivni zaviralec ksantinske oksidaze (NP-SIXO) z vrednostjo zaviranja K_i *in vitro* manj kot en nanomol na liter. Pokazalo se je, da je febuksostat močan zaviralec oksidiranih in reduciranih oblik ksantinske oksidaze. Febuksostat v terapevtskih koncentracijah ne zavira drugih encimov, ki so udeleženi pri presnovi purina ali pirimidina, kot so gvanin deaminaza, hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze, orotat fosforibozil transferaza, orotidin monofosfat dekarboksilaza ali purin nukleozid fosforilaza.

Klinična učinkovitost in varnost

Protin

Učinkovitost febuksostata je bila dokazana v treh ključnih študijah 3. faze (dve ključni študiji APEX in FACT ter dodatna študija CONFIRMS, ki so opisane v nadaljevanju) pri 4.101 bolnikih s hiperurikemijo in protinom. V vsaki ključni študiji 3. faze je febuksostat dokazal boljšo sposobnost zmanjšanja in vzdrževanja ravni sečne kisline v serumu v primerjavi z alopurinolom. Primarni izid učinkovitosti v študijah APEX in FACT je bil delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu v zadnjih 3 mesecih $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). V dodatni študiji 3. faze CONFIRMS, za katero so bili rezultati na voljo po prvi pridobitvi dovoljenja za promet s febuksostatom, je bil primarni izid učinkovitosti delež bolnikov, pri katerih je bil nivo sečne kisline v serumu na končnem pregledu $< 6,0$ mg/dl. Bolniki s presajenimi organi niso bili vključeni v študiji (glejte poglavje 4.2).

Študija APEX: Z alopurinolom in s placebom kontrolirana študija učinkovitosti febuksostata (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat – APEX) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, 28-tedenska študija 3. faze. Naključno je bilo razvrščenih tisoč dvainsedemdeset (1.072) bolnikov: placebo ($n = 134$), febuksostat 80 mg enkrat na dan ($n = 267$), febuksostat 120 mg enkrat na dan ($n = 269$), febuksostat 240 mg enkrat na dan ($n = 134$) ali alopurinol (300 mg enkrat na dan [$n = 258$] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu $\leq 1,5$ mg/dl ali 100 mg enkrat na dan [$n = 10$] za bolnike z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu $> 1,5$ mg/dl in $\leq 2,0$ mg/dl). Za ocenitev varnosti je bil uporabljen odmerek dvesto štirideset mg (240 mg) febuksostata (dvakratni najvišji priporočeni odmerek).

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

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

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

V preglednici 2 so povzeti izidi primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti:

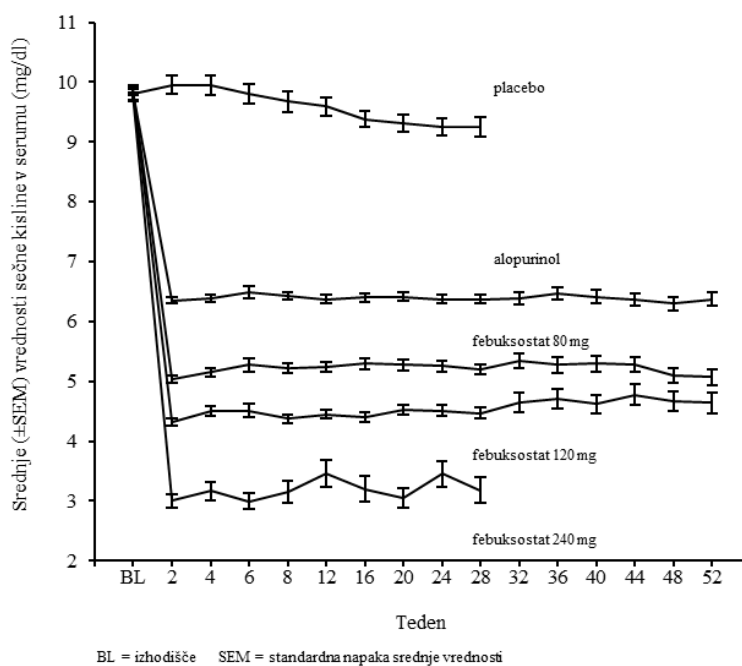
Preglednica 2 **Delež bolnikov s koncentracijo sečne kisline v serumu $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$)** **Zadnji trije mesečni obiski**

Študija	Febuksostat 80 mg enkrat na dan	Febuksostat 120 mg enkrat na dan	Alopurinol 300/ 100 mg enkrat na dan ¹
APEX (28 tednov)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 tednov)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Združeni rezultati	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

¹ za analize so bili zbrani podatki bolnikov, ki so prejeli bodisi 100 mg enkrat na dan (n = 10: bolniki s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl) ali 300 mg enkrat na dan (n = 509)
* p < 0,001 v primerjavi z alopurinolom, # p < 0,001 v primerjavi z 80 mg

Febuksostat je takoj in dolgotrajno znižal vrednosti sečne kisline v serumu. Znižanje vrednosti sečne kisline v serumu na < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) so opazili pri obisku v 2. tednu, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja. Srednje vrednosti sečne kisline v serumu glede na čas za vsako skupino dveh ključnih študij 3. faze so prikazane na sliki 1.

Slika 1: Srednje vrednosti sečne kisline v serumu v kombiniranih ključnih študijah 3. faze



Opomba: 509 bolnikov je prejelo alopurinol v odmerku 300 mg enkrat na dan; 10 bolnikov s serumskim kreatininom > 1,5 in ≤ 2,0 mg/dl je prejelo odmerek 100 mg enkrat na dan (10 od 268 bolnikov v študiji APEX). Za ocenitev varnosti febeksostata ob dvakratnem najvišjem priporočenem odmerku so uporabili 240 mg febeksostata.

Študija CONFIRMS: študija CONFIRMS je randomizirana, kontrolirana, 26-tedenska študija 3. faze, v kateri se je ocenjevalo varnost in učinkovitost 40 mg in 80 mg odmerkov febeksostata v primerjavi s 300 mg ali 200 mg odmerki alopurinola pri bolnikih s protinom in hiperurikemijo. Skupno je bilo vključenih 2.269 bolnikov: febeksostat 40 mg na dan (n = 757), febeksostat 80 mg na dan (n = 756) ali alopurinol 300/200 mg na dan (n = 756). Najmanj 65 % bolnikov v tej študiji je imelo blago do zmerno okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina 30–89 ml/min). Preventivno zdravljenje zagonov protina je bilo obvezno v času 26 tednov. Delež bolnikov z nivojem sečne kisline v serumu

na končnem pregledu < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) je bil 45 % pri odmerku 40 mg febeksostata, 67 % pri 80 mg febeksostata oziroma 42 % pri 300/200 mg alopurinola.

Primarni izid v podskupini bolnikov z okvaro delovanja ledvic

V študiji APEX je bila ocenjena učinkovitost pri 40 bolnikih z okvaro delovanja ledvic (tj. izhodiščna vrednost kreatinina v serumu > 1,5 mg/dl in ≤ 2,0 mg/dl). Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela alopurinol, je bila višina odmerka omejena na 100 mg enkrat na dan. Primarni izid učinkovitosti je bil v skupini, ki je jemala febeksostat, dosežen pri 44 % (80 mg enkrat na dan), 45 % (120 mg enkrat na dan) in 60 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v primerjavi z 0 % v skupinah, ki so prejemale alopurinol 100 mg enkrat na dan ali placebo.

Klinično pomembnih razlik v odstotku znižanja koncentracije sečne kisline v serumu pri zdravih prostovoljcih niso opazili ne glede na njihovo ledvično delovanje (58 % v skupini z normalnim delovanjem ledvic in 55 % v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic).

Analiza pri bolnikih s protinom in okvaro ledvic je bila nato določena v študiji CONFIRMS in pokazala, da je bil febeksostat statistično pomembno učinkovitejši pri zmanjševanju serumskih ravni sečne kisline na < 6 mg/dl v primerjavi z alopurinolom 300 mg/200 mg pri bolnikih s protinom in blago do zmerno okvaro ledvic (65 % bolnikov).

Primarni izid v podskupini bolnikov z vrednostmi sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl

Približno 40 % bolnikov (iz obeh študij APEX in FACT) je imelo izhodiščno vrednost sečne kisline v serumu ≥ 10 mg/dl. V tej podskupini je bil primarni izid učinkovitosti (sUA < 6,0 mg/dl pri zadnjih treh pregledih) dosežen pri 41 % (80 mg enkrat na dan), 48 % (120 mg enkrat na dan) in 66 % (240 mg enkrat na dan) bolnikov v skupinah, ki je jemala febeksostat v primerjavi z 9 % v skupini, zdravljeni z alopurinolom 300 mg ali 100 mg enkrat na dan, in 0 % v placebo skupini.

V študiji CONFIRMS je bil delež bolnikov, pri katerih je bil dosežen primarni izid učinkovitosti (sUA < 6,0 mg/dl pri zadnjem pregledu) in z začetno vrednostjo sečne kisline ≥ 10 mg/dl, ki so bili zdravljeni z 40 mg febeksostata enkrat na dan 27 % (66/249), 80 mg febeksostata enkrat na dan 49 % (125/254) v primerjavi z 31 % (72/230) bolnikov, zdravljenih z 300 mg/200 mg alopurinola enkrat na dan.

Klinični izidi: Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina

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

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

Delež bolnikov, pri katerih je bilo treba zdraviti izbruh protina (v študijah APEX in FACT), je bil številčno nižji v skupinah, ki so glede na izhodiščno vrednost dosegle povprečno vrednost urata v serumu < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ali < 4,0 mg/dl, v primerjavi s skupino, ki je dosegla povprečne vrednosti urata v serumu ≥ 6,0 mg/dl v obdobju zadnjih 32 tednov zdravljenja (v intervalih teden 20–24 do teden 49–52).

Med študijo CONFIRMS je bil delež bolnikov, ki so potrebovali zdravljenje zaradi izbruhov protina

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

Dolgotrajne, odprte podaljšane raziskave

EXCEL študija (C02-021): Excel študija, študija podaljšanje varnosti 3. faze, je potekala tri leta in je bila odprta, multicentrična, randomizirana, s kontrolno skupino zdravljeno s alopurinolom, za bolnike, ki so zaključili ključne študije 3. faze (APEX in FACT). Skupaj je bilo vključenih 1.086 bolnikov in sicer: febeksostat 80 mg enkrat na dan (n = 649), febeksostat 120 mg enkrat na dan (n = 292) in alopurinol 300/100 mg enkrat na dan (n = 145). Približno 69 % zdravljenih bolnikov je doseglo končno stabilno stanje brez potrebne spremembe režima zdravljenja. Bolnike, ki so imeli 3 zaporedne vrednosti sUA na ravni > 6,0 mg/dl, so iz raziskave izključili.

Nivo serumskih uratov se je ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (tj. 91 % in 93 % bolnikov, ki so bili na začetnem zdravljenju s febeksostatom 80 mg in 120 mg je imelo po 36 mesecih nivo sUA < 6 mg/dl).

Triletni podatki so pokazali zmanjšanje napadov protina in manj kot 4 % bolnikov je potrebovalo nadaljnjo zdravljenje izbruhov protina (tj. več kot 96 % bolnikov ni bilo potrebno zdraviti zaradi izbruhov protina) v mesecih 16 - 24 in v mesecih 30 - 36.

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

Študija FOCUS (TMX-01-005), faze 2, odprta, multicentrična, podaljšane varnosti za bolnike, je potekala 5 let pri bolnikih, ki so zaključili 4 tedne trajajočo dvojno slepo študijo TMX-00-004 zdravljenja s febeksostatom.

Vključenih je bilo 116 bolnikov, ki so prejeli prvotni odmerek febeksostat 80 mg enkrat na dan. 62 % bolnikov ni potrebovalo prilagajanja odmerka za vzdrževanje sUA < 6 mg/dl, 38 % bolnikov pa je potrebovalo prilagoditev odmerjanja za doseg končnega ciljnega stabilnega odmerka.

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

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

Dolgoročne študije iz obdobja trženja

Študija CARES je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepo preskušanje neinferiornosti, kjer so primerjali srčno-žilne izide pri febeksostatu v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s protinom in hudimi srčno-žilnimi boleznimi vključno z miokardnim infarktom (MI), hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pektoris, koronarnega ali cerebralnega revaskularizacijskega postopka, možgansko kapjo, hospitalizacijo zaradi prehodnega ishemičnega napada, periferno vaskularno boleznijo ali sladkorno boleznijo z dokazi mikrovaskularne ali makrovaskularne bolezni. S ciljem, da se doseže vrednost sečne kisline v serumu pod 6 mg/dl, je bil odmerek febeksostata titriran od 40 mg do največ 80 mg (ne glede na ledvično funkcijo), odmerek v velikosti 100 mg alopurinola pa je bil dan v korakih od 300 do 600 mg pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago ledvično okvaro ter po korakih od 200 do 400 mg pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro.

Primarni opazovani dogodek študije CARES je bil čas do prvega pojava MACE, ki je sestavljen iz miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida, smrti zaradi srčno-žilnega vzroka in nestabilne angine pektoris z nujno koronarno revaskularizacijo.

Opazovane dogodke (primarne in sekundarne) so preučili v skladu z analizo vključenih bolnikov (ITT - *Intention-To-Treat*), ki je vključevala vse bolnike, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepega zdravila v preskušanju.

Skupno je preskušanje predčasno prekinilo 56,6% bolnikov, 45% bolnikov pa ni opravilo vseh obiskov v okviru preskušanja.

Skupno so spremljali 6190 bolnikov v povprečnem obdobju 32 mesecev, mediana trajanja izpostavljenosti je bila 728 dni za skupino bolnikov zdravljenih s febeksostatom (n=3098) in 719 dni za skupino, ki je prejela alopurinol (n=3092).

Stopnja primarnega opazovanega dogodka MACE je bila v skupini, ki je prejela febeksostat podobna kot v skupini, ki je prejela alopurinol (10,8% v primerjavi z 10,4% bolnikov; razmerje ogroženosti [HR] 1,03; dvostranski ponavljajoči se 95% interval zaupanja [IZ] 0,89-1,21).

Pri analizi posameznih sestavnih elementov MACE je bila stopnja srčno-žilnih smrti značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (4,3% v primerjavi s 3,2% bolnikov; HR 1,34; 95% IZ 1,03-1,73). Stopnje drugih dogodkov MACE so bile v skupini, ki je prejela febeksostat podobne kot v skupini, ki je prejela alopurinol, in sicer: MI brez smrtnega izida (3,6% v primerjavi z 3,8% bolnikov; HR 0,93; 95% IZ 0,72-1,21), možganska kap brez smrtnega izida (2,3% v primerjavi z 2,3% bolnikov; HR 1,01; 95% IZ 0,73-1,41) in nujna revaskularizacija zaradi nestabilne angine pektoris (1,6% v primerjavi z 1,8% bolnikov; HR 0,86; 95% IZ 0,59-1,26). Stopnja umrljivosti zaradi kateregakoli vzroka je bil prav tako značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (7,8% v primerjavi z 6,4% bolnikov; HR 1,22; 95% IZ 1,01-1,47), kar je predvsem posledica višje stopnje srčno-žilnih smrti v tej skupini (glejte poglavje 4.4).

Stopnja odobrenih hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, bolnišničnih sprejemov zaradi aritmij, ki niso povezani z ishemijsko, venoznih tromboemboličnih dogodkov in hospitalizacij zaradi prehodnih ishemičnih napadov, so bili primerljivi v skupini, ki je prejela febeksostat in alopurinol.

Študija FAST je prospektivna, randomizirana, odprta, slepa študija opazovanega dogodka, v kateri so primerjali srčno-žilni varnostni profil febeksostata v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s kronično hiperurikemijo (za primere, kjer je že prišlo do odlaganja uratov) in srčno-žilne faktorje tveganja (npr. bolniki stari 60 let ali več z najmanj enim srčno-žilnim faktorjem tveganja). Upravičeni bolniki so pred randomizacijo prejeli alopurinol, po potrebi pa so bile narejene prilagoditve njihovih odmerkov v skladu s klinično presojo, EULAR priporočili in z odobrenim odmerjanjem. Ob koncu uvodne faze preskušanja, so bili bolniki z vrednostmi sUA <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) ali tisti, ki so prejeli največji še prenosljiv odmerek ali največji dovoljeni odmerek alopurinola, randomizirani v razmerju 1:1. za zdravljenje s febeksostatom ali alopurinolom. Primarni opazovani dogodek študije FAST je bil čas do prvega pojava katerega koli dogodka, ki je vključen v Antiagregacijskem sodelovanju preskuševalcev (Anti-Platelet Trialists' Collaboration - APTC) skupni opazovani dogodek, ki vključujejo: i) hospitalizacijo zaradi miokardnega infarkta brez smrtnega izida/pozitiven biomarker za akutni koronarni sindrom (AKS), ii) možgansko kap brez smrtnega izida, iii) srčno-žilna smrt. Primarna analiza se opira na pristop med zdravljenjem (OT - on-treatment approach).

Na splošno je bilo randomiziranih 6.128 bolnikov, 3.063 v skupino zdravljenih s febeksostatom in 3.065 zdravljenih z alopurinolom.

V primarni OT analizi je bil febeksostat neinferioren v primerjavi z alopurinolom glede na pojavnost primarnega opazovanega dogodka, ki se je pojavil pri 172 bolnikih (1,72/100 bolnikov-let) pri jemanju febeksostata v primerjavi z 241 bolniki (2,05/100 bolnikov-let) pri jemanju alopurinola, s prilagojenim HR 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p < 0,001$. OT analiza primarnega opazovanega dogodka v podskupini bolnikov z MI, kapjo ali AKS v preteklosti, ni pokazala nobene statistično značilne razlike v zdravljenih skupinah: bilo je 65 (9,5%) bolnikov z dogodki v skupini zdravljeni s febeksostatom in 83 (11,8%) bolnikov z dogodki v skupini zdravljeni z alopurinolom; prilagojen HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Zdravljenje s febeksostatom ni bilo povezano s povečanim srčno-žilni smrti ali smrti zaradi vseh razlogov, na splošno ali v podskupini bolnikov z izhodiščno anamnezo MI, kapi ali AKS. Na splošno je bilo manj smrti v skupini zdravljeni s febeksostatom (62 srčno-žilnih smrti in 108 smrti zaradi vseh razlogov), kot v skupini zdravljeni z alopurinolom (82 srčno-žilnih smrti in 174 smrti zaradi vseh razlogov).

V skupini zdravljeni s febeksostatom je bilo manjše zmanjšanje vrednosti uratne kisline glede na skupino zdravljeno z alopurinolom.

Sindrom tumorske lize

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

V študiji FLORENCE, ki je bila randomizirana (1 : 1), dvojno slepa, ključna študija 3. faze, so primerjali, kako febeksostat 120 mg enkrat na dan in alopurinol 200 do 600 mg dnevno (povprečni dnevni odmerek alopurinola [\pm standardna deviacija]: $349,7 \pm 112,90$ mg), vplivata na serumske vrednosti sečne kisline. Bolniki, ki so lahko prisostvovali študiji, so bili kandidati za zdravljenje z alopurinolom ali pa niso imeli na voljo razburikaze. Primarni cilji so bili površina serumske sečne kisline pod krivuljo (AUCsUA₁₋₈) in sprememba vrednosti serumskega kreatinina (sC) na samem začetku in do dneva 8.

V celoti je bilo vključenih 346 bolnikov s hematološkim malignim obolenjem, pri katerih poteka zdravljenje s kemoterapijo in s srednje visokim/visokim tveganjem za nastanek sindroma tumorske lize. Srednja AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata ($514,0 \pm 225,71$ proti $708,0 \pm 234,42$; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: $-196,794$ [95 % interval zaupanja: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Tudi srednja serumska vrednost sečne kisline je bila značilno manjša pri uporabi febeksostata od prvih 24 ur zdravljenja naprej in v vseh nadaljnjih časovnih točkah. Srednja vrednost spremembe kreatinina pri febeksostatu in alopurinolu ni bila pomembna ($-0,83 \pm 26,98$ proti $-4,92 \pm 16,70$; razlika povprečne vrednosti najmanjšega kvadrata: $4,0970$ [95 % interval zaupanja: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Pri sekundarnih izidih ni bilo izmerjenih pomembnih razlik glede incidence laboratorijske TLS (8,1 % pri febeksostatu oziroma 9,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje: $0,875$ [95% interval zaupanja: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) in klinične TLS (1,7% pri febeksostatu oziroma 1,2 % pri alopurinolu; relativno tveganje: $0,994$ [95 % interval zaupanja: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Incidenca z zdravljenjem povezanih znakov in simptomov ter neželenih učinkov je bila 67,6 % proti 64,7 % in 6,4 % za febeksostat v primerjavi s 6,4 % pri alopurinolu. V študiji FLORENCE se je pri febeksostatu pokazalo boljše uravnavanje vrednosti sečne kisline v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih, ki so bili predvideni za prejem slednjega zdravila. Na voljo ni podatkov, ki bi primerjali febeksostat z razburikazo.

Učinkovitost in varnost febeksostata nista bili dokazani pri bolnikih z akutno hudo TLS, npr. pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z drugimi zdravili za zniževanje uratov ni bilo uspešno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih prostovoljcih so se največje plazemske koncentracije (C_{max}) in površine pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC) febeksostata po enkratnem in večkratnih odmerkih 10 mg do 120 mg povečevale sorazmerno z odmerkom. Za odmerke med 120 mg in 300 mg so za febeksostat opazili povečanje AUC, ki je bilo večje od sorazmernega z odmerkom. Za odmerke med 10 mg do 240 mg, ki se dajejo vsakih 24 ur, ni omembe vrednega kopičenja. Povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) febeksostata je približno 5 do 8 ur.

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike so bile izvedene pri 211 bolnikih s hiperurikemijo in protinom, zdravljenih s febeksostatom 40–240 mg enkrat na dan. Na splošno se parametri farmakokinetike febeksostata, ocenjeni v teh analizah, ujemajo s tistimi, ki so jih pridobili pri zdravih osebah, kar kaže, da so zdrave osebe ustrezne za oceno farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih s protinom.

Absorpcija

Febeksostat se hitro (t_{max} 1,0–1,5 h) in dobro absorbira (vsaj 84 %). Po enkratnem ali ponavljajočem se peroralnem odmerku 80 mg enkrat na dan je C_{max} približno 2,8–3,2 $\mu\text{g/ml}$, pri odmerku 120 mg pa 5,0–5,3 $\mu\text{g/ml}$. Absolutne biološke uporabnosti tablet febeksostata niso raziskovali.

Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih 80 mg enkrat na dan ali enkratnem odmerku 120 mg z obrokom, bogatim z maščobami, se je vrednost C_{max} znižala za 49 % oz. 38 %, AUC pa za 18 % oz. 16 %. Vendar pa klinično pomembnih sprememb znižanja sečne kisline v serumu niso opazili (ponavljajoči se odmerek 80 mg). Zato se lahko febeksostat jemlje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) febeksostata je po peroralnih odmerkih 10–300 mg od 29 do 75 l. Delež vezave febeksostata na plazemske beljakovine je približno 99,2 %, (primarno na albumin) in je enak pri koncentracijah, doseženih z odmerki 80 mg in 120 mg. Delež vezave aktivnih presnovkov na plazemske beljakovine je približno 82 % do 91 %.

Biotransformacija

Večji del presnove febeksostata poteka s konjugacijo prek encimskega sistema uridin difosfat glukoronoziltransferaze (UDPGT) in z oksidacijo s citokromi P450 (CYP). Identificirali so štiri farmakološko aktivne hidroksilirane presnovke, od katerih se trije pojavljajo v plazmi pri ljudeh. *In vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da ti oksidirani presnovki nastajajo pretežno s CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ali CYP2C9, febeksostat glukuronid pa nastane pretežno z UGT 1A1, 1A8 in 1A9.

Izločanje

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih febeksostata 80 mg pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro, se vrednost C_{\max} febeksostata ni spremenila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Povprečni skupni AUC febeksostata se je povešal za približno 1,8-krat od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupini oseb z normalnim delovanjem ledvic na 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v skupini s hudo motnjo delovanja ledvic. C_{\max} aktivnih presnovkov se je povešala za 2-krat in AUC za 4-krat. Kljub temu pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Okvarjeno delovanje jeter

Po večkratnih odmerkih febeksostata 80 mg pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter se C_{\max} in AUC febeksostata in njegovih presnovkov nista pomembneje spremenili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli.

Starost

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata se AUC febeksostata ali njegovih presnovkov pri starostnikih ni pomembneje spremenila v primerjavi z mlajšimi zdravimi osebami.

Spol

Po večkratnih peroralnih odmerkih febeksostata sta bili C_{\max} za 24 % in AUC za 12 % večji pri ženskah kot pri moških. Korigirane vrednosti C_{\max} in AUC glede na telesno maso so pri obeh spolih podobne. Prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so se učinki v glavnem pokazali le pri izpostavljenosti, ki je bila večja od največje izpostavljenosti človeka.

Farmakokinetično modeliranje in simulacija podatkov, pridobljenih pri podganah, kaže, da je treba kliničen odmerek merkaptopurina/azatioprina ob sočasnem jemanju s febeksostatom, zmanjšati na 20 % ali manj prvotno predpisanega odmerka, da se izognemo morebitnim hematološkim učinkom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Karcinogeneza, mutageneza, škodljivo delovanje na plodnost

Pri podganjih samcih so opazili statistično pomembno večjo pojavnost tumorjev sečnega mehurja (prehodnocelični papilom in karcinom) samo v povezavi s ksantinskimi kamni pri skupini, ki je bila izpostavljena visokim odmerkom, približno 11-kratni izpostavljenosti človeka. Pri drugih vrstah tumorjev niso opazili pomembnega povečanja pri podganjih ali mišjih samcih in samicah. Ti dogodki so posledica vrstno značilne presnove purina in sestave urina in nimajo pomena za klinično uporabo.

Pri vrsti standardnih testov za ugotavljanje genotoksičnosti biološko pomembnih genotoksičnih učinkov febeksostata niso ugotovili.

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

Znakov vpliva na plodnost, teratogenih učinkov ali škodljivih učinkov na plod zaradi febeksostata niso ugotovili. Visoki odmerki (približno 4,3-kratna izpostavljenost človeka) so bili toksični za mater, kar je vplivalo tudi na zmanjšanje indeksa odstavljanja in slabši razvoj podganjih mladičev. Študije na brejih podganjih samicah (pri približno 4,3-kratni izpostavljenosti človeka) in brejih kunčjih samicah (pri približno 13-kratni izpostavljenosti človeka) niso pokazale teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

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

Filmska obloga:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

14 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/005

28 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/006

56 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/007

84 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. marec 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Krka 80 mg filmsko obložene tablete

febuksostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

14 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/001

28 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/002

56 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/003

84 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Febuksostat Krka 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Krka 120 mg filmsko obložene tablete

febuksostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

14 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/005

28 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/006

56 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/007

84 filmsko obloženih tablet: EU/1/18/1347/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Febuksostat Krka 120 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT (PVC/PVDC/PVC//AI)

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Krka 80 mg tablete

febuksostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. IME ZDRAVILA

Febuksostat Krka 120 mg tablete

febuksostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Febuksostat Krka 80 mg filmsko obložene tablete Febuksostat Krka 120 mg filmsko obložene tablete febuksostat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Febuksostat Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Febuksostat Krka
3. Kako jemati zdravilo Febuksostat Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Febuksostat Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Febuksostat Krka in za kaj ga uporabljamo

Tablete Febuksostat Krka vsebujejo učinkovino febuksostat in jih uporabljamo za zdravljenje protina, ki je povezan z izločanjem substance, ki se imenuje sečna kislina (urati) v telesu. Pri nekaterih ljudeh se lahko koncentracija sečne kisline v krvi poveča in če postane previsoka, sečna kislina ni več topna. Ko pride do tega, se v sklepih in ledvicah začnejo odlagati uratni kristali. Ti kristali lahko povzročijo nenadne hude bolečine, pordelost, toploto in oteklost v sklepu (znano kot izbruh protina). Nezdravljeni izbruhi protina lahko povzročijo odlaganje večjih depozitov uratov v sklepih in okoli njih, ki se imenujejo tofi. Tofi lahko poškodujejo sklepe in kosti.

Zdravilo Febuksostat Krka zmanjšuje ravni sečne kisline. Jemanje zdravila Febuksostat Krka enkrat na dan ohranja nizko raven sečne kisline in prepreči nastanek kristalov, dolgoročno pa zmanjša simptome. Ohranjanje nizke ravni sečne kisline dovolj dolgo lahko povzroči tudi zmanjšanje tofov.

Zdravilo Febuksostat Krka 120 mg tablete uporabljamo tudi za zdravljenje in preprečevanje visokih ravni sečne kisline v krvi, ki se lahko pojavijo ob začetku zdravljenja krvnega raka s kemoterapijo. Rakaste celice se med kemoterapijo razkrojijo, posledično pa se poveča raven sečne kisline v krvi razen, če se prekine tvorba sečne kisline.

Zdravilo Febuksostat Krka je za odrasle.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Febuksostat Krka

Ne jemljite zdravila Febuksostat Krka

- če ste alergični na febuksostat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Febuksostat Krka se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste imeli srčno popuščanje, težave s srcem ali možgansko kap,
- če imate ali ste imeli bolezen ledvic in/ali resne alergijske reakcije na alopurinol (zdravilo za zdravljenje protina),

- če imate ali ste imeli bolezen jeter ali nenormalne rezultate jetrnih testov,
- če se zdravite zaradi visokih ravni sečne kisline, ki so posledica Lesch-Nyhanovega sindroma (redka dedna bolezen, pri kateri je v krvi preveč sečne kisline),
- če imate težave s ščitnico.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Febuksostat Krka pojavijo alergijske reakcije, prenehajte jemati zdravilo (glejte tudi poglavje 4). Možni simptomi alergijske reakcije so:

- izpuščaj, vključno z resnejšimi oblikami (npr. mehurji, vozlički, srbeč, eksfoliativen izpuščaj), srbenje
- otekanje okončin in obraza
- oteženo dihanje
- zvišana telesna temperatura s povečanimi bezgavkami
- in tudi resna, življenjsko nevarna alergijska stanja z zastojem srca in s krvožilnim zastojem.

Zdravnik se lahko odloči, da za stalno prekine zdravljenje z zdravilom Febuksostat Krka.

Redko so se pri jemanju febuksostata pojavili potencialno življenjsko nevarni kožni izpuščaji (Stevens-Johnsonov sindrom), ki so vidni na začetku kot rdečkaste, tarči podobne pike ali krožne lise, pogosto z mehurjem v sredini trupa. Spremljajo ga lahko razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in konjunktivitis (rdeče in zatečene oči). Izpuščaj se lahko razvije v razširjeno mehurjenje ali luščenje kože.

Če se je pri vas po jemanju febuksostata razvil Stevens-Johnsonov sindrom, ne smete nikoli ponovno začeti jemati zdravila Febuksostat Krka. Če se pri vas razvije izpuščaj ali ti kožni simptomi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom in mu povejte, da jemljete to zdravilo.

Če imate trenutno izbruh protina (nenadni občutek hude bolečine, napetosti, pordelosti, toplote in oteklosti sklepa), počakajte, da izbruh protina mine, preden začnete zdravljenje z zdravilom Febuksostat Krka.

Pri nekaterih ljudeh se izbruh protina lahko pojavi, ko začnejo jemati nekatera zdravila, ki nadzirajo ravni sečne kisline. Do izbruha ne pride pri vseh ljudeh, vendar se lahko pojavi tudi, če jemljete zdravilo Febuksostat Krka, še zlasti v prvih tednih ali mesecih zdravljenja. Pomembno je, da z jemanjem zdravila Febuksostat Krka nadaljujete tudi, če pride do izbruha protina, saj zdravilo Febuksostat Krka še vedno znižuje raven sečne kisline. Čez čas se bodo izbruhi protina pojavljali manj pogosto in bodo manj boleči, če boste nadaljevali z jemanjem zdravila Febuksostat Krka vsak dan.

Zdravnik vam bo pogosto predpisal druga zdravila, če bodo potrebna za preprečevanje ali zdravljenje simptomov izbruhov protina (kot so bolečine in oteklost sklepov).

Pri bolnikih, ki imajo zelo visoke vrednosti sečne kisline (npr. tisti, ki prejemajo kemoterapijo zaradi rakavega obolenja), lahko zdravila za zniževanje sečne kisline vodijo v odlaganje ksantina v sečilih, z možnimi kamni, čeprav tega ni bilo opaženo pri bolnikih, ki so se zdravili s febuksostatom zaradi sindroma tumorske lize.

Zdravnik vas bo morda napotil na krvne preiskave, da preveri, ali vaša jetra normalno delujejo.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne dajajte otrokom, starim manj kot 18 let, saj varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Febuksostat Krka

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zlasti pomembno je, da zdravnika ali farmacevta obvestite, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin, da bo zdravnik ocenil, ali so potrebni ustrezni ukrepi, saj lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Febuksostat Krka:

- merkaptopurin (uporablja se za zdravljenje raka),
- azatioprin (uporablja se za zaviranje imunskega odziva),
- teofilin (uporablja se za zdravljenje astme).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo Febuksostat Krka škodljivo vpliva na nerojenega otroka. Zdravila Febuksostat Krka med nosečnostjo ne smete jemati. Ni znano, ali zdravilo Febuksostat Krka prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, ne smete jemati zdravila Febuksostat Krka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zavedajte se, da lahko med jemanjem zdravila postanete omotični, zaspani, imate zamegljen vid in začutite otrplost ali ščemenje. Če se pojavi karkoli od navedenega, ne smete voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Febuksostat Krka vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Febuksostat Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Običajni odmerek je ena tableta na dan. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.
- Tableto pogoltnite. Lahko jo jemljete s hrano ali brez nje.

Protin

Zdravilo Febuksostat Krka je na voljo v obliki 80 mg tablet ali 120 mg tablet. Zdravnik vam bo predpisal za vas ustrezno jakost.

Z jemanjem zdravila Febuksostat Krka nadaljujte vsak dan, tudi ko pri vas ne pride do izbruha ali poslabšanja protina.

Preventiva in zdravljenje visokih vrednosti sečne kisline pri bolnikih, ki zdravijo rakava obolenja s kemoterapijo

Zdravilo Febuksostat Krka je na voljo kot 120 mg tableta.

Začnite jemati zdravilo Febuksostat Krka dva dni pred kemoterapijo in z jemanjem nadaljujte v skladu z zdravnikovimi navodili. Po navadi je zdravljenje kratkoročno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Febuksostat Krka, kot bi smeli

V primeru nenamerno vzetega prevelikega odmerka se o tem, kaj morate storiti, posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližji urgentni oddelek za nezgode in nujne primere.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Febuksostat Krka

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Febuksostat Krka, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Febuksostat Krka

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila Febuksostat Krka, razen če vam je to svetoval zdravnik. Če prenehate jemati zdravilo Febuksostat Krka, se lahko ravni sečne kisline znova povišajo in pride do poslabšanja simptomov zaradi nastajanja novih kristalov urata v sklepih in ledvicah.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Prenehajte jemati zdravilo in nemudoma pokličite zdravnika ali pojdite na oddelek za nujno medicinsko pomoč najbližje bolnišnice, če se pojavijo naslednji redki (pojavijo se pri 1 od 1.000 bolnikov) neželeni učinki, saj jim lahko sledijo resne alergijske reakcije:

- anafilaktične reakcije, preobčutljivost na zdravilo (glejte tudi poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi"),
- potencialno življenjsko nevarni kožni izpuščaji, za katere je značilna tvorba mehurčkov, luščenje kože in notranjih površin telesnih votlin, npr. ust in spolovil, boleče razjede v območju ust in/ali spolovil, ki jih spremlja povišana telesna temperatura, boleče grlo in utrujenost (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza) ali povečane bezgavke, povečanje jeter, hepatitis (vse do jetrne odpovedi), povečanje števila belih krvničk v krvi (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi – sindrom DRESS) (glejte poglavje 2),
- kožni izpuščaji po vsem telesu.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi testov delovanja jeter,
- driska,
- glavobol,
- izpuščaj (vključno z različnimi tipi izpuščajev, ki so naštetih spodaj med "občasnimi" in "redkimi"),
- občutek siljenja na bruhanje,
- povečano pojavljanje znakov protina,
- lokalizirana oteklina zaradi zastajanja tekočine v tkivu (edem),
- omotičnost,
- težko dihanje,
- srbenje,
- bolečine v udih in mišicah ali sklepov,
- utrujenost.

Ostali neželeni učinki, ki niso omenjeni zgoraj, so naštetih spodaj.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšan apetit, spremembe ravni sladkorja v krvi (sladkorna bolezen), katerih simptom je huda žeja, povišane ravni maščob v krvi, povečanje telesne mase,
- izguba spolne sle,
- težave s spanjem, zaspanost,
- občutek odrevenelosti, občutek ščemenja, zmanjšano ali spremenjeno zaznavanje (hipestezija, hemipareza ali parestezija), sprememba čuta za okušanje, zmanjšanje občutka za vonj (hiposmija),
- nenormalnosti izvidov EKG, neenakomeren ali hiter srčni utrip, občutek bitja srca (palpitacija),
- vročinski oblivi (npr. pordelost obraza ali vratu), zvišan krvni tlak, krvavitev (hemoragija, opažena samo pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo zaradi bolezni krvi),
- kašelj, nelagodje ali bolečina v prsnem košu, vnetje nosne sluznice ali/in žrela (vnetje zgornjih dihalnih poti), bronhitis, vnetje spodnjih dihalnih poti,
- suha usta, bolečine/nelagodje v trebuhu ali napenjanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, zgaga/slaba prebava, zaprtost, pogostejše izločanje blata, bruhanje, občutek nelagodja v trebuhu,
- srbeč izpuščaj, koprivnica, vnetje ali sprememba barve kože, rdečkasto ali škrlatno obarvane pike na koži, drobne, sploščene rdeče pike na koži, rdečkaste lise na koži, pokrite z majhnimi izboklinami, izpuščaj, rdečkasta in pikasta področja na koži, čezmerno znojenje, nočno znojenje, alopecija, rdečina kože (eritem), psoriaza, ekcem, druge vrste kožnih težav,
- mišični krči, mišična oslabeledost, burzitis ali artritis (vnetje sklepov, ki ga običajno spremlja bolečina, oteklina ali otrdelost), bolečine v hrbtenici, togost mišic in/ali sklepov, mišični spazmi,
- kri v urinu, nenormalno pogosto uriniranje, nenormalni rezultati testov urina (povišana raven beljakovin v urinu), oslabeledo delovanje ledvic, vnetje sečil,

- bolečine v prsih, nelagodnost v prsih,
- žolčni kamni v žolčniku in žolčnih vodih (holelitiaza),
- povišana raven spodbujevalnega hormona ščitnice (TSH) v krvi,
- spremembe v krvni sliki ali v številu krvnih celic ali krvnih ploščic (nenormalni rezultati krvnih preiskav),
- ledvični kamni,
- težave z erekcijo,
- zmanjšana aktivnost tiroidne žleze,
- motnje vida, spremembe vida,
- zvenenje v ušesih,
- izcedek iz nosu,
- razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke: običajni simptomi so bolečina v trebuhu, občutek siljenja na bruhanje in bruhanje,
- nujna potreba po odvajanju urina,
- bolečina,
- slabo počutje,
- povečanje INR,
- poškodba zaradi udarca,
- otekanje ustnic.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) so:

- okvara mišic, stanje, ki je lahko v redkih primerih resno. To lahko povzroči težave z mišicami in še posebej, če jih spremljata slabo počutje in vročina, je to lahko posledica neobičajnega razkroja mišičnega tkiva. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če imate bolečine v mišicah, občutljive ali šibke mišice.
- Hudo otekanje spodnjih slojev kože, predvsem v področju oči, spolovil, dlani, stopal ali jezika, z možno nenadno otežitvijo dihanja.
- Zvišana telesna temperatura v kombinaciji z noricam podobnimi kožnimi izpuščaji, povečane bezgavke, povečanje jeter, hepatitis (vse do jetrne odpovedi), povečano število belih krvničk v krvi (levkociti, z eozinofilijo ali brez nje).
- Različni tipi izpuščajev (npr. z belimi pikami, z mehurčki, z gnojnimi mehurčki, z odstranjevanjem kože, noricam podoben izpuščaj), razširjena rdečina kože, nekroza, mehurjasto odstopanje povrhnjice in membran sluznice, ki se kaže kot luščenje in možnost nastanka sepse (Stevens-Johnson sindrom/toksična epidermalna nekroliza).
- Živčnost,
- žeja,
- zmanjšanje telesne mase, povečanje apetita, nenadzorovana izguba apetita (anoreksija),
- vnetje sklepa, ki ga običajno spremlja bolečina in oteklina (artritis)
- nenormalno majhno število krvnih celic (belih ali rdečih celic ali krvnih ploščic),
- spremembe ali zmanjšanje količine urina zaradi vnetja ledvic (tubulointersticijski nefritis),
- vnetje jeter (hepatitis),
- rumenkasto obarvana koža (zlatenica),
- vnetje mehurja,
- poškodba jeter,
- povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi (indikator poškodbe mišic),
- nenadna srčna smrt,
- zmanjšano število rdečih krvničk (anemija),
- depresija,
- motnje spanja,
- izguba okusa,
- pekoč občutek,
- vrtoglavica,
- odpoved cirkulacije,
- vnetje pljuč (pljučnica),
- razjede v ustih, vnetje ustne sluznice,
- gastrointestinalno predrnje,

- sindrom rotatorne manšete rame,
- revmatična polimialgija,
- občutek vročine,
- nenadna izguba vida zaradi blokade očesne arterije.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Febuksostat Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Febuksostat Krka

- Učinkovina je febuksostat.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg febuksostata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg febuksostata.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, koloidni hidratirani silicijev dioksid in magnezijev stearat v jedru tablete ter polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, rumeni železov oksid (E172) – samo za 120 mg filmsko obložene tablete, in rdeči železov oksid (E172) – samo za 80 mg filmsko obložene tablete, v filmski oblogi.
Glejte poglavje 2 "Zdravilo Febuksostat Krka vsebuje laktozo in natrij".

Izgled zdravila Febuksostat Krka in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Febuksostat Krka 80 mg (tablete) so umazano roza, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Velikost tablet: približno 16 mm x 8 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka. Filmsko obložene tablete Febuksostat Krka 120 mg (tablete) so rjavkasto rumene, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule z razdelilno zarezo na obeh straneh. Velikost tablet: približno 19 mm x 8 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Zdravilo Febuksostat Krka je na voljo v škatlah po 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvajalec

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.